

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tremfya 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg guselkumaba v 0,45 ml. 1 ml raztopine vsebuje 100 mg guselkumaba.

Iz enega napolnjenega injekcijskega peresnika je mogoče prejeti 0,1 ml do 0,45 ml raztopine (kar ustreza 10 mg do 45 mg guselkumaba) v korakih po 0,05 ml.

Guselkumab je povsem humano monoklonsko protitelo G1 lambda (IgG1 λ), izdelano na ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,3 mg polisorbata 80 (E433) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (VarioJect)

Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlorumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev, s ciljnim pH 5,8 in osmolarnostjo približno 367,5 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in mladostnikih, ki so stari najmanj 6 let in so primerni za sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem psoriaze s plaki.

Odmerjanje

Napolnjen injekcijski peresnik 45 mg/0,45 ml je namenjen uporabi pri pediatričnih bolnikih, starih najmanj 6 let in s telesno maso manj kot 40 kg.

En napolnjen injekcijski peresnik je namenjen enkratni uporabi pri enem bolniku in ga je treba takoj po uporabi zavreči.

Psoriaza s plaki pri pediatričnih bolnikih (starost od 6 do 17 let)

Otroci, stari najmanj 6 let in s telesno maso manj kot 40 kg

Priporočeni odmerki do največ 45 mg so navedeni spodaj v preglednici 1, bolniki pa jih prejmejo s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4 in nato kot vzdrževalne odmerke vsakih 8 tednov.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki guselkumaba s subkutano injekcijo pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg

telesna masa (kg) (v času odmerjanja)	odmerek (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

Otroci, stari najmanj 6 let in s telesno maso 40 kg ali več

Za otroke s telesno maso 40 kg ali več je na voljo 100-miligramska napolnjena injekcijska brizga. Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Pri pediatričnih bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka mora bolnik prejeti ustrezen odmerek čimprej, nato pa nadaljevati z odmerjanjem po običajnem razporedu.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic ali jeter

Zdravila Tremfya pri teh dveh skupinah bolnikov niso preučevali. Na splošno ni pričakovati, da bi okvara ledvic ali jeter pomembno vplivali na farmakokinetiko monoklonskih protiteles, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Za dodatne informacije o izločanju guselkumaba glejte poglavje 5.2.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tremfya pri bolnikih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze.

Za zdravilo Tremfya ni predvideno, da bi si ga pediatrični bolniki dajali sami. Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju lahko zdravilo Tremfya bolniku injicira njegov skrbnik, če zdravnik presodi, da je to primerno, in zagotovi tudi ustrezno spremljanje bolnika. Skrbnikom je treba naročiti, naj bolniku injicirajo predpisano količino raztopine skladno z "Navodili za injiciranje", ki so priložena škatli z zdravilom.

Za navodila za pripravo zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Guselkumab lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Bolnikom s katero koli klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja ne sme uvesti, dokler okužba ne izzveni oziroma ni ustrezno zdravljena.

Bolnikom, zdravljenih z guselkumabom, je treba naročiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo znake ali simptome klinično pomembne kronične ali akutne okužbe. Če se pri bolniku pojavijo klinično pomembne ali resne okužbe ali če se ne odzove na običajno zdravljenje, je treba bolnika skrbno spremljati in prekiniti zdravljenje, dokler okužba ne izzveni.

Ugotavljanje prisotnosti tuberkuloze pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo guselkumab, je treba med in po zaključku zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, ki nimajo dokumentiranega ustreznega poteka zdravljenja, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o zdravljenju tuberkuloze.

Preobčutljivost

Po prihodu zdravila na trg so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je do resne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo in dispnejo prišlo več dni po zdravljenju z guselkumabom. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z guselkumabom prekiniti in bolniku uvesti ustrezno zdravljenje.

Zvišanje koncentracij jetrnih aminotransferaz

V kliničnih študijah s psoriatičnim artritisom so pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, opazili večjo incidenco zvišanja koncentracij jetrnih encimov kot pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom na vsakih 8 tednov ali s placebom (glejte poglavje 4.8).

Cepjenja

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati možnost, da bolnik opravi vsa za svojo starost primerna cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami. Bolniki, ki prejemajo guselkumab, ne smejo sočasno prejeti živih cepiv. O odzivu na živa oziroma inaktivirana cepiva ni podatkov.

Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje odložiti za najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku in ga nato ponovno uvesti najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo upoštevati dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju, katere najdejo v povzetku glavnih značilnosti zdravila posameznega cepiva.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,3 mg polisorbata 80 (E433) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s substrati CYP450

V študiji faze I pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki, zdravljenih z guselkumabom, spremembe v sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu in kofeinu po enkratnem odmerku guselkumaba niso bile klinično pomembne, kar pomeni, da interakcije med guselkumabom in različnimi substrati CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP1A2) niso verjetne. Pri sočasnem odmerjanju guselkumaba in substratov CYP450 odmerka ni treba prilagajati.

Sočasno imunosupresivno zdravljenje ali fototerapija

V študijah psoriarze varnosti in učinkovitosti guselkumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, niso ocenili.

4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 12 tednov po njem uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Nosečnost

Podatki o uporabi guselkumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Tremfya bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se guselkumab izloča v materino mleko pri človeku. Znano je, da se IgG pri človeku izločajo v materino mleko v prvih dneh po rojstvu in se kmalu zatem znižajo na majhne koncentracije, zato tveganja za dojenega otroka v tem obdobju ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali je potrebno prenehati z dojenjem ali pa se odreči zdravljenju z zdravilom Tremfya, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Za podatke o izločanju guselkumaba v mleko pri živalih (opicah *cinomolgus*) glejte poglavje 5.3.

Plodnost

Vpliva guselkumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tremfya nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek so bile okužbe dihal (približno 8% bolnikov v študijah z ulceroznim kolitisom, 11% bolnikov v študijah s Crohnovo boleznijo in 15% bolnikov v kliničnih študijah s psoriaro in psoriatičnim artritisom).

Celokupni varnostni profil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tremfya, je podoben pri bolnikih s psoriazijo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij s psoriazijo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo ter neželeni učinki, o katerih so poročali na osnovi izkušenj uporabe zdravila po prihodu na trg. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe dihal
	občasni	okužbe z virusom Herpes simplex
	občasni	glivične okužbe kože (dermatofitije)
	občasni	gastroenteritis
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost
	redki	anafilaksa
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgijs
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcije na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaz
	občasni	zmanjšano število nevtrofilcev

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane koncentracije aminotransferaz

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalne izvide testov jetrne funkcije, hipertransaminazemijo) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (8,6% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsake 4 tedne in 8,3% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsake 8 tednov) kot v skupini bolnikov s placebom (4,6%). V poteku enega leta so o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (opisano zgoraj) kot o neželenem učinku poročali pri 12,9% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne in pri 11,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsake 8 tednov.

Na osnovi laboratorijskih preiskav je večina zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) dosegala največ 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN). Zvišanja koncentracij aminotransferaz od > 3 do $\leq 5 \times$ ZMN oziroma $> 5 \times$ ZMN niso bila pogosta, je pa do njih prišlo pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, kot pa v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsake 8 tednov (Preglednica 3). Podoben vzorec pogostnosti glede na izraženost in po študijskih skupinah so opazili do konca 2-letne klinične študije psoriatičnega artritisa faze III.

Preglednica 3: Delež bolnikov z zvišanjem koncentracije aminotransferaz po izhodišču v dveh študijah psoriatičnega artritisa faze III

	do konca 24. tedna ^a			do konca 1. leta ^b	
	placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c
ALT					
>1 do ≤3 x ZMN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤5 x ZMN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x ZMN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 do ≤3 x ZMN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤5 x ZMN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x ZMN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a obdobje s placebom nadzorovanega zdravljenja

^b pri tem niso vključeni bolniki, ki so bili ob izhodišču randomizirani na prejemanje placeba in so nato prešli na prejemanje guselkumaba

^c število bolnikov, ki so v danem obdobju opravili najmanj eno preiskavo po izhodiščni za posamezen laboratorijski test

V kliničnih študijah psorize je bila v obdobju enega leta pogostnost zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov, podobna kot v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa. Tekom 5 let zdravljenja se incidenca zvišanja koncentracij aminotransferaz ni povečevala z vsakim letom zdravljenja z guselkumabom. Večina zvišanj koncentracij aminotransferaz je bila ≤ 3 x ZMN

Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v indukcijskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (tedni 0-12) o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab (1,7% bolnikov) kot v skupini bolnikov s placebom (0,6% bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalno jetrno funkcijo in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pri 3,4% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 4,1% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 2,4% bolnikov v skupini s placebom.

Na osnovi laboratorijskih preiskav so bila zvišanja koncentracij ALT oziroma AST v združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III manj pogosta kot v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III. Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (v 12. tednu) pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, poročali o zvišanju aminotransferaz na ≥ 3x ZMN, in sicer o zvišanju ALT (pri < 1% bolnikov) in zvišanju AST (pri < 1% bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah ALT in/ali AST na ≥ 3x ZMN poročali pri 2,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 2,6% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 1,9% bolnikov v skupini s placebom. Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Zmanjšano število nevtrofilcev

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zmanjšanem številu nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (0,9%) kot v skupini bolnikov s placebom (0%). V poteku enega leta so o zmanjšanju števila nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pri 0,9% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. V večini primerov je bilo zmanjšanje števila nevtrofilcev blago in prehodno, ni bilo povezano z okužbo in zaradi njega ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Gastroenteritis

V dveh kliničnih študijah psoriaraze faze III se je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja gastroenteritis pojavljal pogosteje v skupini, ki je prejela guselkumab (1,1%) kot v skupini s placebom (0,7%). Do konca 264. tedna je 5,8% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom, poročalo o gastroenteritisu. Gastroenteritisi niso bili resni in zaradi njih do konca 264. tedna ni bilo treba prekinjati zdravljenja z guselkumabom. Pogostnost pojavljanja gastroenteritisa v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja je bila podobna kot v kliničnih študijah psoriaraze.

Reakcije na mestu injiciranja

V dveh kliničnih študijah psoriaraze faze III so se do 48. tedna pri 0,7% injiciranj guselkumaba in 0,3% injiciranj placeba pojavile reakcije na mestu injiciranja. Do konca 264. tedna je bilo z reakcijo na mestu injiciranja povezanih 0,4% injiciranj guselkumaba. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage do zmerno, nobena ni bila resna, zaradi ene pa je bilo treba prekiniti zdravljenje z guselkumabom.

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III je do konca 24. tedna le malo bolnikov poročalo o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja, pri čemer je bilo število teh bolnikov v skupinah z guselkumabom nekoliko večje kot v skupini s placebom: 5 bolnikov (1,3%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov, 4 bolniki (1,1%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne in 1 bolnik (0,3%) v skupini s placebom. V kliničnih študijah psoriatičnega artritisa je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja en bolnik prekinil zdravljenje z guselkumabom zaradi reakcije na mestu injiciranja. V poteku enega leta je bil delež bolnikov, ki so poročali o 1 ali več reakcijah na mestu injiciranja v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov 1,6% in 2,4% v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne. Skupno je bila pogostnost injekcij z reakcijami na mestu injiciranja v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja podobna kot v kliničnih študijah psoriaraze.

V klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III je do konca 44. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7,9% bolnikov (2,5% injiciranj) v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne (v klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III so 200 mg guselkumaba dajali v dveh 100 mg injekcijah), v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov pa niso poročali o nobeni reakciji na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

V kliničnih študijah Crohnove bolezni faze II in faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 4,1% bolnikov (0,8% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 1,4% bolnikov (0,6% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage, nobena ni bila resna.

V klinični študiji Crohnove bolezni faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7% bolnikov (1,3% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 4,3% bolnikov (0,7% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba so ocenjevali z občutljivo imunsko metodo s toleranco na zdravilo.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III pri bolnikih s psoriazo in psoriatičnim artritisom je v 52 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri 5% (n=145) bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 8% (n=12) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,4% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize združenih podatkov študije faze III pri bolnikih s psoriazo je v 264 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 15% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 5% imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,76% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

V pediatrični študiji faze III je do 44. tedna do nastanka protiteles proti zdravilu prišlo pri 18% (n=21) pediatričnih bolnikov s psoriazo, ki so prejeli guselkumab. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, nobeden ni imel protiteles, ki bi bila opredeljena kot nevtralizacijska. Protitelesa proti guselkumabu niso bila povezana s spremembami v farmakokinetiki in klinični učinkovitosti ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja, vendar je bilo število bolnikov s prisotnimi protitelesi proti guselkumabu premajhno, da bi lahko sprejeli dokončne zaključke o vplivu na učinkovitost in varnost guselkumaba.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pri približno 12% bolnikov (n=58), zdravljenih z guselkumabom do 56 tednov, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 16% (n=9) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 2% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli intravensko indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 5% bolnikov (n=30), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 7% (n=2) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,3% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Po rezultatih analize študije faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% bolnikov (n=24), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

Psoriaza s plaki

Varnost guselkumaba so ocenjevali v s placebom in aktivno nadzorovani študiji faze III pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki. V tej klinični študiji so ocenjevali varnost uporabe zdravila do 52 tednov pri 120 bolnikih, starih od 6 do 17 let. Varnostni profil za subkutano injiciranje guselkumaba z uporabo 45 mg/0,45 ml napolnjenega injekcijskega peresnika ali 100 mg napolnjene injekcijske brizge pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, je bil skladen z varnostnim profilom, o katerem so poročali v študijah psoriaze s plaki pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnikom so v kliničnih študijah pri enem obisku za odmerjanje dajali intravenske odmerke guselkumaba do 1200 mg in subkutane odmerke do 400 mg brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov ter mu takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC16.

Mehanizem delovanja

Guselkumab je humano monoklonsko protitelo vrste IgG1 λ , ki se z antigenskim vezavnim mestom z visoko specifičnostjo in afiniteto selektivno veže na protein interlevkin 23 (IL-23). IL-23 je citokin, ki sodeluje pri vnetnih in imunskih odzivih. Z blokado vezave IL-23 na njegov receptor guselkumab zavre od IL-23 odvisno celično signaliziranje in sproščanje provnetnih citokinov.

Pri bolnikih s psoriazo s plaki je koncentracija IL-23 v koži povečana. V modelih *in vitro* se je pokazalo, da guselkumab zavira biološko aktivnost IL-23, tako da zavira njegovo interakcijo z receptorji za IL-23 na celični površini, ovira signaliziranje, ki ga posreduje IL-23, aktivacijo in kaskadno pot nastajanja citokinov. Klinični učinki guselkumaba pri psoriazi s plaki in psoriatičnem artritisu so posledica zaviranja signalnih poti, v katere je vpleten citokin IL-23.

Pokazalo se je, da so mieloične celice, ki izražajo receptorje Fc gama 1, (celice CD64) poglavitni vir IL-23 v vnetih tkivih pri psoriazi. Guselkumab je *in vitro* dokazal zaviranje IL-23 in vezavo na celice CD64. Ti rezultati kažejo, da guselkumab lahko nevtralizira delovanje IL-23 pri izvoru vnetja v celici.

Farmakodinamični učinki

V študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom zmanjšalo izražanje genov, ki omogočajo procesne poti v povezavi z IL-23 in limfociti Th17, in spremenilo profil izražanja genov, povezanih s psoriazo, kar so ugotavljali z analizo mRNK, pridobljeno z biopsijo kožnih lezij pri bolnikih s psoriazo s plaki v 12. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. V isti študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom omogočilo izboljšanje histoloških meril za psoriazo, ki so jih ocenjevali v 12. tednu in so vključevala zmanjšanje debeline epidermisa in gostote limfocitov T. Poleg tega so v študijah faze II in faze III s psoriazo s plaki pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili manjše koncentracije IL-17A, IL-17F in IL-22 v serumu kot pri bolnikih s placebom. Ti rezultati se ujemajo s kliničnimi koristmi, ki jih opažajo pri zdravljenju psoriaze s plaki z guselkumabom.

V študijah faze III so imeli bolniki s psoriatičnim artritisom ob izhodišču zvišane serumske koncentracije proteinov akutne faze: C-reaktivnega proteina, serumskega amiloida A in IL-6 ter Th17 efektorskih citokinov IL-17A, IL-17F in IL-22. Guselkumab je koncentracije teh proteinov znižal v 4 tednih od začetka zdravljenja. Do konca 24. tedna je guselkumab še dodatno znižal koncentracije teh proteinov v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, pa tudi v primerjavi z uporabo placeba.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriza s plaki pri odraslih

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah faze III pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo psorizo s plaki, ki so bili primerni za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje.

Študiji VOYAGE 1 in VOYAGE 2

V dveh študijah (VOYAGE 1 in VOYAGE 2) so ocenjevali učinkovitost in varnost guselkumaba v primerjavi s placebom in adalimumabom pri 1829 odraslih bolnikih. Bolniki, ki so bili randomizirani na guselkumab, (N=825) so prejeli 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4, nato pa vsakih 8 tednov do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) oziroma do konca 20. tedna (v študiji VOYAGE 2). Bolniki, ki so bili randomizirani na adalimumab, (N=582) so prejeli 80 mg adalimumaba v tednu 0 in 40 mg v tednu 1, nato pa 40 mg vsak drugi teden do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) oziroma do konca 23. tedna (v študiji VOYAGE 2). V obeh študijah so bolniki, ki so bili randomizirani na placebo (N=422), prejeli odmerek 100 mg guselkumaba v tednih 16 in 20, nato pa vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 1 so vsi bolniki, vključno s tistimi, ki so bili v tednu 0 randomizirani na adalimumab, začeli v tednu 52 odprto prejemati guselkumab vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 2 so tiste bolnike, ki so bili v tednu 0 randomizirani na guselkumab, v 28. tednu pa so pri njih opazili odziv PASI 90 (tj. indeks jakosti psorize in telesne površine, prizadete s psorizo - Psoriasis Area and Severity Index), ponovno randomizirali bodisi na nadaljnje prejetje guselkumaba vsakih 8 tednov (vzdrževalno zdravljenje) ali na prejetje placeba (opustitev zdravljenja). Bolniki so po opustitvi zdravljenja ponovno začeli prejemati guselkumab (z odmerjanjem ob začetku ponovne uvedbe, po 4 tednih in nato vsakih 8 tednov), če je pri njih prišlo do najmanj 50-odstotne izgube tistega izboljšanja odziva PASI 90, ki so ga dosegli v 28. tednu. Bolniki, ki so bili v tednu 0 randomizirani na prejetje adalimumaba in niso dosegli odziva PASI 90, so prejeli guselkumab v 28. in 32. tednu ter nato vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 2 so vsi bolniki začeli v tednu 76 odprto prejemati guselkumab vsakih 8 tednov.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile podobne med posameznimi študijskimi skupinami v študijah VOYAGE 1 in 2 z mediano vrednostjo ocene prizadete telesne površine (BSA - Body Surface Area) 22% oziroma 24%, z mediano izhodiščno oceno PASI 19 v obeh študijah, z mediano izhodiščno oceno dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI - Dermatology Life Quality Index) 14 oziroma 14,5, z izhodiščno oceno IGA (IGA - splošna ocena raziskovalca - Investigator's Global Assessment) hude prizadetosti s psorizo pri 25% oziroma 23% bolnikov ter z anamnezo psoriatičnega artritisa pri 19% oziroma 18% bolnikov.

Izmed vseh bolnikov, vključenih v študiji VOYAGE 1 in 2, jih 32% oziroma 29% predhodno še ni prejelo niti konvencionalnega sistema zdravljenja niti bioloških zdravil, 54% oziroma 57% jih je predhodno prejelo fototerapijo in 62% oziroma 64% jih je predhodno prejelo konvencionalno sistemsko zdravljenje. V obeh študijah se je 21% bolnikov predhodno že zdravilo z biološkimi zdravili, vključno z 11% bolnikov, ki so predhodno že prejeli najmanj en zaviralec faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α), in s približno 10% bolnikov, ki so že prejeli zaviralec IL-12/IL-23.

Učinkovitost guselkumaba so ocenjevali glede na celokupno stanje kožne bolezni, prizadetost posameznih predelov pri lokalizirani obliki (prizadetost lasišča, dlani, podplatov in nohtov) ter glede na kakovost življenja in izide zdravljenja po oceni bolnikov (patient reported outcomes). Druga dva primarna cilja opazovanja v študijah VOYAGE 1 in 2 sta bila delež bolnikov, ki doseže oceno IGA "brez znakov" ali "skoraj brez znakov prizadetosti" (IGA 0/1) in odziv PASI 90 do 16. tedna, v primerjavi z bolniki s placebom (glejte Preglednico 4).

Celokupno stanje kožne bolezni

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v primerjavi z bolniki s placebom v 16. tednu in v primerjavi z bolniki z adalimumabom v 24. oziroma v 48. tednu. Najbolj pomembni rezultati za oceno učinkovitosti na osnovi primarnih in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja so prikazani spodaj v Preglednici 4.

Preglednica 4: Povzetek kliničnih odzivov v študijah VOYAGE 1 in VOYAGE 2

	število bolnikov (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo (n=174)	guselkumab (n=329)	adalimumab (n=334)	placebo (n=248)	guselkumab (n=496)	adalimumab (n=248)
16. teden						
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. teden						
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. teden						
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 za primerjavo med guselkumabom in placebom

^b p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in adalimumabom za glavne sekundarne cilje opazovanja

^c p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in placebom za druge primarne cilje opazovanja

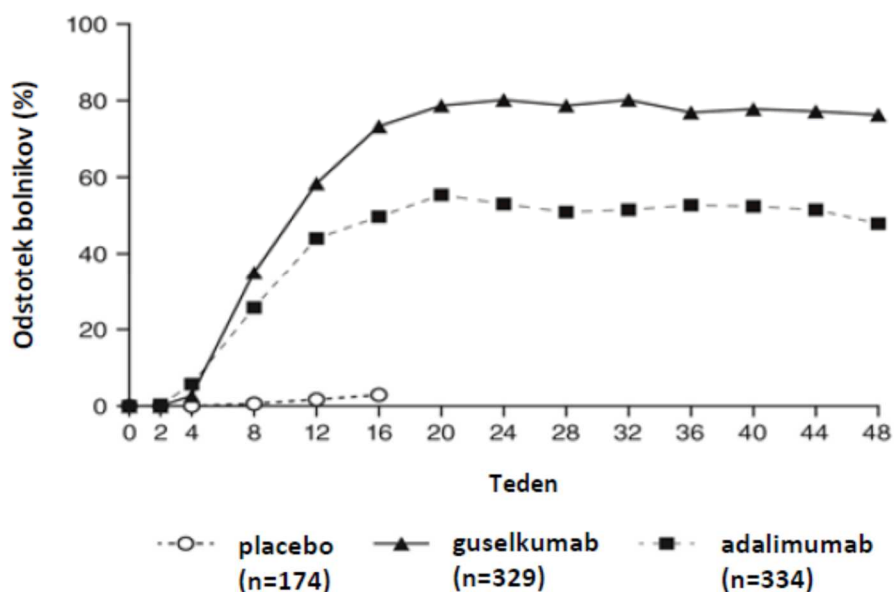
^d primerjave med guselkumabom in adalimumabom niso izvedli

^e p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in adalimumabom

Časovni potek odzivov

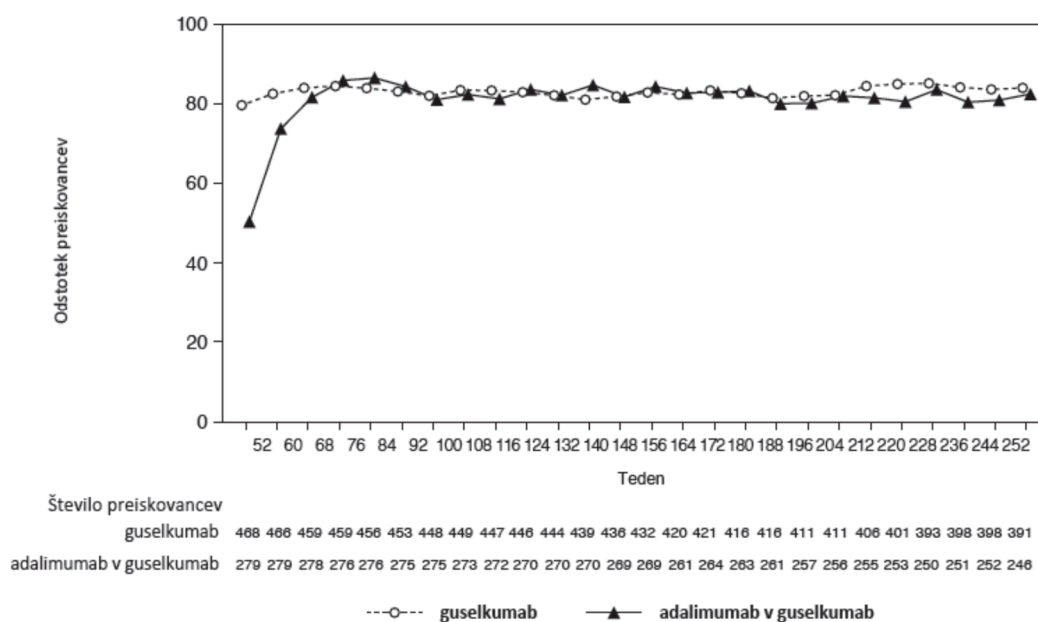
Guselkumab je začel učinkovati hitro, statistično značilno večji odstotek bolnikov z izboljšanjem ocene PASI kot pri bolnikih s placebom so opazili že po 2. tednu ($p < 0,001$). Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90, je bil številčno večji pri bolnikih z guselkumabom kot pri bolnikih z adalimumabom že od 8. tedna dalje, pri čemer je bila razlika med njima največja približno v 20. tednu (v študijah VOYAGE 1 in 2) in je vztrajala do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) (glejte Sliko 1).

Slika 1: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 do konca 48. tedna po posameznih obiskih (glede na randomizacijo v tednu 0) v študiji VOYAGE 1



V študiji VOYAGE 1 se je pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab, odziv PASI 90 ohranil od 52. do 252. tedna. Pri bolnikih, randomiziranih na adalimumab v tednu 0, ki so prešli na guselkumab v 52. tednu, pa se je odziv PASI 90 izboljševal od 52. do 76. tedna in se ohranil vse do 252. tedna (glejte Sliko 2).

Slika 2: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 po posameznih obiskih v odprti fazi študije VOYAGE 1



Učinkovitost in varnost guselkumaba sta bili dokazani neodvisno od starosti, spola, rase, telesne mase, lokacije plakov, izhodiščne ocene izraženosti bolezni (PASI), sočasnega psoriatičnega artritisa in predhodnega zdravljenja z biološkimi zdravili. Guselkumab je bil učinkovit tako pri bolnikih, ki še

niso prejeli konvencionalnega sistemskega zdravljenja ali bioloških zdravil, kot pri tistih, ki so že prejeli biološka zdravila.

V študiji VOYAGE 2 je 88,6% bolnikov, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z guselkumabom, do 48. tedna doseglo odziv PASI 90 v primerjavi 36,8% bolnikov, ki so po 28. tednu prekinili zdravljenje ($p < 0,001$). Izgubo odziva PASI 90 so opazili že 4 tedne po opustitvi zdravljenja z guselkumabom, pri čemer je bila mediana časa do izgube odziva PASI 90 približno 15 tednov. Med bolniki, ki so opustili zdravljenje in nato ponovno začeli prejemati guselkumab, jih je 80% ponovno doseglo odziv PASI 90 pri ocenjevanju 20 tednov po uvedbi ponovnega zdravljenja.

V študiji VOYAGE 2 je izmed 112 bolnikov, randomiziranih na adalimumab, ki niso dosegli odziva PASI 90 do 28. tedna, 66% doseglo odziv PASI 90 po 20 tednih zdravljenja z guselkumabom, 76% pa jih je doseglo odziv PASI 90 po 44 tednih zdravljenja. Dodatno je izmed 95 bolnikov, randomiziranih na guselkumab, ki niso dosegli odziva PASI 90 do 28. tedna, 36% bolnikov doseglo odziv PASI 90 v nadaljnjih 20 tednih zdravljenja in 41% bolnikov v nadaljnjih 44 tednih zdravljenja z guselkumabom. Pri bolnikih, ki so prešli z adalimumaba na guselkumab, niso opazili nobenih novih ugotovitev v povezavi z varnostjo zdravila.

Lokalizirana oblika bolezni

V študijah VOYAGE 1 in 2 so v 16. tednu ($p < 0,001$, Preglednica 5) pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom, opazili pomembno večje izboljšanje psoriaze lasišča, dlani in podplatov ter nohtov v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (po merilih za psorizo lasišča po oceni raziskovalca, Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], za palmoplantarno psorizo po oceni raziskovalca, Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], za psorizo nohtov na rokah po oceni raziskovalca, Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] in indeksa izraženosti psoriaze nohtov, Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]). Superiornost guselkumaba v primerjavi z adalimumabom so dokazali pri psorizi lasišča in psorizi dlani in podplatov v 24. tednu (v študijah VOYAGE 1 in 2) in v 48. tednu (v študiji VOYAGE 1) ($p < 0,001$), razen pri psorizi dlani in podplatov v 24. tednu [v študiji VOYAGE 2] in v 48. tednu [v študiji VOYAGE 1], $p < 0,05$.

Preglednica 5: Povzetek odzivov pri lokalizirani obliki bolezni v študijah VOYAGE 1 in 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. teden	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. teden	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. teden	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
odstotno izboljšanje, povprečje (standardna deviacija)						
16. teden	-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 podatki zajemajo samo bolnike z ocenami ss-IGA, f-PGA oziroma hf-PGA ≥ 2 ob izhodišču oziroma z izhodiščno vrednostjo indeksa NAPSI > 0

^b podatki zajemajo samo bolnike, ki so dosegli izboljšanje za ≥ 2 točki od izhodišča pri ocenah ss-IGA in/ali hf-PGA

^c $p < 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom za glavni sekundarni cilj opazovanja

^d primerjava med guselkumabom in adalimumabom ni bila izvedena

^e $p \leq 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom

Z zdravjem povezana kakovost življenja/izidi zdravljenja po oceni bolnikov

V študijah VOYAGE 1 in 2 so v 16. tednu opazili pomembno večje izboljšanje pri bolnikih z guselkumabom kot pri bolnikih s placebom ali adalimumabom, kar zadeva z zdravjem povezano kakovost življenja po oceni DLQI, po navedbah bolnikov glede simptomov psoriaze (srbenja, bolečin,

sklenja, zbadanja in občutka zategovanja kože) in ocene znakov (suhosti kože, razpok na koži, luščenja kože, drobnega luščenja ali luščenja zaplat kože, rdečine in krvavitev) s pomočjo beleženja v dnevnik znakov in simptomov psoriaze (PSSD - Psoriasis Symptoms and Signs Diary) (Preglednica 6). Znaki izboljšanja izidov, ki so jih navedli bolniki, so vztrajali do konca 24. tedna (v študijah VOYAGE 1 in 2) in do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1). V študiji VOYAGE 1 so se pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab, ta izboljšanja ohranila v odprti fazi študije do 252. tedna (glejte Preglednico 7).

Preglednica 6: Povzetek izidov po navedbah bolnikov v 16. tednu v študijah VOYAGE 1 in VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guselkumab	adalimumab	placebo	guselkumab	adalimumab
indeks DLQI , bolniki z izhodiščno oceno	170	322	328	248	495	247
sprememba od izhodišča, povprečje (standardna deviacija)						
16. teden	-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
ocena simptomov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	129	248	273	198	410	200
ocena simptomov = 0, n (%)						
16. teden	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
ocena znakov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	129	248	274	198	411	201
ocena znakov = 0, n (%)						
16. teden	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in placebom

^b primerjave med guselkumabom in adalimumabom niso izvedli

^c p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in placebom za glavni sekundarni cilj opazovanja

Preglednica 7: Povzetek izidov po navedbah bolnikov v odprti fazi študije VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. teden	156. teden	252. teden	76. teden	156. teden	252. teden
indeks DLQI , bolniki z izhodiščno oceno > 1, n	445	420	374	264	255	235
bolniki z indeksom DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
ocena simptomov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	347	327	297	227	218	200
ocena simptomov = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
ocena znakov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	347	327	297	228	219	201
ocena znakov = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

V študiji VOYAGE 2 je pri bolnikih z guselkumabom do 16. tedna prišlo do pomembno večjega izboljšanja od izhodišča kot pri bolnikih s placebom na področjih z zdravjem povezane kakovosti življenja, tesnobe in depresije ter delovnih omejitev po ocenah, pridobljenih s 36-točkovnim zdravstvenim vprašalnikom SF-36 (36-item Short Form), z bolnišnično lestvico tesnobe in depresije HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) in vprašalnikom o delovnih omejitvah (WLQ - Work

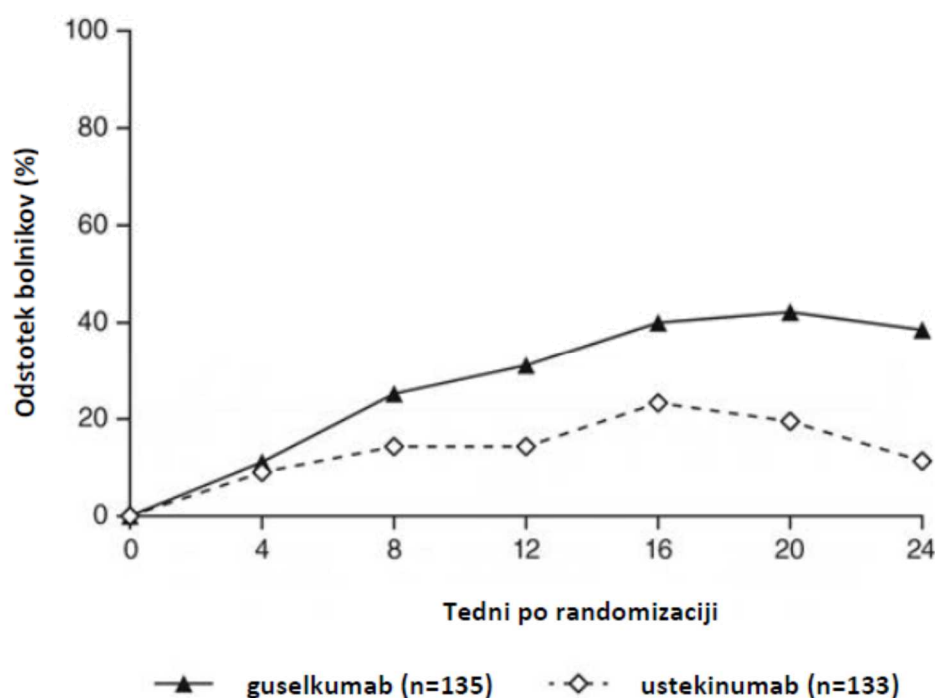
Limitations Questionnaire). Pri bolnikih, ki so bili v 28. tednu randomizirani na vzdrževalno zdravljenje, so izboljšanja ocen pri vseh treh vprašalnikih (SF-36, HADS in WLQ) vztrajala do konca 48. tedna in pri odpti fazi študije do 252. tedna.

Študija NAVIGATE

V študiji NAVIGATE so po 16 tednih primerjali učinkovitost guselkumaba in ustekinumaba pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali (kar pomeni, da niso dosegli odziva "brez znakov" ali "z minimalnimi znaki prizadetosti kože", ki jih označuje ocena IGA ≥ 2). Vsi bolniki (N=871) so v odprti študiji v tednih 0 in 4 prejeli ustekinumab (45 mg pri telesni masi ≤ 100 kg oziroma 90 mg pri telesni masi >100 kg). V 16. tednu so 268 bolnikov z oceno IGA ≥ 2 randomizirali tako, da so bodisi še naprej prejeli ustekinumab (N=133) vsakih 12 tednov ali pa so začeli zdravljenje z guselkumabom (N=135), ki so ga prejeli v tednih 16 in 20, nato pa vsakih 8 tednov. Izhodiščne karakteristike so bile pri randomiziranih bolnikih podobne kot tiste opažene v študijah VOYAGE 1 in 2.

Po randomizaciji je bil primarni cilj opazovanja število tistih obiskov po randomizaciji od 12. do 24. tedna, pri katerih so bolniki dosegli oceno IGA 0/1 in izboljšanje za ≥ 2 stopnji. Bolnike so pregledovali s 4-tedenskimi intervali na skupno štirih obiskih. Med bolniki, ki se niso zadostno odzvali na ustekinumab do randomizacije, so opazili statistično značilno večje izboljšanje učinkovitosti pri tistih, ki so prešli na uporabo guselkumaba, kot pri tistih, ki so nadaljevali zdravljenje z ustekinumabom. Od 12. do 24. tedna po randomizaciji so bolniki z guselkumabom dosegali oceno IGA 0/1 z izboljšanjem za ≥ 2 stopnji dvakrat pogosteje kot bolniki z ustekinumabom (s povprečnim številom takih obiskov 1,5 v primerjavi z 0,7, $p < 0,001$). Poleg tega je bil 12 tednov po randomizaciji večji delež bolnikov z guselkumabom, ki so dosegli oceno IGA 0/1 in izboljšanje za ≥ 2 stopnji (31,1% v primerjavi s 14,3%, $p = 0,001$) in odziv PASI 90 (48% v primerjavi s 23%, $p < 0,001$), kot delež bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom. Razliko v deležih bolnikov z odzivom med tistimi, ki so prejeli guselkumab, in tistimi, ki so prejeli ustekinumab, so opazili že 4 tedne po randomizaciji (11,1% v primerjavi z 9,0%), do največje razlike pa je prišlo 24 tednov po randomizaciji (glejte Sliko 3). Pri bolnikih, ki so prešli z ustekinumaba na guselkumab, niso opazili nobenih novih težav v povezavi z varnostjo zdravlila.

Slika 3: Odstotek bolnikov, ki so dosegli oceno IGA brez znakov prizadetosti (0) ali z minimalnimi znaki prizadetosti kože (1) in izboljšanje ocene za najmanj 2 stopnji od tedna 0 do 24. tedna, po posameznih obiskih po randomizaciji v študiji NAVIGATE



Študija ECLIPSE

Učinkovitost in varnost guselkumaba so raziskovali tudi v dvojno slepi študiji in ga primerjali z sekukinumabom. Bolnike so randomizirali na guselkumab (N = 534; 100 mg v tednu 0, 4 nato pa vsakih 8 tednov) ali sekukinumab (N = 514; 300 mg v tednu 0, 1, 2, 3, 4, in nato vsake 4 tedne). Zadnji odmerek so bolniki obeh skupin prejeli v 44. tednu.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile skladne s populacijo zmerne do hude psoriaze s plaki z mediano BSA 20%, z mediano izhodiščno oceno PASI 18 in z izhodiščno oceno IGA hude prizadetosti s psoriaro pri 24% bolnikih.

Glede na primarni cilj opazovanja, odziv PASI 90 v 48. tednu, je bil guselkumab superiornejši kot sekukinumab (84,5% proti 70,0%, $p < 0,001$). Primerjalne stopnje odziva PASI so predstavljene v Preglednici 8.

Preglednica 8: Stopnje odziva PASI v študiji ECLIPSE

	Število bolnikov (%)	
	guselkumab (N = 534)	sekukinumab (N = 514)
primarni cilj opazovanja odziv PASI 90 v 48. tednu	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
glavni sekundarni cilji opazovanja odziv PASI 75 v 12. tednu in v 48. tednu	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
odziv PASI 75 v 12. tednu	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
odziv PASI 90 v 12. tednu	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
odziv PASI 100 v 48. tednu	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

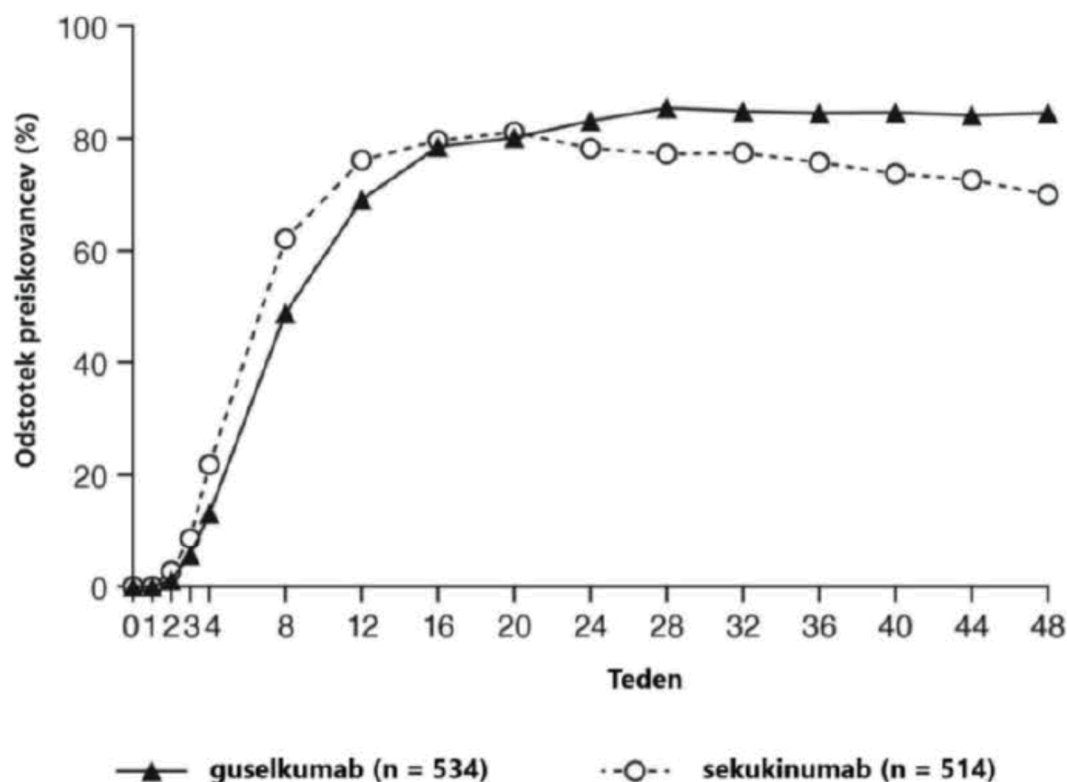
^a $p < 0,001$ za superiornost

^b $p < 0,001$ za neinferiornost, $p=0,062$ za superiornost

^c formalno statistično testiranje ni bilo izvedeno

Stopnje odziva PASI 90 za guselkumab in sekukinumab do konca 48. tedna so prikazane na Sliki 4.

Slika 4: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 do konca 48. tedna, po posameznih obiskih (bolniki, randomizirani v tednu 0) v študiji ECLIPSE



Pediatrična populacija

Psoriaza s plaki pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v eni multicentrični, randomizirani, s placebom in in aktivnim biološkim primerjalnim zdravilom nadzorovani študiji (študija PROTOSTAR) pri 120 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, ki so imeli zmerno do hudo psorizao s plaki in so bili primerni za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje, njihova bolezen pa s fototerapijo in/ali lokalnimi zdravili ni bila ustrezno obvladana. Študija PROTOSTAR je potekala v dveh delih. 1. del je obsegal 16-tedensko obdobje randomiziranega, s placebom in aktivnim primerjalnim zdravilom nadzorovanega zdravljenja, ki mu je sledilo nenadzorovano obdobje opustitve in nato ponovne uvedbe zdravljenja ali začetka zdravljenja z guselkumabom do 52. tedna. 2. del študije je predstavljala skupina z odprtim zdravljenjem z guselkumabom do 52. tedna.

Vključeni bolniki so dosegali oceno ≥ 3 na 5-točkovni lestvici celokupne izraženosti bolezni IGA, oceno PASI ≥ 12 in so imeli prizadete $\geq 10\%$ telesne površine (BSA) ter najmanj eno od naslednjih karakteristik: 1) zelo debele lezije, 2) klinično pomembno prizadetost kože na obrazu, spolovilih ali rokah oziroma stopalih, 3) oceno PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ali 5) IGA = 4. Bolniki z gutatno, eritrodermično ali pustulozno psorizao niso bili vključeni v študijo.

V 1. delu so 92 bolnikov, starih od 6 do 17 let, randomizirali na prejemanje subkutanih injekcij bodisi guselkumaba (n = 41) ali placeba (n = 25) v tednih 0, 4 in 12 ali aktivnega biološkega primerjalnega zdravila (n=26) enkrat na teden. V 2. delu so dodatno vključili še 28 adolescentnih bolnikov, starih od 12 do 17 let, prejeli pa so subkutane injekcije guselkumaba v tednih 0 in 4, nato pa vsakih 8 tednov. V skupini z guselkumabom so bolniki s telesno maso manj kot 70 kg prejeli odmerke 1,3 mg/kg z napolnjenim injekcijskim peresnikom 45 mg/0,45 ml, bolniki s telesno maso 70 kg ali več pa so prejeli odmerke 100 mg z napolnjeno injekcijsko brizgo.

Dva primarna cilja opazovanja sta bila delež bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, in delež bolnikov, ki so dosegli oceno IGA 0 ("brez znakov") ali 1 ("skoraj brez znakov prizadetosti") do 16. tedna.

Sekundarni cilji opazovanja so bili med drugimi deleži bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90, oceno IGA 0 ("brez znakov") ali odziv PASI 100 do 16. tedna.

Pri 92 bolnikih v nadzorovanem delu študije so bile izhodiščne demografske karakteristike večinoma podobne med posameznimi študijskimi skupinami. Med vsemi je bilo 55% bolnikov moškega spola, 85% je bilo belcev, povprečna telesna masa je bila približno 57,3 kg, povprečna starost pa 12,9 let, pri čemer je bilo 33% bolnikov starih manj kot 12 let.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile na splošno primerljive v vseh zdravljenih skupinah, z mediano izhodiščno BSA 20%, mediano izhodiščno oceno PASI približno 17, izhodiščno oceno IGA hude prizadetosti s psoriazo pri 20% bolnikov (placebo) oz. 24% bolnikov (guselkumab) ter anamnezo psoriatičnega artritisa pri 3,3% bolnikov.

Celokupno stanje kožne bolezni

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v primerjavi z bolniki s placebom v 16. tednu. Ključni rezultati za oceno učinkovitosti na osnovi ciljev opazovanja so prikazani spodaj v Preglednici 9.

Preglednica 9: Povzetek ciljev opazovanja v 16. tednu v študiji PROTOSTAR

	placebo (N=25)	guselkumab (N=41)	vrednost p
ocena IGA "brez znakov" (0) ali "skoraj brez znakov" (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
ocena IGA "brez znakov" (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
bolniki z odzivom PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
bolniki z odzivom PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
bolniki z odzivom PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
sprememba ocene CDLQI od izhodišča, povprečje najmanjših kvadratov (95-odstotni IZ) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI = otroški dermatološki indeks kakovosti življenja (Children's Dermatology Life Quality Index)

^a povprečje najmanjših kvadratov = povprečje po metodi najmanjših kvadratov (LSMean, least squares mean)

V 1. delu študije PROTOSTAR so po 16-tedenskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja bolnike, zdravljene z guselkumabom, ki so dosegli odziv PASI 90 do 16. tedna, izključili iz zdravljenja. Izgubo odziva PASI 90 so opazili že 12 tednov po opustitvi zdravljenja z guselkumabom, pri čemer je bila mediana časa do izgube odziva PASI 90 približno 24 tednov. Med bolniki, ki so prejeli guselkumab in niso dosegli odziva PASI 90 do 16. tedna, so pa nadaljevali zdravljenje z guselkumabom še 32 tednov, jih je do 52. tedna 72,2% doseglo odziv PASI 75, 61,1% pa odziv PASI 90.

Med bolniki, ki so bili v tednu 0 randomizirani na prejemanje placeba in niso dosegli odziva PASI 90 do 16. tedna, so pa nato prešli na prejemanje guselkumaba, jih je do 52. tedna 95,0% doseglo odziv PASI 75, 65,0% pa odziv PASI 90.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let z zmerno do hudo psoriazo s plaki, zdravljenih s subkutano injekcijo guselkumaba z uporabo 45 mg/0,45 ml napolnjenega injekcijskega peresnika ali 100 mg napolnjene injekcijske brizge (glejte poglavje 4.2), so bile najnižje serumske koncentracije guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do konca 20. tedna in so bile znotraj okvira vrednosti pri odraslih.

Pri prediatričnih bolnikih s psoriazo s plaki pri priporočenem režimu odmerjanja v celotnem razponu telesne mase pride do podobne predvidene serumske izpostavljenosti guselkumabu kot pri odraslih.

Odrasla populacija

Absorpcija

Po enkratni 100 mg subkutani injekciji je guselkumab pri zdravih preiskovancih dosegel povprečno najvišjo serumsko koncentracijo ($C_{\max}$) 8,09 µg/ml (s standardno deviacijo $\pm 3,68$ µg/ml) približno 5,5 dni po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost guselkumaba po enkratni 100-miligramski subkutani injekciji je bila pri zdravih preiskovancih ocenjena na približno 49%.

Pri bolnikih s psoriazo s plaki je po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov guselkumab dosegel serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja do konca 20. tedna. V dveh študijah faze III pri bolnikih s psoriazo s plaki sta bili povprečni najnižji serumski koncentraciji guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja 1,15 µg/ml s standardno deviacijo $\pm 0,73$ µg/ml oziroma 1,23 µg/ml s standardno deviacijo $\pm 0,84$ µg/ml.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku je bil pri zdravih preiskovancih povprečni volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) v študijah od približno 7 do 10 l.

Biotransformacija

Natančna pot presnove guselkumaba ni bila opisana. Glede na to, da je guselkumab človeško monoklonsko protiteleso, je mogoče pričakovati, da se razgradi na manjše peptide in aminokisline preko kataboličnih procesov tako kot endogena protitelesa IgG.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku je pri zdravih preiskovancih povprečni sistemski očistek (CL) v študijah znašal od 0,288 do 0,479 l/dan. Povprečni razpolovni čas ($T_{1/2}$) guselkumaba v študijah je bil pri zdravih preiskovancih približno 17 dni, pri bolnikih s psoriazo s plaki pa približno 15 do 18 dni.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike so pokazali, da sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, peroralnih kortikosteroidov in csDMARD, kot je MTX, ne vpliva na očistek guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni subkutani injekciji odmerkov od 10 mg do 300 mg se je pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s psoriazo s plaki sistemska izpostavljenost guselkumabu ($C_{\max}$ in AUC) povečevala približno sorazmerno z odmerkom.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Za ugotavljanje vpliva okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko guselkumaba niso opravili posebnih študij. Pričakovati je, da izločanje nespremenjenega guselkumaba, monoklonskega protitelesa IgG, skozi ledvice poteka v majhnem obsegu in je manj pomembno. Podobno tudi okvara jeter predvidoma ne vpliva na izločanje guselkumaba iz telesa, ker se monoklonska protitelesa IgG izločajo predvsem z znotrajceličnim katabolizmom. Po podatkih analize populacijske farmakokinetike pri odraslih očistek kreatinina in jetrna funkcija ne vplivata pomembno na očistek guselkumaba.

Telesna masa

Očistek in volumen porazdelitve guselkumaba se povečujeta z večanjem telesne mase in odmerke je treba prilagajati telesni masi do 40 kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in na prenatalni in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah cinomolgus so živali dobro prenašale intravensko ali subkutano dani guselkumab. Enkrat tedenski subkutani odmerki 50 mg/kg so pri opicah povzročili izpostavljenost zdravilu (AUC), ki je bila 23-krat tolikšna kot največja klinična izpostavljenost po prejemu 200 mg intravensko. Poleg tega pri izvajanju študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in v usmerjeni farmakološki študiji kardiovaskularne varnosti pri opicah cinomolgus niso opazili neželenih imunotoksičnih učinkov ali neželenih farmakoloških učinkov na varnost kardiovaskularnega sistema.

Pri histopatoloških preiskavah na živalih, ki so jim zdravilo dajali do največ 24 tednov, ali po 12-tedenskem obdobju premora, v katerem so še vedno lahko zaznali koncentracijo učinkovine v serumu, niso opazili nobenih prekancerogenih sprememb.

Študij mutagenosti ali kancerogenosti z guselkumabom niso izvajali.

V mleku opic cinomolgus 28 dni po porodu niso zaznali prisotnosti guselkumaba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,45 ml raztopine v napolnjeni stekleni brizgi, vstavljeni v napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo z avtomatskim varovalom igle in nastavljivim batom za izbiro odmerka.

Zdravilo Tremfya je na voljo v pakiranjih z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko vzamete napolnjen injekcijski peresnik iz hladilnika, ga pustite v škatli in pred injiciranjem zdravila Tremfya počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete stresati.

Pred uporabo je priporočljivo, da napolnjen injekcijski peresnik vizualno pregledate. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev. Zdravila Tremfya ne smete uporabljati, če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje večje delce.

Vsakemu pakiranju so priložena "Navodila za injiciranje" s podrobnim opisom priprave in dajanja zdravila z napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1234/012 1 napolnjen injekcijski peresnik

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

Guselkumab je povsem humano monoklonsko protitelo G1 lambda (IgG1 λ), izdelano na ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E433) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlorumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev, s ciljnim pH 5,8 in osmolarnostjo približno 367,5 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki pri odraslih

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza s plaki pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in mladostnikih, ki so stari najmanj 6 let in so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriatični artritis

Zdravilo Tremfya je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX) indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, pri katerih odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) ni bil zadosten ali zdravljenja niso prenašali (glejte poglavje 5.1).

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano.

Odmerjanje

Psoriaza s plaki pri odraslih

Priporočeni odmerek je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje vsakih 8 tednov.

Pri bolnikih, pri katerih po 16 tednih zdravljenja ne pride do odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Psoriaza s plaki pri pediatričnih bolnikih (starost od 6 do 17 let)

Otroci, stari najmanj 6 let in s telesno maso 40 kg ali več

Priporočeni odmerek je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje vsakih 8 tednov.

Otroci, stari najmanj 6 let in s telesno maso manj kot 40 kg

Za otroke s telesno maso manj kot 40 kg je na voljo napolnjen injekcijski peresnik 45 mg/0,45 ml. Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Pri pediatričnih bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Psoriatični artritis

Priporočeni odmerek je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje na vsakih 8 tednov. Pri bolnikih, pri katerih po klinični presoji obstaja veliko tveganje za okvaro sklepov, je mogoče razmisliti o odmerjanju 100 mg na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporoča se eden od naslednjih dveh indukcijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.
- ali
- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in ga nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, pride v poštev drugačna možnost odmerjanja, in sicer vzdrževalni odmerek 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Za odmerek 200 mg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporoča se eden od naslednjih dveh indukcijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje;
- ali
- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in ga nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, je treba razmisliti o vzdrževalnem režimu odmerjanja 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Za odmerek 200 mg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka mora bolnik prejeti ustrezen odmerek čimprej, nato pa nadaljevati z odmerjanjem po običajnem razporedu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Podatki o uporabi zdravila pri starejših (starih 65 let ali več) so omejeni, še manj je na voljo podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih, starih 75 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic ali jeter

Zdravila Tremfya pri teh dveh skupinah bolnikov niso preučevali. Na splošno ni pričakovati, da bi okvara jeter ali ledvic pomembno vplivali na farmakokinetiko monoklonskih protiteles, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Za dodatne informacije o izločanju guselkumaba glejte poglavje 5.2.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tremfya pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, Crohnovo boleznijo in psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, in bolnikih s psoriazom, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo. Primerna mesta za injiciranje so trebuh, stegno in zadnji del nadlakti.

Zdravila Tremfya se ne sme injicirati na mestih, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko odrasli bolniki sami injicirajo zdravilo Tremfya ali jim zdravilo injicira njihov skrbnik, če zdravnik presodi, da je to primerno, in zagotovi tudi ustrezno spremljanje bolnika. Odraslim bolnikom oziroma skrbnikom je treba naročiti, naj injicirajo vso raztopino, skladno z "Navodili za injiciranje", ki so priložena v škatli z zdravilom. Za zdravilo Tremfya ni predvideno, da bi si ga pediatrični bolniki dajali sami.

Za navodila za pripravo zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Guselkumab lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Bolnikom s katero koli klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja ne sme uvesti, dokler okužba ne izzveni oziroma ni ustrezno zdravljena.

Bolnikom, zdravljenih z guselkumabom, je treba naročiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo znake ali simptome klinično pomembne kronične ali akutne okužbe. Če se pri bolniku pojavijo klinično pomembne ali resne okužbe ali če se ne odzove na običajno zdravljenje, je treba bolnika skrbno spremljati in prekiniti zdravljenje, dokler okužba ne izzveni.

Ugotavljanje prisotnosti tuberkuloze pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo guselkumab, je treba med in po zaključku zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, ki nimajo dokumentiranega ustreznega poteka zdravljenja, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o zdravljenju tuberkuloze.

Preobčutljivost

Po prihodu zdravila na trg so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je do resne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo in dispnejo prišlo več dni po zdravljenju z guselkumabom. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z guselkumabom prekiniti in bolniku uvesti ustrezno zdravljenje.

Zvišanje koncentracij jetrnih aminotransferaz

V kliničnih študijah s psoriatičnim artritisom so pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, opazili večjo incidenco zvišanja koncentracij jetrnih encimov kot pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom na vsakih 8 tednov ali s placebom (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju guselkumaba na vsake 4 tedne za psoriatični artritis je priporočljiva ocena jetrnih encimov ob začetku zdravljenja in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika. V primeru zvišanja koncentracij alanin aminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] in suma na z

zdravilom povzročeno okvaro jeter je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena.

Cepjenja

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati možnost, da bolnik opravi vsa potrebna cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami. Bolniki, ki prejemajo guselkumab, ne smejo sočasno prejeti živih cepiv. O odzivu na živa oziroma inaktivirana cepiva ni podatkov.

Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje odložiti za najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku in ga nato ponovno uvesti najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo upoštevati dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju, katere najdejo v povzetku glavnih značilnosti zdravila posameznega cepiva.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s substrati citokroma P450 (CYP450)

V študiji faze I pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki, zdravljenih z guselkumabom, spremembe v sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu in kofeinu po enkratnem odmerku guselkumaba niso bile klinično pomembne, kar pomeni, da interakcije med guselkumabom in različnimi substrati CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP1A2) niso verjetne. Pri sočasnem odmerjanju guselkumaba in substratov CYP450 odmerka ni treba prilagajati.

Sočasno imunosupresivno zdravljenje ali fototerapija

V študijah psoriaze varnosti in učinkovitosti guselkumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, niso ocenili. V študijah psoriatičnega artritisa ni kazalo, da bi sočasna uporaba metotreksata (MTX) vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

V študijah ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni ni kazalo, da bi sočasna uporaba imunomodulatorjev (npr. azatioprina [AZA] ali 6-merkaptopurina [6-MP]) ali kortikosteroidov vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 12 tednov po njem uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Nosečnost

Podatki o uporabi guselkumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Tremfya bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se guselkumab izloča v materino mleko pri človeku. Znano je, da se IgG pri človeku izločajo v materino mleko v prvih dneh po rojstvu in se kmalu zatem znižajo na majhne koncentracije, zato tveganja za dojenega otroka v tem obdobju ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali je potrebno prenehati z dojenjem ali pa se odreči zdravljenju z zdravilom Tremfya, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Za podatke o izločanju guselkumaba v mleko pri živalih (opicah *cinomolgus*) glejte poglavje 5.3.

Plodnost

Vpliva guselkumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tremfya nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek so bile okužbe dihal (približno 8% bolnikov v študijah z ulceroznim kolitisom, 11% bolnikov v študijah s Crohnovo boleznijo in 15% bolnikov v kliničnih študijah s psoriazom in psoriatičnim artritisom).

Celokupni varnostni profil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tremfya, je podoben pri bolnikih s psoriazom, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo.

Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 1 so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij s psoriazom, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo ter neželeni učinki, o katerih so poročali na osnovi izkušenj uporabe zdravila po prihodu na trg. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe dihal
	občasni	okužbe z virusom Herpes simplex
	občasni	glivične okužbe kože (dermatofitije)
	občasni	gastroenteritis
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost
	redki	anafilaksa
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgijs
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcije na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaz

	občasni	zmanjšano število nevtrofilcev
--	---------	--------------------------------

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane koncentracije aminotransferaz

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalne izvide testov jetrne funkcije, hipertransaminazemijo) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (8,6% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsake 4 tedne in 8,3% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsakih 8 tednov) kot v skupini bolnikov s placebom (4,6%). V poteku enega leta so o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (opisano zgoraj) kot o neželenem učinku poročali pri 12,9% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne in pri 11,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov.

Na osnovi laboratorijskih preiskav je večina zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) dosegala največ 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN). Zvišanja koncentracij aminotransferaz od > 3 do ≤ 5 x ZMN oziroma > 5 x ZMN niso bila pogosta, je pa do njih prišlo pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, kot pa v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov (Preglednica 2). Podoben vzorec pogostnosti glede na izraženost in po študijskih skupinah so opazili do konca 2-letne klinične študije psoriatičnega artritisa faze III.

Preglednica 2: Delež bolnikov z zvišanjem koncentracije aminotransferaz po izhodišču v dveh študijah psoriatičnega artritisa faze III

	do konca 24. tedna ^a			do konca 1. leta ^b	
	placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c
ALT					
>1 do ≤ 3 x ZMN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤ 5 x ZMN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x ZMN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 do ≤ 3 x ZMN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤ 5 x ZMN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x ZMN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a obdobje s placebom nadzorovanega zdravljenja

^b pri tem niso vključeni bolniki, ki so bili ob izhodišču randomizirani na prejemanje placeba in so nato prešli na prejemanje guselkumaba

^c število bolnikov, ki so v danem obdobju opravili najmanj eno preiskavo po izhodiščni za posamezen laboratorijski test

V kliničnih študijah psoriarze je bila v obdobju enega leta pogostnost zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov, podobna kot v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa. Tekom 5 let zdravljenja se incidenca zvišanja koncentracij aminotransferaz ni povečevala z vsakim letom zdravljenja z guselkumabom. Večina zvišanj koncentracij aminotransferaz je bila ≤ 3 x ZMN.

Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v indukcijskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (tedni 0-12) o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab (1,7% bolnikov) kot v skupini bolnikov s placebom (0,6% bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalno jetrno funkcijo in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pri 3,4% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 4,1% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 2,4% bolnikov v skupini s placebom.

Na osnovi laboratorijskih preiskav so bila zvišanja koncentracij ALT oziroma AST v združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III manj pogosta kot v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III. Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (v 12. tednu) pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, poročali o zvišanju aminotransferaz na $\geq 3 \times \text{ZMN}$, in sicer o zvišanju ALT (pri $< 1\%$ bolnikov) in zvišanju AST (pri $< 1\%$ bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah ALT in/ali AST na $\geq 3 \times \text{ZMN}$ poročali pri 2,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 2,6% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 1,9% bolnikov v skupini s placebom. Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Zmanjšano število nevtrofilcev

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zmanjšanem številu nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (0,9%) kot v skupini bolnikov s placebom (0%). V poteku enega leta so o zmanjšanju števila nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pri 0,9% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. V večini primerov je bilo zmanjšanje števila nevtrofilcev blago in prehodno, ni bilo povezano z okužbo in zaradi njega ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Gastroenteritis

V dveh kliničnih študijah psoriarze faze III se je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja gastroenteritis pojavljal pogosteje v skupini, ki je prejela guselkumab (1,1%) kot v skupini s placebom (0,7%). Do konca 264. tedna je 5,8% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom, poročalo o gastroenteritisu. Gastroenteritisi niso bili resni in zaradi njih do konca 264. tedna ni bilo treba prekinjati zdravljenja z guselkumabom. Pogostnost pojavljanja gastroenteritisa v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja je bila podobna kot v kliničnih študijah psoriarze.

Reakcije na mestu injiciranja

V dveh kliničnih študijah psoriarze faze III so se do 48. tedna pri 0,7% injiciranj guselkumaba in 0,3% injiciranj placeba pojavile reakcije na mestu injiciranja. Do konca 264. tedna je bilo z reakcijo na mestu injiciranja povezanih 0,4% injiciranj guselkumaba. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage do zmerne, nobena ni bila resna, zaradi ene pa je bilo treba prekiniti zdravljenje z guselkumabom.

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III je do konca 24. tedna le malo bolnikov poročalo o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja, pri čemer je bilo število teh bolnikov v skupinah z guselkumabom nekoliko večje kot v skupini s placebom: 5 bolnikov (1,3%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov, 4 bolniki (1,1%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne in 1 bolnik (0,3%) v skupini s placebom. V kliničnih študijah psoriatičnega artritisa je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja en bolnik prekinil zdravljenje z guselkumabom zaradi reakcije na mestu injiciranja. V poteku enega leta je bil delež bolnikov, ki so poročali o 1 ali več reakcijah na mestu injiciranja v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov 1,6% in 2,4%

v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne. Skupno je bila pogostnost injekcij z reakcijami na mestu injiciranja v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja podobna kot v kliničnih študijah psoriaze.

V klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III je do konca 44. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7,9% bolnikov (2,5% injiciranj) v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne (v klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III so 200 mg guselkumaba dajali v dveh 100 mg injekcijah), v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov pa niso poročali o nobeni reakciji na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

V kliničnih študijah Crohnove bolezni faze II in faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 4,1% bolnikov (0,8% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 1,4% bolnikov (0,6% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage, nobena ni bila resna.

V klinični študiji Crohnove bolezni faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7% bolnikov (1,3% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 4,3% bolnikov (0,7% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba so ocenjevali z občutljivo imunsko metodo s toleranco na zdravilo.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III pri bolnikih s psoriazo in psoriatičnim artritisom je v 52 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri 5% (n=145) bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 8% (n=12) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,4% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize združenih podatkov študije faze III pri bolnikih s psoriazo je v 264 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 15% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 5% imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,76% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

V pediatrični študiji faze III je do 44. tedna do nastanka protiteles proti zdravilu prišlo pri 18% (n=21) pediatričnih bolnikov s psoriazo, ki so prejeli guselkumab. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, nobeden ni imel protiteles, ki bi bila opredeljena kot nevtralizacijska. Protitelesa proti guselkumabu niso bila povezana s spremembami v farmakokinetiki in klinični učinkovitosti ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja, vendar je bilo število bolnikov s prisotnimi protitelesi proti guselkumabu premajhno, da bi lahko sprejeli dokončne zaključke o vplivu na učinkovitost in varnost guselkumaba.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli intravensko indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, pri približno 12% bolnikov (n=58), zdravljenih z guselkumabom do 56 tednov, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 16% (n=9) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 2% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize podatkov študije faze III do 24. tedna je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% (n=24) bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu,

jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli intravensko indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 5% bolnikov (n=30), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 7% (n=2) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,3% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Po rezultatih analize študije faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% bolnikov (n=24), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

Psoriza s plaki

Varnost guselkumaba so ocenjevali v s placebom in aktivno nadzorovani študiji faze III pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psorizo s plaki. V tej klinični študiji so ocenjevali varnost uporabe zdravila do 52 tednov pri 120 bolnikih, starih od 6 do 17 let. Varnostni profil za subkutano injekcijo guselkumaba z uporabo 45 mg/0,45 ml napolnjenega injekcijskega peresnika ali 100 mg napolnjene injekcijske brizge pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, je bil skladen z varnostnim profilom, o katerem so poročali v študijah psorize s plaki pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnikom so v kliničnih študijah pri enem obisku za odmerjanje dajali intravenske odmerke guselkumaba do 1200 mg in subkutane odmerke do 400 mg brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov ter mu takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukinov, oznaka ATC: L04AC16.

Mehanizem delovanja

Guselkumab je humano monoklonsko protitelo vrste IgG1 λ , ki se z antigenim vezavnim mestom z visoko specifičnostjo in afiniteto selektivno veže na protein interleukin 23 (IL-23). IL-23 je citokin, ki sodeluje pri vnetnih in imunskih odzivih. Z blokado vezave IL-23 na njegov receptor guselkumab zavre od IL-23 odvisno celično signaliziranje in sproščanje proinflammatoryh citokinov.

Pri bolnikih s psoriazom s plaki je koncentracija IL-23 v koži povečana. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana v tkivu debelega črevesa. V modelih *in vitro* se je pokazalo, da guselkumab zavira biološko aktivnost IL-23, tako da zavira njegovo interakcijo z receptorji za IL-23 na celični površini, ovira signaliziranje, ki ga posreduje IL-23, aktivacijo in kaskadno pot nastajanja citokinov. Klinični učinki guselkumaba pri psoriazah s plaki, psoriatičnem artritisu, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni so posledica zaviranja signalnih poti, v katere je vpleten citokin IL-23.

Pokazalo se je, da so mieloične celice, ki izražajo receptorje Fc gama 1, (celice CD64) poglavitni vir IL-23 v vnetih tkivih pri psoriazah, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Guselkumab je *in vitro* dokazal zaviranje IL-23 in vezavo na celice CD64. Ti rezultati kažejo, da guselkumab lahko nevtralizira delovanje IL-23 pri izvoru vnetja v celici.

Farmakodinamični učinki

V študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom zmanjšalo izražanje genov, ki omogočajo procesne poti v povezavi z IL-23 in limfociti Th17, in spremenilo profil izražanja genov, povezanih s psoriazom, kar so ugotavljali z analizo mRNK, pridobljeno z biopsijo kožnih lezij pri bolnikih s psoriazom s plaki v 12. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. V isti študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom omogočilo izboljšanje histoloških meril za psorizacijo, ki so jih ocenjevali v 12. tednu in so vključevala zmanjšanje debeline epidermisa in gostote limfocitov T. Poleg tega so v študijah faze II in faze III s psoriazom s plaki pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili manjše koncentracije IL-17A, IL-17F in IL-22 v serumu kot pri bolnikih s placebom. Ti rezultati se ujemajo s kliničnimi koristmi, ki jih opažajo pri zdravljenju psorizacije s plaki z guselkumabom.

V študijah faze III so imeli bolniki s psoriatičnim artritisom ob izhodišču zvišane serumske koncentracije proteinov akutne faze: C-reaktivnega proteina, serumskega amiloida A in IL-6 ter Th17 efektorskih citokinov IL-17A, IL-17F in IL-22. Guselkumab je koncentracije teh proteinov znižal v 4 tednih od začetka zdravljenja. Do konca 24. tedna je guselkumab še dodatno znižal koncentracije teh proteinov v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, pa tudi v primerjavi z uporabo placeba.

Zdravljenje z guselkumabom je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna znižalo koncentracije označevalcev vnetja, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, znižane koncentracije pa so se ohranjale skozi eno leto vzdrževalnega zdravljenja. Koncentracije proteinov IL-17A, IL-22 in IFN γ v serumu so se znižale že v 4. tednu in so se še naprej zniževale v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna. Guselkumab je znižal tudi koncentracije RNK, povezanih z IL-17A, IL-22 in IFN γ , v biopsijskih vzorcih sluznice debelega črevesa ob koncu 12. tedna.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriza s plaki pri odraslih

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah faze III pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazom s plaki, ki so bili primerni za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje.

Študiji VOYAGE 1 in VOYAGE 2

V dveh študijah (VOYAGE 1 in VOYAGE 2) so ocenjevali učinkovitost in varnost guselkumaba v primerjavi s placebom in adalimumabom pri 1829 odraslih bolnikih. Bolniki, ki so bili randomizirani na guselkumab, (N=825) so prejeli 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4, nato pa vsakih 8 tednov do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) oziroma do konca 20. tedna (v študiji VOYAGE 2). Bolniki, ki so bili randomizirani na adalimumab, (N=582) so prejeli 80 mg adalimumaba v tednu 0 in 40 mg v tednu 1, nato pa 40 mg vsak drugi teden do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) oziroma do konca 23. tedna (v študiji VOYAGE 2). V obeh študijah so bolniki, ki so bili randomizirani na placebo (N=422), prejeli odmerek 100 mg guselkumaba v tednih 16 in 20, nato pa vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 1 so vsi bolniki, vključno s tistimi, ki so bili v tednu 0 randomizirani na adalimumab, začeli v tednu 52 odprto prejemati guselkumab vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 2 so tiste bolnike, ki so

bili v tednu 0 randomizirani na guselkumab, v 28. tednu pa so pri njih opazili odziv PASI 90 (tj. indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriazo - Psoriasis Area and Severity Index), ponovno randomizirali bodisi na nadaljnje prejetje guselkumaba vsakih 8 tednov (vzdrževalno zdravljenje) ali na prejetje placeba (opustitev zdravljenja). Bolniki so po opustitvi zdravljenja ponovno začeli prejemati guselkumab (z odmerjanjem ob začetku ponovne uvedbe, po 4 tednih in nato vsakih 8 tednov), če je pri njih prišlo do najmanj 50-odstotne izgube tistega izboljšanja odziva PASI 90, ki so ga dosegli v 28. tednu. Bolniki, ki so bili v tednu 0 randomizirani na prejetje adalimumaba in niso dosegli odziva PASI 90, so prejeli guselkumab v 28. in 32. tednu ter nato vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 2 so vsi bolniki začeli v tednu 76 odprto prejemati guselkumab vsakih 8 tednov.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile podobne med posameznimi študijskimi skupinami v študijah VOYAGE 1 in 2 z mediano vrednostjo ocene prizadete telesne površine (BSA - Body Surface Area) 22% oziroma 24%, z mediano izhodiščno oceno PASI 19 v obeh študijah, z mediano izhodiščno oceno dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI - Dermatology Life Quality Index) 14 oziroma 14,5, z izhodiščno oceno IGA (IGA - splošna ocena raziskovalca - Investigator's Global Assessment) hude prizadetosti s psoriazo pri 25% oziroma 23% bolnikov ter z anamnezo psoriatičnega artritisa pri 19% oziroma 18% bolnikov.

Izmed vseh bolnikov, vključenih v študiji VOYAGE 1 in 2, jih 32% oziroma 29% predhodno še ni prejelo niti konvencionalnega sistemskega zdravljenja niti bioloških zdravil, 54% oziroma 57% jih je predhodno prejelo fototerapijo in 62% oziroma 64% jih je predhodno prejelo konvencionalno sistemsko zdravljenje. V obeh študijah se je 21% bolnikov predhodno že zdravilo z biološkimi zdravili, vključno z 11% bolnikov, ki so predhodno že prejeli najmanj en zaviralec faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α), in s približno 10% bolnikov, ki so že prejeli zaviralec IL-12/IL-23.

Učinkovitost guselkumaba so ocenjevali glede na celokupno stanje kožne bolezni, prizadetost posameznih predelov pri lokalizirani obliki (prizadetost lasišča, dlani, podplatov in nohtov) ter glede na kakovost življenja in izide zdravljenja po oceni bolnikov (patient reported outcomes). Druga dva primarna cilja opazovanja v študijah VOYAGE 1 in 2 sta bila delež bolnikov, ki doseže oceno IGA "brez znakov" ali "skoraj brez znakov prizadetosti" (IGA 0/1) in odziv PASI 90 do 16. tedna, v primerjavi z bolniki s placebom (glejte Preglednico 3).

Celokupno stanje kožne bolezni

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v primerjavi z bolniki s placebom v 16. tednu in v primerjavi z bolniki z adalimumabom v 24. oziroma v 48. tednu. Najbolj pomembni rezultati za oceno učinkovitosti na osnovi primarnih in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja so prikazani spodaj v Preglednici 3.

Preglednica 3: Povzetek kliničnih odzivov v študijah VOYAGE 1 in VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in placebom

^b p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in adalimumabom za glavne sekundarne cilje opazovanja

^c p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in placebom za druge primarne cilje opazovanja

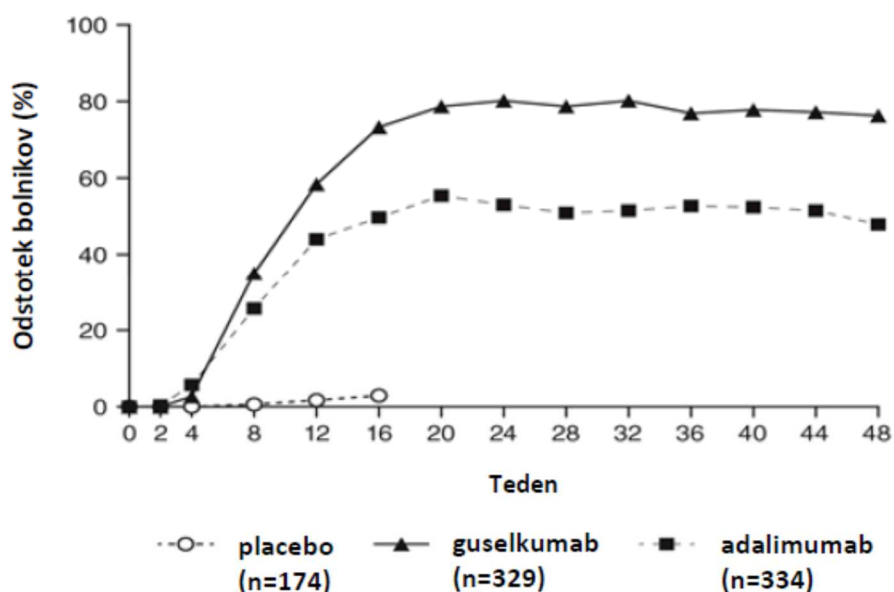
^d primerjave med guselkumabom in adalimumabom niso izvedli

^e p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in adalimumabom

Časovni potek odzivov

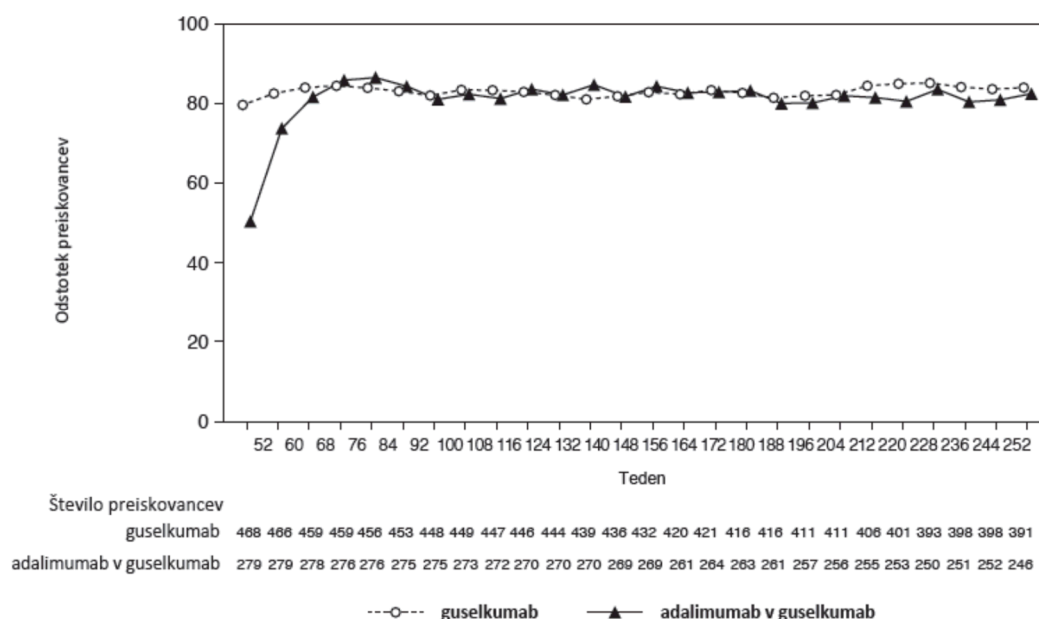
Guselkumab je začel učinkovati hitro, statistično značilno večji odstotek bolnikov z izboljšanjem ocene PASI kot pri bolnikih s placebom so opazili že po 2. tednu ($p < 0,001$). Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90, je bil številčno večji pri bolnikih z guselkumabom kot pri bolnikih z adalimumabom že od 8. tedna dalje, pri čemer je bila razlika med njima največja približno v 20. tednu (v študijah VOYAGE 1 in 2) in je vztrajala do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) (glejte Sliko 1).

Slika 1: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 do konca 48. tedna po posameznih obiskih (glede na randomizacijo v tednu 0) v študiji VOYAGE 1



V študiji VOYAGE 1 se je pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab, odziv PASI 90 ohranil od 52. do 252. tedna. Pri bolnikih, randomiziranih na adalimumab v tednu 0, ki so prešli na guselkumab v 52. tednu, pa se je odziv PASI 90 izboljševal od 52. do 76. tedna in se ohranil vse do 252. tedna (Glejte Sliko 2).

Slika 2: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 po posameznih obiskih v odprti fazi študije VOYAGE 1



Učinkovitost in varnost guselkumaba sta bili dokazani neodvisno od starosti, spola, rase, telesne mase, lokacije plakov, izhodiščne ocene izraženosti bolezni (PASI), sočasnega psoriatičnega artritisa in predhodnega zdravljenja z biološkimi zdravili. Guselkumab je bil učinkovit tako pri bolnikih, ki še niso prejeli konvencionalnega sistemskega zdravljenja ali bioloških zdravil, kot pri tistih, ki so že prejeli biološka zdravila.

V študiji VOYAGE 2 je 88,6% bolnikov, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z guselkumabom, do 48. tedna doseglo odziv PASI 90 v primerjavi 36,8% bolnikov, ki so po 28. tednu prekinili zdravljenje ($p < 0,001$). Izgubo odziva PASI 90 so opazili že 4 tedne po opustitvi zdravljenja z guselkumabom, pri čemer je bila mediana časa do izgube odziva PASI 90 približno 15 tednov. Med bolniki, ki so opustili zdravljenje in nato ponovno začeli prejemati guselkumab, jih je 80% ponovno doseglo odziv PASI 90 pri ocenjevanju 20 tednov po uvedbi ponovnega zdravljenja.

V študiji VOYAGE 2 je izmed 112 bolnikov, randomiziranih na adalimumab, ki niso dosegli odziva PASI 90 do 28. tedna, 66% doseglo odziv PASI 90 po 20 tednih zdravljenja z guselkumabom, 76% pa jih je doseglo odziv PASI 90 po 44 tednih zdravljenja. Dodatno je izmed 95 bolnikov, randomiziranih na guselkumab, ki niso dosegli odziva PASI 90 do 28. tedna, 36% bolnikov doseglo odziv PASI 90 v nadaljnjih 20 tednih zdravljenja in 41% bolnikov v nadaljnjih 44 tednih zdravljenja z guselkumabom. Pri bolnikih, ki so prešli z adalimumaba na guselkumab, niso opazili nobenih novih ugotovitev v povezavi z varnostjo zdravila.

Lokalizirana oblika bolezni

V študijah VOYAGE 1 in 2 so v 16. tednu ($p < 0,001$, Preglednica 4) pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom, opazili pomembno večje izboljšanje psoriaze lasišča, dlani in podplatov ter nohtov v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (po merilih za psoriaro lasišča po oceni raziskovalca, Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], za palmoplantarno psoriaro po oceni raziskovalca, Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], za psoriaro nohtov na rokah po oceni raziskovalca, Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] in indeksa izraženosti psoriaze nohtov, Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]). Superiornost guselkumaba v primerjavi z adalimumabom so dokazali pri psoriji lasišča in psoriji dlani in podplatov v 24. tednu (v študijah VOYAGE 1 in 2) in v 48. tednu (v študiji VOYAGE 1) ($p < 0,001$), razen pri psoriji dlani in podplatov v 24. tednu [v študiji VOYAGE 2] in v 48. tednu [v študiji VOYAGE 1], $p < 0,05$.

Preglednica 4: Povzetek odzivov pri lokalizirani obliki bolezni v študijah VOYAGE 1 in 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. teden	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. teden	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. teden	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
odstotno izboljšanje, povprečje (standardna deviacija)						
16. teden	-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 podatki zajemajo samo bolnike z ocenami ss-IGA, f-PGA oziroma hf-PGA ≥ 2 ob izhodišču oziroma z izhodiščno vrednostjo indeksa NAPSI > 0

^b podatki zajemajo samo bolnike, ki so dosegli izboljšanje za ≥ 2 točki od izhodišča pri ocenah ss-IGA in/ali hf-PGA

^c $p < 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom za glavni sekundarni cilj opazovanja

^d primerjava med guselkumabom in adalimumabom ni bila izvedena

^e $p \leq 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom

Z zdravjem povezana kakovost življenja/izidi zdravljenja po oceni bolnikov

V študijah VOYAGE 1 in 2 so v 16. tednu opazili pomembno večje izboljšanje pri bolnikih z guselkumabom kot pri bolnikih s placebom ali adalimumabom kar zadeva z zdravjem povezano kakovost življenja po oceni DLQI, po navedbah bolnikov glede simptomov psoriaze (srbenja, bolečin, sklenja, zbadanja in občutka zategovanja kože) in ocene znakov (suhosti kože, razpok na koži, luščenja kože, drobnega luščenja ali luščenja zaplat kože, rdečine in krvavitev) s pomočjo beleženja v dnevnik znakov in simptomov psoriaze (PSSD - Psoriasis Symptoms and Signs Diary) (Preglednica 5). Znaki izboljšanja izidov, ki so jih navedli bolniki, so vztrajali do konca 24. tedna (v študijah VOYAGE 1 in 2) in do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1). V študiji VOYAGE 1 so se pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab, ta izboljšanja ohranila v odprti fazi študije do 252. tedna (glejte Preglednico 6).

Preglednica 5: Povzetek izidov po navedbah bolnikov v 16. tednu v študijah VOYAGE 1 in VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guselkumab	adalimumab	placebo	guselkumab	adalimumab
indeks DLQI, bolniki z izhodiščno oceno	170	322	328	248	495	247
sprememba od izhodišča, povprečje (standardna deviacija)						
16. teden	-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
ocena simptomov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	129	248	273	198	410	200
ocena simptomov = 0, n (%)						
16. teden	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
ocena znakov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	129	248	274	198	411	201
ocena znakov = 0, n (%)						
16. teden	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

- ^a $p < 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom
^b primerjave med guselkumabom in adalimumabom niso izvedli
^c $p < 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom za glavni sekundarni cilj opazovanja

Preglednica 6: Povzetek izidov po navedbah bolnikov v odprti fazi študije VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. teden	156. teden	252. teden	76. teden	156. teden	252. teden
indeks DLQI , bolniki z izhodiščno oceno > 1 , n	445	420	374	264	255	235
bolniki z indeksom DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
ocena simptomov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	347	327	297	227	218	200
ocena simptomov = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
ocena znakov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	347	327	297	228	219	201
ocena znakov = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

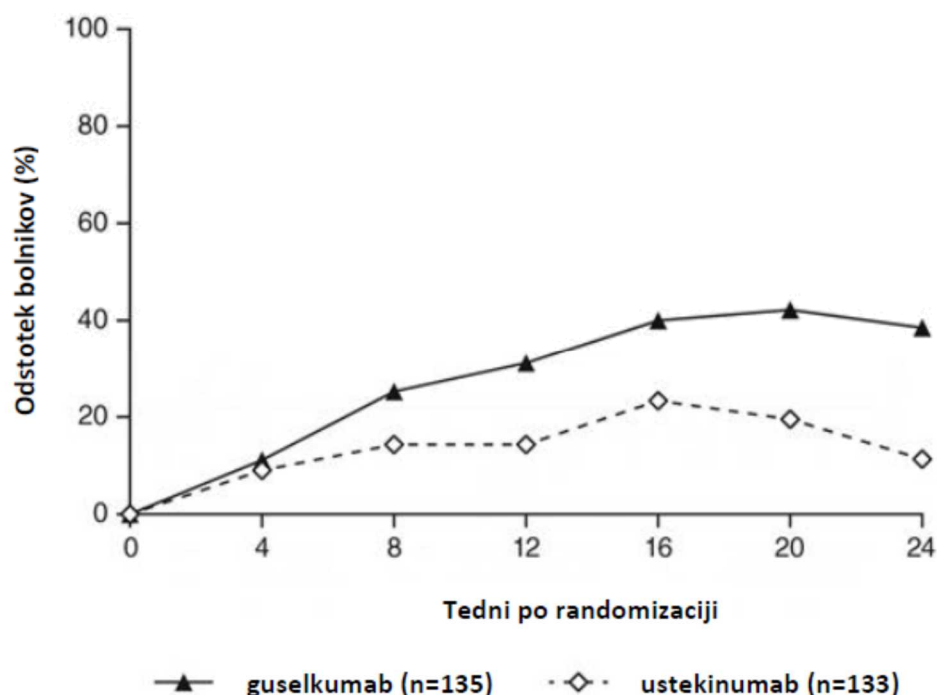
V študiji VOYAGE 2 je pri bolnikih z guselkumabom do 16. tedna prišlo do pomembno večjega izboljšanja od izhodišča kot pri bolnikih s placebom na področjih z zdravjem povezane kakovosti življenja, tesnobe in depresije ter delovnih omejitev po ocenah, pridobljenih s 36-točkovnim zdravstvenim vprašalnikom SF-36 (36-item Short Form), z bolnišnično lestvico tesnobe in depresije HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) in vprašalnikom o delovnih omejitvah (WLQ - Work Limitations Questionnaire). Pri bolnikih, ki so bili v 28. tednu randomizirani na vzdrževalno zdravljenje, so izboljšanja ocen pri vseh treh vprašalnikih (SF-36, HADS in WLQ) vztrajala do konca 48. tedna in pri odprti fazi študije do 252. tedna.

Študija NAVIGATE

V študiji NAVIGATE so po 16 tednih primerjali učinkovitost guselkumaba in ustekinumaba pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali (kar pomeni, da niso dosegli odziva "brez znakov" ali "z minimalnimi znaki prizadetosti kože", ki jih označuje ocena IGA ≥ 2). Vsi bolniki (N=871) so v odprti študiji v tednih 0 in 4 prejeli ustekinumab (45 mg pri telesni masi ≤ 100 kg oziroma 90 mg pri telesni masi > 100 kg). V 16. tednu so 268 bolnikov z oceno IGA ≥ 2 randomizirali tako, da so bodisi še naprej prejeli ustekinumab (N=133) vsakih 12 tednov ali pa so začeli zdravljenje z guselkumabom (N=135), ki so ga prejeli v tednih 16 in 20, nato pa vsakih 8 tednov. Izhodiščne karakteristike so bile pri randomiziranih bolnikih podobne kot tiste opažene v študijah VOYAGE 1 in 2.

Po randomizaciji je bil primarni cilj opazovanja število tistih obiskov po randomizaciji od 12. do 24. tedna, pri katerih so bolniki dosegli oceno IGA 0/1 in izboljšanje za ≥ 2 stopnji. Bolnike so pregledovali s 4-tedenskimi intervali na skupno štirih obiskih. Med bolniki, ki se niso zadostno odzvali na ustekinumab do randomizacije, so opazili statistično značilno večje izboljšanje učinkovitosti pri tistih, ki so prešli na uporabo guselkumaba, kot pri tistih, ki so nadaljevali zdravljenje z ustekinumabom. Od 12. do 24. tedna po randomizaciji so bolniki z guselkumabom dosegali oceno IGA 0/1 z izboljšanjem za ≥ 2 stopnji dvakrat pogosteje kot bolniki z ustekinumabom (s povprečnim številom takih obiskov 1,5 v primerjavi z 0,7, $p < 0,001$). Poleg tega je bil 12 tednov po randomizaciji večji delež bolnikov z guselkumabom, ki so dosegli oceno IGA 0/1 in izboljšanje za ≥ 2 stopnji (31,1% v primerjavi s 14,3%, $p = 0,001$) in odziv PASI 90 (48% v primerjavi s 23%, $p < 0,001$), kot delež bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom. Razliko v deležih bolnikov z odzivom med tistimi, ki so prejeli guselkumab, in tistimi, ki so prejeli ustekinumab, so opazili že 4 tedne po randomizaciji (11,1% v primerjavi z 9,0%), do največje razlike pa je prišlo 24 tednov po randomizaciji (glejte Sliko 3). Pri bolnikih, ki so prešli z ustekinumaba na guselkumab, niso opazili nobenih novih težav v povezavi z varnostjo zdravlila.

Slika 3: Odstotek bolnikov, ki so dosegli oceno IGA brez znakov prizadetosti (0) ali z minimalnimi znaki prizadetosti kože (1) in izboljšanje ocene za najmanj 2 stopnji od tedna 0 do 24. tedna, po posameznih obiskih po randomizaciji v študiji NAVIGATE



Študija ECLIPSE

Učinkovitost in varnost guselkumaba so raziskovali tudi v dvojno slepi študiji in ga primerjali z sekukinumabom. Bolnike so randomizirali na guselkumab (N = 534; 100 mg v tednu 0, 4 nato pa vsakih 8 tednov) ali sekukinumab (N = 514; 300 mg v tednu 0, 1, 2, 3, 4, in nato vsake 4 tedne). Zadnji odmerek so bolniki obeh skupin prejeli v 44. tednu.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile skladne s populacijo zmerne do hude psoriaze s plaki z mediano BSA 20%, z mediano izhodiščno oceno PASI 18 in z izhodiščno oceno IGA hude prizadetosti s psoriazo pri 24% bolnikih.

Glede na primarni cilj opazovanja, odziv PASI 90 v 48. tednu, je bil guselkumab superiornejši kot sekukinumab (84,5% proti 70,0%, $p < 0,001$). Primerjalne stopnje odziva PASI so predstavljene v Preglednici 7.

Preglednica 7: Stopnje odziva PASI v študiji ECLIPSE

	Število bolnikov (%)	
	guselkumab (N = 534)	sekukinumab (N = 514)
primarni cilj opazovanja		
odziv PASI 90 v 48. tednu	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
glavni sekundarni cilji opazovanja		
odziv PASI 75 v 12. tednu in v 48. tednu	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
odziv PASI 75 v 12. tednu	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
odziv PASI 90 v 12. tednu	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
odziv PASI 100 v 48. tednu	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

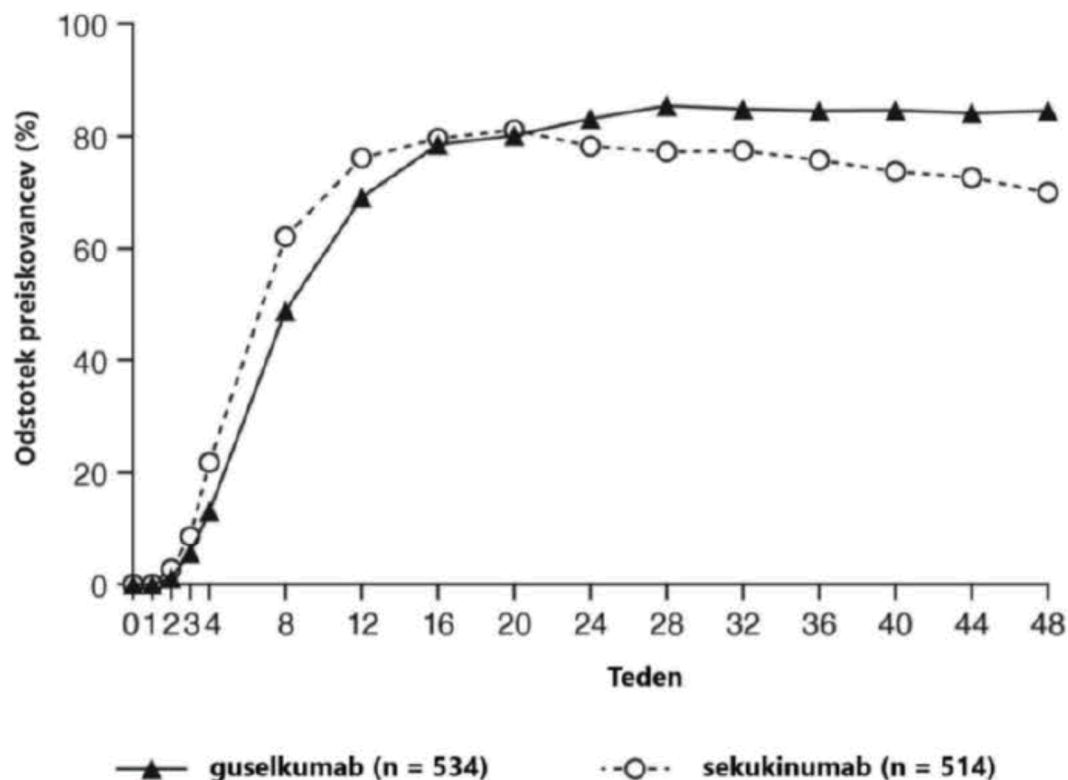
^a $p < 0,001$ za superiornost

^b $p < 0,001$ za neinferiornost, $p=0,062$ za superiornost

^c formalno statistično testiranje ni bilo izvedeno

Stopnje odziva PASI 90 za guselkumab in sekukinumab do konca 48. tedna so prikazane na Sliki 4.

Slika 4: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 do konca 48. tedna, po posameznih obiskih (bolniki, randomizirani v tednu 0) v študiji ECLIPSE



Psoriatični artritis (PsA)

Pokazalo se je, da guselkumab izboljšuje znake in simptome bolezni, telesno zmogljivost in z zdravjem povezano kakovost življenja ter zmanjšuje hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA.

Študiji DISCOVER 1 in DISCOVER 2

V dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (DISCOVER 1 in DISCOVER 2) so ocenjevali učinkovitost in varnost guselkumaba v primerjavi s placebom pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA (≥ 3 oteklimi in ≥ 3 bolečimi sklepi ter s koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl v študiji DISCOVER 1 oziroma ≥ 5 oteklimi in ≥ 5 bolečimi sklepi ter s koncentracijo CRP $\geq 0,6$ mg/dl v študiji DISCOVER 2) kljub zdravljenju z običajnimi sintetičnimi imunomodulirajočimi zdravili (csDMARD - conventional synthetic DMARD), apremilastom ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID). Bolniki v teh dveh študijah so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa na osnovi kriterijev za klasifikacijo psoriatičnega artritisa (Classification criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR]) z medianim trajanjem bolezni 4 leta. V obe študiji so bili vključeni bolniki z različnimi podvrstami PsA, vključno s poliartikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev (40%), spondilitisom s perifernim artritisom (30%), asimetričnim perifernim artritisom (23%), prizadetostjo distalnih interfalangealnih sklepov (7%) in mutilirajočim artritisom (1%). Ob izhodišču je imelo več kot 65% bolnikov entezitis, 42 % pa daktilitis in več kot 75% bolnikov je imelo psoriarzo, ki je zajemala $\geq 3\%$ površine telesa. V študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2 so ocenjevali 381 bolnikov oziroma 739 bolnikov, ki so prejeli guselkumab 100 mg v tednih 0 in 4, nato pa na vsakih 8 tednov ali guselkumab 100 mg na vsake 4 tedne ali placebo. V 24. tednu so bolniki na placebo iz obeh študij začeli prejemati 100 mg guselkumaba na vsake 4 tedne. Približno 58% bolnikov v obeh študijah je še naprej prejemalo stabilne odmerke metotreksata (≤ 25 mg/teden).

V obeh študijah je več kot 90% bolnikov prej prejemalo csDMARD. V študiji DISCOVER 1 je 31% bolnikov prej prejemalo zaviralce TNF α . V študiji DISCOVER 2 noben od bolnikov predhodno še ni prejemal bioloških zdravil.

Znaki in simptomi

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v 24. tednu v primerjavi z uporabo placeba. Primarni cilj opazovanja v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki dosežejo odziv ACR 20 (odziv po kriterijih Ameriškega koledža za revmatologijo, American College of Rheumatology) v 24. tednu. Najbolj pomembni rezultati za oceno učinkovitosti so prikazani v Preglednici 8.

Preglednica 8: Klinični odzivi v študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2

	placebo (N=126)	DISCOVER 1 guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov (N=127)	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne (N=128)	placebo (N=246)	DISCOVER 2 guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov (N=248)	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne (N=245)
Odziv ACR 20						
16. teden	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	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. teden	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Razlika od placeba (95% IZ)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odziv ACR 50						
16. teden	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	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. teden	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odziv ACR 70						
24. teden	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 33,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Sprememba ocene DAS 28 (CRP) razlika povprečja najmanjših kvadratovⁱ (LSMean) od izhodišča						
24. teden ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Razlika od placeba (95% IZ)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimalna aktivnost bolezni (MDA - Minimal disease activity)						
24. teden	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Razlika od placeba (95% IZ)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Bolniki $\geq 3\%$ BSA in oceno IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odziv IGA^h						
24. teden	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Razlika od placeba (95% IZ)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)

Odziv PASI 90						
16. teden	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Razlika od placebo (95% IZ)	-	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. teden	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Razlika od placebo (95% IZ)	-	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 (primarni cilj opazovanja)

^b p < 0,001 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^c p = 0,006 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^d ni statistično značilno, p=0,086 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^e nominalna vrednost p < 0,001

^f nominalna vrednost p = 0,012

^g formalno statistično testiranje v okviru hierarhičnega testiranja ni bilo izvedeno, nominalna vrednost p < 0,001 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^h opredeljeno kot ocena IGA 0 (brez znakov prizadetosti) ali 1 (skoraj brez znakov prizadetosti) in zmanjšanje za ≥ 2 točki od izhodiščne IGA ocene psoriaze

ⁱ razlika povprečja najmanjših kvadratov = razlika povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LS mean change)

V študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2 se je klinični odziv po oceni stopnje odzivov ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA in PASI 90 ohranil do 52. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Klinični odzivi v študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2 v 52. tednu^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne
Odziv ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
odziv v %	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
Odziv ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
odziv v %	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
Odziv ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
odziv v %	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Sprememba DAS 28 (CRP) od izhodišča				
N ^c	112	123	234	227
Mean (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Minimalna aktivnost bolezni (MDA)				
N ^b	112	124	234	228
odziv v %	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Bolniki z ≥ 3% BSA in oceno IGA ≥ 2 ob izhodišču				
Odziv IGA				
N ^b	75	88	170	173
odziv v %	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
Odziv PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
odziv v %	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Po 24. tednu nobena skupina ni prejela placeba.

^b Bolniki z ugotovljenim odgovorom.

^c Bolniki s spremembo od izhodišča.

V študiji DISCOVER 2 se je klinični odziv po oceni stopnje odzivov ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA in PASI 90 ohranil do 100. tedna (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: Klinični odzivi v študiji DISCOVER 2 v 100. tednu^a

	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne
Odziv ACR 20		
N ^b	223	219
odziv v %	82,1%	84,9%
Odziv ACR 50		
N ^b	224	220
odziv v %	60,7%	62,3%
Odziv ACR 70		
N ^b	224	220
odziv v %	39,3%	38,6%
Sprememba DAS 28 (CRP) od izhodišča		
N ^c	223	219
povprečje (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
odziv v %	44,6%	42,7%
<i>Bolniki z $\geq 3\%$ BSA in oceno IGA ≥ 2 ob izhodišču</i>		
Odziv IGA		
N ^b	165	170
odziv v %	76,4%	82,4%
Odziv PASI 90		
N ^b	164	170
odziv v %	75,0%	80,0%

^a Po 24. tednu nobena skupina ni prejela placeba.

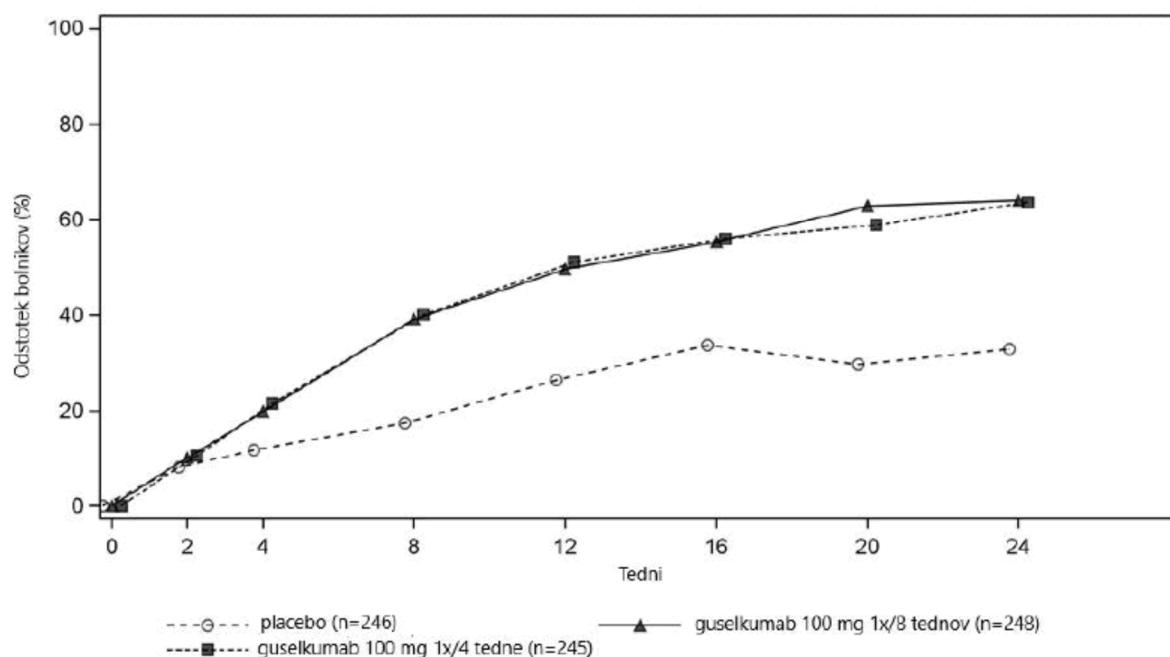
^b Bolniki z ugotovljenim odgovorom.

^c Bolniki s spremembo od izhodišča.

Časovni potek odziva

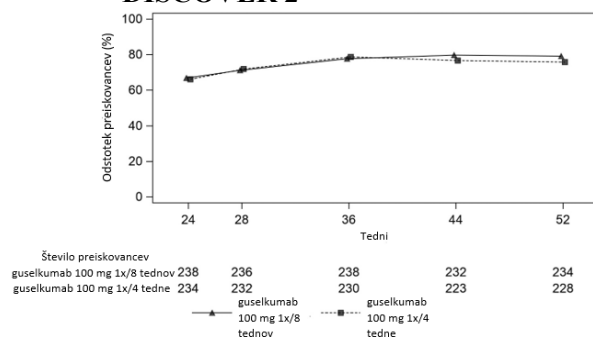
V študiji DISCOVER 2 so že v 4. tednu opazili večji delež bolnikov z odzivom ACR 20 v obeh skupinah bolnikov z guselkumabom v primerjavi s skupino s placebom, razlika zaradi zdravljenja pa se je s časom do 24. tedna še povečevala (Slika 5).

Slika 5: Odziv ACR 20 do 24. tedna po posameznih obiskih v študiji DISCOVER 2

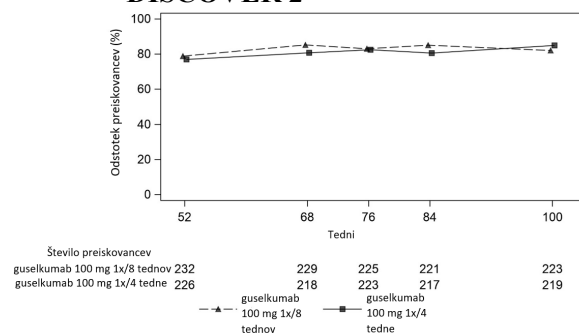


V študiji DISCOVER 2 se je pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab do 24. tedna, odziv ACR 20 ohranil od 24. do 52. tedna (glejte sliko 6). Pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab do 52. tedna, se je odziv ACR 20 ohranil od 52. do 100. tedna (glejte sliko 7).

Slika 6: Odziv ACR 20 od 24. do 52. tedna po posameznih obiskih v študiji DISCOVER 2



Slika 7: Odziv ACR 20 od 52. do 100. tedna po posameznih obiskih v študiji DISCOVER 2



Odzivi v skupinah z guselkumabom so bili približno enaki ne glede na sočasno uporabo csDMARD, vključno z metotreksatom (študiji DISCOVER 1 in 2). Poleg tega ugotavljanje starosti, spola, rase, telesne mase in predhodne uporabe csDMARD, (v študijah DISCOVER 1 in 2) ter predhodne uporabe zaviralcev TNF α (v študiji DISCOVER 1) ni pokazalo razlik v odzivih na guselkumab med navedenimi podskupinami.

V študijah DISCOVER 1 in 2 je prišlo do izboljšanja pri vseh elementih ocene ACR, vključno z bolnikovo oceno bolečine. V obeh študijah je bil v 24. tednu delež bolnikov, ki so dosegli odziv po modificiranih kriterijih za odziv pri psoriatičnem artritisu (PsARC - PsA Response Criteria), večji v skupinah z guselkumabom kot v skupini s placebom. PsARC odzivi so se ohranili od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Daktilitis in entezitis so ocenjevali na osnovi združenih podatkov študij DISCOVER 1 and 2. V 24. tednu je bil med bolniki z daktilitisom ob izhodišču delež tistih z umiritvijo daktilitisa večji v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov (59,4%, nominalna vrednost $p < 0,001$) in v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne (63,5%, $p = 0,006$) v primerjavi s skupino s

placebom (42,2%). V 24. tednu je bil med bolniki z entezitisom ob izhodišču delež tistih z umiritvijo entezitisa večji v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov (49,6%, nominalna vrednost $p < 0,001$) in v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne (44,9%, $p = 0,006$) v primerjavi s skupino s placebom (29,4%). V 52. tednu se je ohranil delež bolnikov z umiritvijo daktilitisa (81,2% v skupini na vsakih 8 tednov in 80,4% v skupini na vsake 4 tedne) in z umiritvijo entezitisa (62,7% v skupini na vsakih 8 tednov in 60,9% v skupini na vsake 4 tedne). V študiji DISCOVER 2 sta se med bolniki, ki so imeli daktilitis in entezitis ob izhodišču, v 100. tednu ohranila delež bolnikov z umiritvijo daktilitisa (91,1% v skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov in 82,9% v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne) in delež bolnikov z umiritvijo entezitisa (77,5% skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov in 67,7% v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne).

V študijah DISCOVER 1 in 2 je med bolniki s spondilitisom s perifernim artritisom kot primarno manifestacijo bolezni prišlo do večjega izboljšanja Bathovega indeksa aktivnosti bolezni BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) v 24. tednu pri tistih, ki so prejeli guselkumab, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Izboljšanje indeksa BASDAI se je ohranilo od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Radiografski odziv

V študiji DISCOVER 2 so zaviranje napredovanja strukturnih okvar ocenjevali radiografsko in izrazili kot povprečno spremembo skupne modificirane ocene van der Heijde-Sharp (vdH-S) od izhodišča. Ocenjevanje v 24. tednu je v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne pokazalo statistično značilno manjši obseg radiografskega napredovanja bolezni, v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov pa numerično manjši obseg radiografskega napredovanja bolezni kot v skupini s placebom (Preglednica 11). Ugotovljene koristi pri uporabi guselkumaba z režimom odmerjanja na vsake 4 tedne glede zaviranja radiografskega napredovanja bolezni (kar pomeni manjšo povprečno spremembo skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne v primerjavi s skupino s placebom) so bile najbolj izrazite pri bolnikih, ki so imeli tako visoko koncentracijo CRP kot veliko število sklepov z erozijo ob izhodišču.

Preglednica 11: Sprememba skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v 24. tednu v študiji DISCOVER 2

	N	Razlika povprečja najmanjših kvadratov ^c (95-odstotni IZ ^d) od izhodišča za modificirano oceno vdH-S v 24. tednu
placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a ni statistično značilno, $p = 0,068$ (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^b $p = 0,006$ (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^c razlika povprečja najmanjših kvadratov = razlika povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LS mean change)

^d IZ = interval zaupanja

V 52. tednu in v 100. tednu je bila povprečna sprememba skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov približno enaka kot v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne (Preglednica 12).

Preglednica 12: Sprememba skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v 52. tednu in v 100. tednu v študiji DISCOVER 2

	N ^a	Razlika povprečja najmanjših kvadratov (SD ^b) od izhodišča za modificirano oceno vdH-S
52. teden		
guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	229	1,07 (3,843)

100. teden		
guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	211	1,68 (7,018)

^a Bolniki z ugotovljeno spremembo v posameznem časovnem obdobju.

^b SD = standardna deviacija

Opomba: po 24. tednu ni več skupine s placebom

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

V študijah DISCOVER 1 in 2 je pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, prišlo do statistično značilno večjega izboljšanja ($p < 0,001$) telesne zmogljivosti v primerjavi z uporabo placeba glede na indeks nezmožnosti pri vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index) v 24. tednu. Izboljšanje indeksa HAQ-DI se je ohranilo od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, so v 24. tednu opazili statistično značilno večje izboljšanje ocene z zdravjem povezane kakovosti življenja po vprašalniku SF-36 Physical Component Summary (PCS) od izhodišča kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v študiji DISCOVER 1 ($p < 0,001$ za obe skupini odmerjanja) in študiji DISCOVER 2 ($p = 0,006$ za skupino z odmerjanjem na vsake 4 tedne). V obeh študijah so od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili večje izboljšanje ocene po vprašalniku FACIT-F (vprašalniku za funkcionalno oceno zdravljenja kronične bolezni glede utrujenosti, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V študiji DISCOVER 2 so v 24. tednu pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja glede na vrednost dermatološkega indeksa kakovosti življenja DLQI (Dermatology Life Quality Index) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Izboljšanja ocene SF-36 PCS, FACIT-F in DLQI se je ohranilo od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh multicentričnih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (študija intravenskega indukcijskega zdravljenja QUASAR, študija vzdrževalnega zdravljenja QUASAR in študija subkutanega indukcijskega zdravljenja ASTRO) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP), bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) in/ali katerega od modulatorjev receptorja za sfingosin-1-fosfat (S1PRM - sphingosine-1-phosphate receptor modulators), kar velja samo za študijo ASTRO. Dodatno so učinkovitost in varnost guselkumaba ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze IIb, ki je bila namenjena določanju ustreznega indukcijskega odmerjanja (študija indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR), v katero so vključili podobno populacijo bolnikov z ulceroznim kolitisom kot v študijo indukcijskega zdravljenja faze III.

Aktivnost bolezni so ocenjevali po modificirani lestvici Mayo (modified Mayo score, mMS), ki je trikomponentna ocena (0-9) in predstavlja vsoto naslednjih treh podocen (od 0 do 3 točke za vsako podoceno): frekvenca odvajanja blata (stool frequency subscore, SFS), krvavitev iz danke (rectal bleeding subscore, RBS) in centralno pregledan izvid endoskopije (endoscopic subscore, ES). Zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis je bil opredeljen z oceno mMS od 5 do 9, podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 in endoskopsko podoceno (ES) 2 (ta je opredeljena kot izrazit eritem, odsotnost žilnega vzorca, povečana ranljivost sluznice in/ali erozije) ali podoceno ES 3 (ta je opredeljena kot spontane krvavitve in ulceracije).

Študija indukcijskega zdravljenja (induction study): QUASAR IS

V študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR IS so bolnike randomizirali v razmerju 3:2 na prejetje bodisi guselkumaba 200 mg ali placeba z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Skupno so ocenjevali 701 bolnika. Ob izhodišču je bila mediana ocena mMS 7, pri čemer je imelo 35,5% bolnikov izhodiščno oceno mMS od 5 do 6, 64,5% bolnikov pa je imelo izhodiščno

oceno mMS od 7 do 9. 67,9% bolnikov je imelo izhodiščno podoceno ES 3. Mediana starost bolnikov je bila 39 let (od 18 do 79 let); 43,1% jih je bilo ženskega spola in 72,5% je bilo belcev, 21,4% pripadnikov azijske rase in 1% pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, metotreksata (MTX), 6-merkaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) in/ali peroralnih kortikosteroidov. Ob izhodišču je 72,5% bolnikov prejelo aminosalicilate, 20,8% jih je prejelo imunomodulatorje (MTX, 6-MP ali AZA), 43,1% bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Sočasno odmerjanje bioloških zdravil ali zaviralcev JAK ni bilo dovoljeno.

Skupno 49,1% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK, od teh se jih je 87,5% neuspešno zdravilo z zaviralcem TNF, 54,1% z vedolizumabom in 18% z zaviralcem JAK. 47,4% teh bolnikov je neuspešno poskusilo z dvema ali večimi od navedenih zdravil. Skupno 48,4% bolnikov predhodno še ni prejelo bioloških zdravil ali zaviralcev JAK, 2,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo ali katerega od zaviralcev JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 13).

V 12. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine z guselkumabom kot iz skupine s placebom.

Preglednica 13: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR IS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 200 mg intravenska indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (95% IZ)
Klinična remisija^b			
celotna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Simptomatska remisija^f			
celotna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Endoskopska zazdravitev^g			
celotna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Klinični odziv^h			
celotna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c

predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histološko endoskopska zacelitev sluzniceⁱ			
celotna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Odziv glede utrujenosti^j			
celotna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^k			
celotna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^c $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi (s prilagajanjem na stratifikacijske dejavnike: status neuspešnega zdravljenja z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK in sočasna uporaba kortikosteroidov ob izhodišču)

^d še 7 bolnikov v skupini s placebom in 11 bolnikov v skupini z guselkumabom je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

^f podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0

^g endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^h zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1

ⁱ kombinacija histološke zacelitev sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj

^j Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.

^k skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170

V študijo QUASAR IS in študijo induksijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR so vključili tudi 48 bolnikov z izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 . Pri bolnikih z izhodiščno oceno mMS 4 je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 12. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom.

Podoceni krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata

Pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, so opazili zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata že v 2. tednu, zmanjševanje obeh podocen pa se je nadaljevalo vse do 12. tedna.

Študija vzdrževalnega zdravljenja (maintenance study): QUASAR MS

V študiji QUASAR MS so ocenjevali 568 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. V študiji QUASAR MS so te bolnike randomizirali na subkutani vzdrževalni režim odmerjanja s prejetjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov, guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne ali placebo 44 tednov.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 44. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 44. tednu so med drugim vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinično remisijo brez kortikosteroidov, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 14).

V 44. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz obeh skupin z guselkumabom kot iz skupine s placebo.

Preglednica 14: Delež bolnikov, ki so v 44. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR MS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načini zdravljenja (95% IZ)	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^c					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Simptomatska remisija ^h					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Klinična remisija brez kortikosteroidov ⁱ					
celotna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e

predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Endoskopska zazdravitev^j					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^c	31% (22%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histološko endoskopska zacelitev sluznice^k					
celotna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^c	30% (21%, 38%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Klinični odziv^l					
celotna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^c	31% (21%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Ohranjena klinična remisija v 44. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po indukciji					
celotna populacija ^q	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^r	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)

predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Endoskopska normalizacija^a					
celotna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Odziv glede utrujenosti^o					
celotna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^p					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

-
- ^a guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov po zaključenem indukcijskem režimu
 - ^b guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne po zaključenem indukcijskem režimu
 - ^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
 - ^d bolniki, ki so dosegli klinični odziv 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
 - ^e $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
 - ^f še 7 bolnikov v skupini s placebom, 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 100 mg in 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
 - ^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
 - ^h podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0
 - ⁱ brez potrebe po zdravljenju s kortikosteroidi najmanj 8 tednov pred 44. tednom in ustrežanje kriterijem za klinično remisijo v 44. tednu
 - ^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
 - ^k kombinacija histološke zacelitve sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj
 - ^l zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
 - ^m $p < 0,01$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
 - ⁿ endoskopska podocena 0
 - ^o Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.
 - ^p skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170
 - ^q bolniki, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
 - ^r še 3 bolniki v skupini s placebom, 3 bolniki v skupini z guselkumabom 100 mg in 3 bolniki v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravlilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

V študijah QUASAR IS in QUASAR MS sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase, telesne mase in predhodnega zdravljenja z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK.

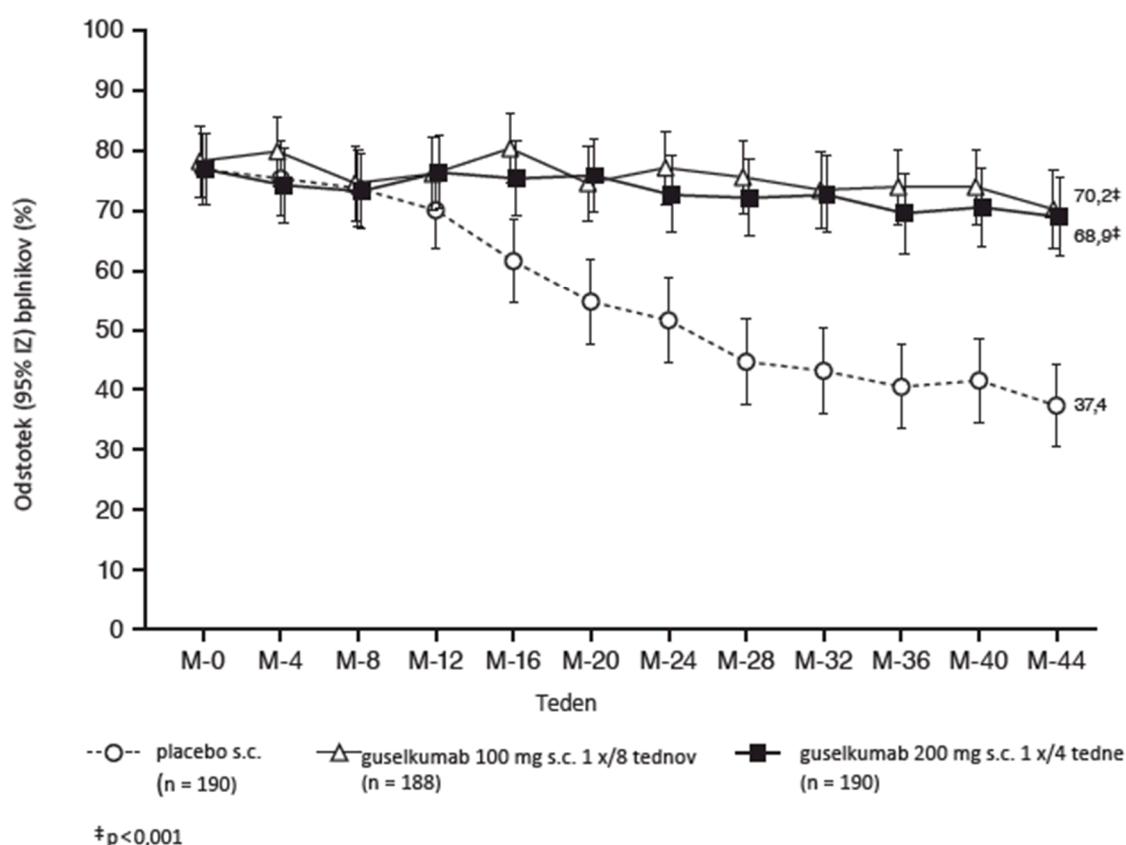
V študiji QUASAR MS so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od prejemanja guselkumaba v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od odmerjanja 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 3 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja opazili klinično pomembne numerične razlike za $> 15\%$ pri naslednjih ciljih opazovanja v 44. tednu: klinična remisija (48% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), ohranjanje klinične remisije (88% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 50% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), klinična remisija brez kortikosteroidov (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), endoskopska zazdravitev (52% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 35% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov) in histološko endoskopska zacelitev sluznice (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi z 29% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov).

V študijo QUASAR MS so vključili 31 bolnikov, ki so imeli izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 , in so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. Pri teh bolnikih je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 44. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov.

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji QUASAR MS sta se simptomatska remisija, opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, in podocena krvavitve iz danke 0 ohranili do 44. tedna v obeh skupinah z guselkumabom, medtem ko so v skupini s placebom opazili poslabšanje navedenih ocen (Slika 8):

Slika 8: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 44. tedna v študiji QUASAR MS



Bolniki z odzivom v 24. tednu po podaljšanem zdravljenju z guselkumabom

Bolniki, ki so prejeli guselkumab in niso dosegli kliničnega odziva v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna, so prejeli guselkumab 200 mg subkutano v 12., 16. in 20. tednu. V študiji QUASAR IS je 66/120 (55%) bolnikov, ki so prejeli guselkumab, a niso dosegli kliničnega odziva v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna, doseglo klinični odziv v 24. tednu. Bolniki z odzivom v 24. tednu so vstopili v študijo QUASAR MS in so prejeli guselkumab 200 mg subkutano vsake 4 tedne. Do 44. tedna v študiji QUASAR MS je 83/123 (67%) teh bolnikov ohranilo klinični odziv, 37/123 (30%) pa je doseglo klinično remisijo.

Ponovno doseganje učinkovitosti po izgubi odziva na guselkumab

Devetnajst bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov in so prvokrat izgubili odziv (10%) v času med 8. in 32. tednom v študiji QUASAR MS, je slepo prejelo 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne in 11 od teh bolnikov (58%) je doseglo simptomatski odziv, 5 od teh bolnikov (26%) pa je doseglo simptomatsko remisijo po 12 tednih.

Histološka in endoskopska ocena

Histološka remisija je bila opredeljena s histološko oceno po Geboesu ≤ 2 B.0 (odsotnost nevtrofilcev v sluznici [kar velja tako za lamino proprio kot za epitelij], odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja). V študiji QUASAR IS je histološko remisijo do 12. tedna doseglo 40% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 19% bolnikov v skupini s placebom. V študiji QUASAR MS je histološko remisijo do 44. tedna doseglo 59% bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, 61% bolnikov, ki so prejeli 200 mg guselkumab subkutano vsake 4 tedne, in 27% bolnikov v skupini s placebom.

Normalizacija endoskopskega izgleda sluznice je bila opredeljena z oceno ES 0. V študiji QUASAR IS je endoskopsko normalizacijo do 12. tedna doseglo 15% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 5% bolnikov v skupini s placebom.

Kombinirani histološko endoskopski rezultati na sluznici

Kombinacijo simptomatske remisije, endoskopske normalizacije, histološke remisije in koncentracije kalprotektina v blatu ≤ 250 mg/kg je do 44. tedna dosegel velik delež bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (22% oziroma 28% v primerjavi z 9%).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu študije QUASAR IS so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja in klinično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne ocene, in sicer tako skupna ocena kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni po vprašalniku IBDQ kot vse ocene za posamezna področja po vprašalniku IBDQ (črevesni simptomi vključno z bolečinami v trebuhu in nujnim siljenjem na blato, sistemske funkcije in čustveno ter socialno funkcioniranje). Navedena izboljšanja so se pri bolnikih z guselkumabom v študiji QUASAR MS ohranila do 44. tedna.

Hospitalizacije zaradi ulceroznega kolitisa

Do 12. tedna v študiji QUASAR IS je bil delež bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, manjši v skupini bolnikov z guselkumabom kot v skupini s placebom (1,9%, 8/421 v primerjavi s 5,4%, 15/280).

Študija ASTRO

V študiji ASTRO so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov; na prejemanje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejemanje placeba.

V študiji so opazovali skupno 418 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 40 let (od 18 do 80 let); 38,8% bolnikov je bilo ženskega spola in 64,6% je bilo opredeljenih kot belcev, 28,9% kot pripadnikov azijske rase, 3,1% pa kot pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, MTX) in/ali peroralnih kortikosteroidov (največ do 20 mg/dan prednizona ali ekvivalenta). Ob izhodišču je 77,3% bolnikov prejelo aminosalicilate, 20,1% jih je prejelo imunomodulatorje in 32,8% bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Sočasno dajanje bioloških zdravil, zaviralcev JAK ali katerega od S1PRM ni bilo dovoljeno. Skupno 40,2% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z vsaj enim biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM; 58,1% bolnikov pred tem še ni prejelo bioloških zdravil, zaviralcev JAK oziroma S1PRM, medtem ko jih je 1,7% predhodno že prejelo biološko zdravilo, katerega od zaviralcev JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

V študiji ASTRO je bil primarni cilj opazovanja klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice (glejte preglednico 15). Sekundarni cilji opazovanja v 24. tednu so vključevali klinično remisijo in endoskopsko zazdravitev (glejte preglednico 16).

Preglednica 15: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^b
Klinična remisija^c			
celotna populacija	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)

predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Simptomatska remisija^d			
celotna populacija	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Endoskopska zazdravitev^h			
celotna populacija	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Klinični odzivⁱ			
celotna populacija	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histološko endoskopska zacelitev sluzniceⁱ			
celotna populacija	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b prilagojena razlika med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])

^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0

^e $p < 0,001$

^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom in 3 bolniki v skupini z guselkumabom so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali S1PRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

ⁱ zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1

^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice in ocena po Geboesu $\leq 3,1$ (kar pomeni prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

Preglednica 16: Delež bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^c	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^d					
celotna populacija	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^c	27% (18%, 36%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Endoskopska zazdravitev ^h					
celotna populacija	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^c	33% (23%, 42%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

^a guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov

^b guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne

^c prilagojena razlika med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])

^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^e $p < 0,001$

^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom, 1 bolnik v skupini z guselkumabom 100 mg in 2 bolnika v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali S1PRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

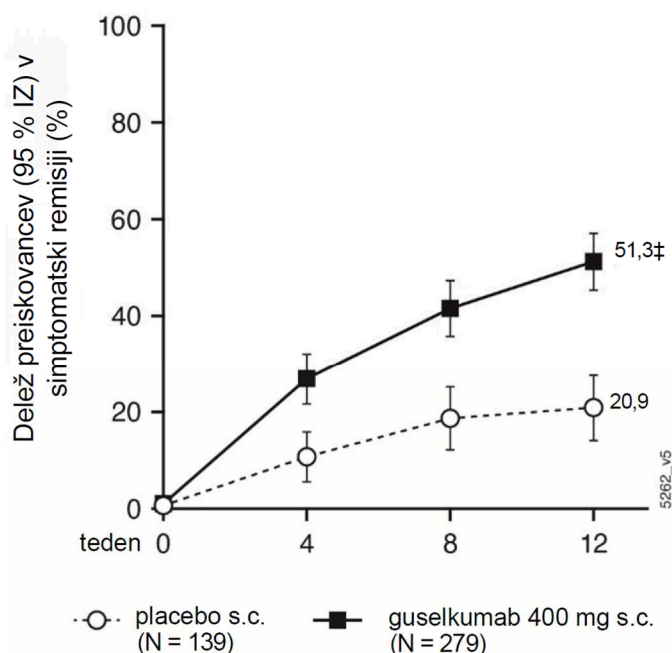
^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji ASTRO je bila simptomatska remisija opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0 in so jo opazovali do

12. tedna. Simptomatsko remisijo je dosegel večji delež bolnikov iz skupin zdravljenih z guselkumabom kot iz skupine, ki je prejela placebo (Slika 9):

Slika 9: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 12. tedna v študiji ASTRO



†p<0,001

Podoceni krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata

Zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata so opazili že v 2. tednu pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Histološka in endoskopska ocena

Histološko remisijo je do 12. tedna doseglo 44% bolnikov zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, v primerjavi z 20% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Endoskopsko normalizacijo je do 24. tedna doseglo 21% bolnikov, ki so prejeli subkutano indukcijo z guselkumabom 400 mg in nato subkutane injekcije 100 mg guselkumaba v 16. tednu in nato vsakih 8 tednov, in 26% bolnikov, ki so po subkutani indukciji prejeli subkutane injekcije 200 mg guselkumaba v 12. tednu in nato vsake 4 tedne, v primerjavi z 4% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Bolečine v trebuhu in potreba po takojšnjem odvajanju blata

V skupini bolnikov, zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, je bil v 12. tednu brez bolečin v trebuhu (56% v primerjavi z 31%) in brez težav zaradi potrebe po takojšnjem odvajanju blata (49% v primerjavi s 24%) večji delež bolnikov kot v skupini s placebom.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Za bolezen specifično z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali s pomočjo vprašalnika IBDQ. V združeni skupini bolnikov s subkutanimi injekcijami guselkumaba 400 mg je do 12. tedna remisijo po vprašalniku IBDQ dosegel večji delež bolnikov (61%) kot v skupini s placebom (34%).

Crohnova bolezen

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh kliničnih študijah faze III pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali peroralnih kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, metotreksat) in/ali bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab): to sta bili dve identično zasnovani 48-tedenski multicentrični randomizirani, dvojno

slepi, aktivno nadzorovani (ustekinumab) študiji z vzporednimi skupinami (študiji GALAXI 2 in GALAXI 3) in ena 24-tedenska multicentrična randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednimi skupinami (študija GRAVITI). Zasnove vseh treh študij so vključevale zdravljenje z istim zdravilom v celotnem poteku študije (*treat-through study design*): bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje guselkumaba (ali ustekinumaba v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3), so dodeljeno vrsto zdravljenja obdržali v celotnem poteku študije.

Študiji GALAXI 2 in GALAXI 3

V obeh študijah faze III (GALAXI 2 in GALAXI 3) je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 in ≤ 450 in z enostavno endoskopsko oceno izraženosti Crohnove bolezni (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma). Med drugimi kriteriji za vključitev v študiji GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili povprečna dnevna frekvenca odvajanja blata (SF - stool frequency) > 3 ali povprečna dnevna ocena bolečin v trebuhu (AP - abdominal pain score) > 1 .

V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so bolnike randomizirali v razmerju 2:2:2:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, na prejemanje guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje ustekinumaba približno 6 mg/kg z intravensko indukcijo v tednu 0 in nato vzdrževalno zdravljenje z ustekinumabom 90 mg subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje placeba. Bolniki brez odziva na placebo so od 12. tedna dalje prejeli ustekinumab.

V obeh študijah so opazovali skupno 1021 bolnikov: v študiji GALAXI 2 508 in v študiji GALAXI 3 513. Mediana starost bolnikov je bila 34 let (od 18 do 83 let), 57,6% bolnikov je bilo moškega spola in 74,3% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,3% kot pripadnikov azijske rase, 1,5% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GALAXI 2 se je 52,8% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 7,5% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,9% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 5,3% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 37,4% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 29,9% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

V študiji GALAXI 3 se je 51,9% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,3% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 9,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,5% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 6,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 36,1% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 30,2% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so prikazani v preglednicah 17 (12. teden) in 18 (48. teden). Rezultati glavnih sekundarnih ciljev opazovanja v 48. tednu za primerjavo z ustekinumabom so prikazani v preglednicah 19 in 20.

Preglednica 17: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %
Enakovredno primarni cilji opazovanja				
Klinična remisija^b v 12. tednu				
celotna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Endoskopski odziv^e v 12. tednu				
celotna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti				
PRO-2 remisija^f v 12. tednu				
celotna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odziv glede utrujenosti^g v 12. tednu				
celotna populacija	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h v 12. tednu				
celotna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 – v tem stolpcu so združeni podatki dveh študijskih skupin z guselkumabom, ker so bolniki obeh skupin pred 12. tednom prejeli isti intravenski indukcijski režim odmerjanja
- ^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150
- ^c še 9 bolnikov v skupini s placebom in 38 bolnikov v skupini z intravenskim odmerjanjem guselkumaba 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^d vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
- ^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^f PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti
- ^g odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje ocene po vprašalniku PROMIS Fatigue Short Form 7a za ≥ 7 točk
- ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Preglednica 18: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	placebo	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b	placebo (N=72)	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov^c v 48. tednu^f						
celotna populacija	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Endoskopski odziv^d v 48. tednu^f						
celotna populacija	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 kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
- ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
- ^c klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v v 48. tednu
- ^d endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^e $p < 0,001$
- ^f bolnike, ki so ustrezali kriterijem za nezadosten odziv v 12. tednu, so v 48. tednu šteli med neodzivne bolnike ne glede na študijsko skupino

Preglednica 19: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu						
celotna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odziv^e v 48. tednu^l						
celotna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopska remisija^f v 48. tednu						
celotna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Klinična remisija^g v 48. tednu						
celotna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinična remisija brez kortikosteroidov^h v 48. tednu^l						
celotna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Dolgotrajna klinična remisijaⁱ v 48. tednu						
celotna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 remisija^j v 48. tednu						
celotna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne

^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj

^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2

^f endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2

^g klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^h klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v 48. tednu

ⁱ dolgotrajna klinična remisija je bila opredeljena z oceno < 150 pri $\geq 80\%$ vseh študijskih obiskov med 12. in 48. tednom (pri najmanj 8 od 10 obiskov), kar mora vključevati obisk v 48. tednu

^j PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

^k $p < 0,05$

^l odzive v 48. tednu so ocenjevali ne glede na dosežen klinični odziv v 12. tednu

Preglednica 20: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3

	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu			
celotna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odziv^g v 48. tednu			
celotna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h v 48. tednu			
celotna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Klinična remisijaⁱ v 48. tednu			
celotna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
 - ^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj
 - ^e še 14 bolnikov v skupini z ustekinumabom, 21 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne in 17 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
 - ^f vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
 - ^g endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
 - ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
 - ⁱ klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

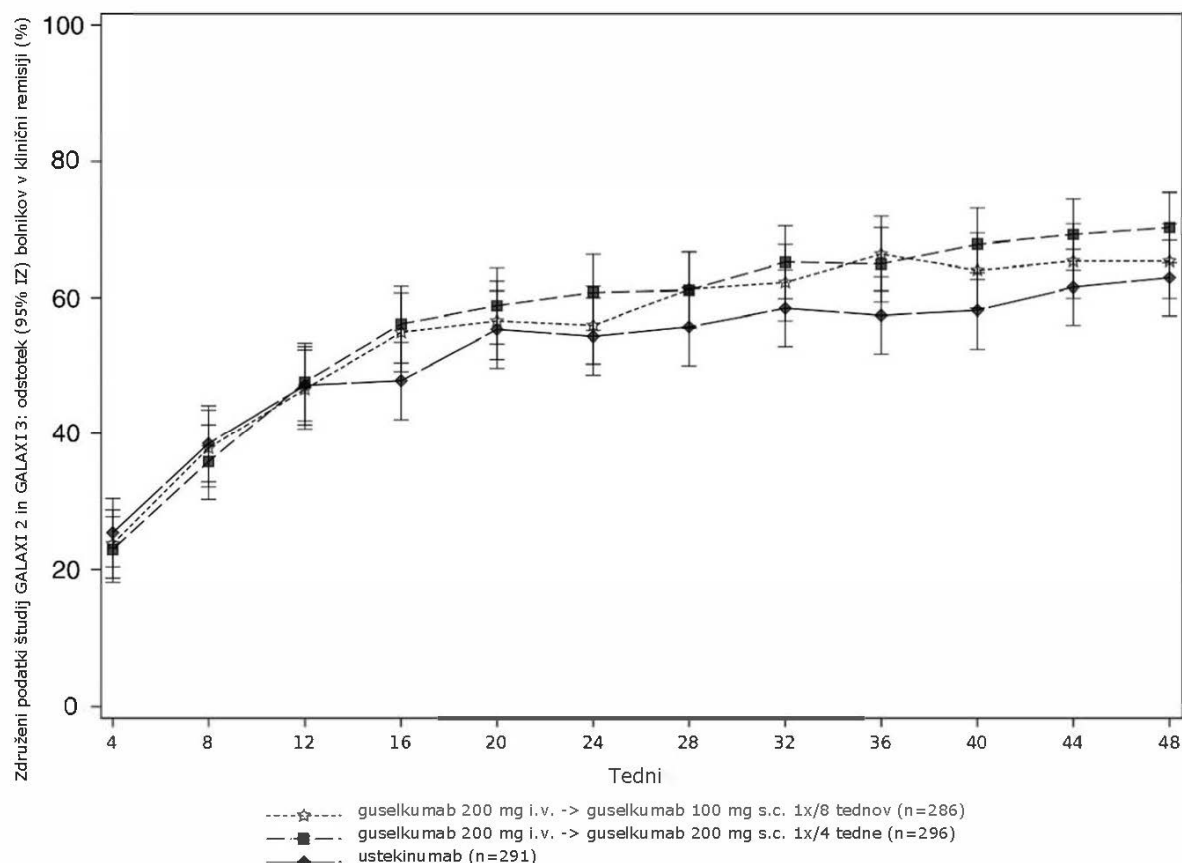
V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase in telesne mase.

V analizi podskupin po združenih podatkih študij GALAXI faze III so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od vzdrževalnega režima z guselkumabom v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od režima z guselkumabom 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 5 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja guselkumaba opazili klinično pomembne razlike pri naslednjih ciljih opazovanja: pri klinični remisiji v 48. tednu (54,1% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 71,0% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne), pri endoskopskem odzivu v 48. tednu (36,5% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi s 50,5% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne) in pri PRO-2 remisiji v 48. tednu (51,8% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 61,7% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne).

Časovni potek doseganja klinične remisije

Ocene CDAI so zabeležili pri vsakem obisku v študiji. Na sliki 10 so prikazani deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji v času do 48. tedna.

Slika 10: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 48. tedna po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3



Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v primerjavi z izhodiščno oceno. Izboljšanja so se v obeh študijah ohranila vse do 48. tedna.

Študija GRAVITI

V študiji faze III GRAVITI je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z oceno CDAI ≥ 220 in ≤ 450 , z oceno izraženosti Crohnove bolezni (SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma) ter s povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) ≥ 4 ali povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) ≥ 2 .

V študiji GRAVITI so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejetje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, na prejetje guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejetje placeba. Vsi bolniki iz skupine s placebom, ki so ustrezali kriterijem za reševanje, so prejeli induksijsko subkutano odmerjanje guselkumaba 400 mg v tednih 16, 20 in 24 in nato 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov.

V študiji so opazovali skupno 347 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 36 let (od 18 do 83 let), 58,5% bolnikov je bilo moškega spola in 66% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,9% kot pripadnikov azijske rase, 2,6% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GRAVITI se je 46,4% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom, 46,4% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 7,2% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 29,7% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 28,5% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v 12. tednu so prikazani v preglednici 21.

Preglednica 21: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študiji GRAVITI

	placebo	guselkumab 400 mg s subkutano injekcijo ^a
Enakovredno primarni cilji opazovanja		
Klinična remisija^b v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odziv^f v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti		
Klinični odziv^g v 12. tednu		
celotna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 remisija^h v 12. tednu		
celotna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a guselkumab 400 mg subkutano v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^c p < 0,001

^d še 8 bolnikov v skupini s placebom in 17 bolnikov v skupini z guselkumabom 400 mg subkutano je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni

^f endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50-odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne

^g klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje ocene CDAI za ≥ 100 točk od izhodiščne ali ocena CDAI < 150

^h PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

Klinično remisijo v 24. tednu je dosegel statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine, v kateri so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z deležem takih bolnikov iz skupine s placebom (60,9% oziroma 58,3% v primerjavi z 21,4%, obe vrednosti p sta bili < 0,001). Klinično remisijo v 48. tednu je doseglo 60% oziroma 66,1% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili < 0,001).

Endoskopski odziv v 48. tednu je doseglo 44,3% oziroma 51,3% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili $< 0,001$).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V študiji GRAVITI so opazili klinično pomembna izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v 12. tednu in 14. tednu v primerjavi z ocenami pri uporabi placeba.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z guselkumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri psoriatičnem artritisu, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Psoriaza s plaki pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v eni multicentrični, randomizirani, s placebom in in aktivnim z biološkim primerjalnim zdravilom nadzorovani študiji (študija PROTOSTAR) pri 120 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, ki so imeli zmerno do hudo psoriaro s plaki in so bili primerni za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje, njihova bolezen pa s fototerapijo in/ali lokalnimi zdravili ni bila ustrezno obvladana. Študija PROTOSTAR je potekala v dveh delih. 1. del je obsegal 16-tedensko obdobje randomiziranega, s placebom in aktivnim primerjalnim zdravilom nadzorovanega zdravljenja, ki mu je sledilo nenadzorovano obdobje opustitve in nato ponovne uvedbe zdravljenja ali začetka zdravljenja z guselkumabom do 52. tedna. 2. del študije je predstavljala skupina z odprtim zdravljenjem z guselkumabom do 52. tedna.

Vključeni bolniki so dosegali oceno ≥ 3 na 5-točkovni lestvici celokupne izraženosti bolezni IGA, oceno PASI ≥ 12 in so imeli prizadete $\geq 10\%$ telesne površine (BSA) ter najmanj eno od naslednjih karakteristik: 1) zelo debele lezije, 2) klinično pomembno prizadetost kože na obrazu, spolovilih ali rokah oziroma stopalih, 3) oceno PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ali 5) IGA = 4. Bolniki z gutatno, eritrodermično ali pustulozno psoriaro niso bili vključeni v študijo.

V 1. delu so 92 bolnikov, starih od 6 do 17 let, randomizirali na prejemanje subkutanih injekcij bodisi guselkumaba ($n = 41$) ali placeba ($n = 25$) v tednih 0, 4 in 12 ali aktivnega biološkega primerjalnega zdravila ($n=26$) enkrat na teden. V 2. delu so dodatno vključili še 28 adolescentnih bolnikov, starih od 12 do 17 let, prejeli pa so subkutane injekcije guselkumaba v tednih 0 in 4, nato pa vsakih 8 tednov. V skupini z guselkumabom so bolniki s telesno maso manj kot 70 kg prejeli odmerke 1,3 mg/kg z napolnjenim injekcijskim peresnikom 45 mg/0,45 ml, bolniki s telesno maso 70 kg ali več pa so prejeli odmerke 100 mg z napolnjeno injekcijsko brizgo.

Dva primarna cilja opazovanja sta bila delež bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, in delež bolnikov, ki so dosegli oceno IGA 0 ("brez znakov") ali 1 ("skoraj brez znakov prizadetosti") do 16. tedna. Sekundarni cilji opazovanja so bili med drugimi deleži bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90, oceno IGA 0 ("brez znakov") ali odziv PASI 100 do 16. tedna.

Pri 92 bolnikih v nadzorovanem delu študije so bile izhodiščne demografske karakteristike večinoma podobne med posameznimi študijskimi skupinami. Med vsemi je bilo 55% bolnikov moškega spola, 85% je bilo belcev, povprečna telesna masa je bila približno 57,3 kg, povprečna starost pa 12,9 let, pri čemer je bilo 33% bolnikov starih manj kot 12 let.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile na splošno primerljive v vseh zdravljenih skupinah z mediano izhodiščno BSA 20%, mediano izhodiščno oceno PASI približno 17, izhodiščno oceno IGA hude prizadetosti s psoriaro pri 20% bolnikov (placebo) oz. 24% bolnikov (guselkumab) ter anamnezo psoriatičnega artritisa pri 3,3% bolnikov.

Celokupno stanje kožne bolezni

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v primerjavi z bolniki s placebom v 16. tednu.

Ključni rezultati za oceno učinkovitosti na osnovi ciljev opazovanja so prikazani spodaj v Preglednici 22.

Preglednica 22: Povzetek ciljev opazovanja v 16. tednu v študiji PROTOSTAR

	placebo (N=25)	guselkumab (N=41)	vrednost p
ocena IGA "brez znakov" (0) ali "skoraj brez znakov" (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Ocena IGA "brez znakov" (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
bolniki z odzivom PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
bolniki z odzivom PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
bolniki z odzivom PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
sprememba ocene CDLQI od izhodišča, povprečje najmanjših kvadratov (95-odstotni IZ) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI = otroški dermatološki indeks kakovosti življenja (Children's Dermatology Life Quality Index)

^a povprečje najmanjših kvadratov = povprečje po metodi najmanjših kvadratov (LSMean, least squares mean)

V 1. delu študije PROTOSTAR so po 16-tedenskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja bolnike, zdravljene z guselkumabom, ki so dosegli odziv PASI 90 do 16. tedna, izključili iz zdravljenja. Izgubo odziva PASI 90 so opazili že 12 tednov po opustitvi zdravljenja z guselkumabom, pri čemer je bila mediana časa do izgube odziva PASI 90 približno 24 tednov. Med bolniki, ki so prejeli guselkumab in niso dosegli odziva PASI 90 do 16. tedna, so pa nadaljevali zdravljenje z guselkumabom še 32 tednov, jih je do 52. tedna 72,2% doseglo odziv PASI 75, 61,1% pa odziv PASI 90.

Med bolniki, ki so bili v tednu 0 randomizirani na prejemanje placeba in niso dosegli odziva PASI 90 do 16. tedna, so pa nato prešli na prejemanje guselkumaba, jih je do 52. tedna 95,0% doseglo odziv PASI 75, 65,0% pa odziv PASI 90.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratni 100 mg subkutani injekciji je guselkumab pri zdravih preiskovancih dosegel povprečno najvišjo serumsko koncentracijo (C_{max}) 8,09 µg/ml (s standardno deviacijo ± 3,68 µg/ml) približno 5,5 dni po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost guselkumaba po enkratni 100-miligramski subkutani injekciji je bila pri zdravih preiskovancih ocenjena na približno 49%.

Pri bolnikih s psoriazom s plaki je po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov guselkumab dosegel serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja do konca 20. tedna. V dveh študijah faze III pri bolnikih s psoriazom s plaki sta bili povprečni najnižji serumski koncentraciji guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja 1,15 µg/ml s standardno deviacijo ± 0,73 µg/ml oziroma 1,23 µg/ml s standardno deviacijo ± 0,84 µg/ml. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je bila farmakokinetika guselkumaba podobna kot pri bolnikih s psoriazom. Tudi pri teh bolnikih je bila po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov povprečna najnižja serumsko koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 µg/ml. Po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba na vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumsko koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,8 µg/ml.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila farmakokinetika guselkumaba približno enaka kot pri tistih s Crohnovo boleznijo. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem intravenskem režimu odmerjanja 200 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 68,27 µg/ml, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 70,5 µg/ml.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem subkutanem indukcijskem režimu odmerjanja 400 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 ocenjena povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 28,8 µg/ml, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 27,7 µg/ml. Po priporočenem indukcijskem režimu odmerjanja je bila celotna sistemska izpostavljenost (AUC) po subkutanem odmerjanju približno enaka kot po intravenskem odmerjanju.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih z ulceroznim kolitisom povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,4 µg/ml oziroma 10,7 µg/ml.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 µg/ml oziroma 10,1 µg/ml.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku je bil pri zdravih preiskovancih povprečni volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) v študijah od približno 7 do 10 l.

Biotransformacija

Natančna pot presnove guselkumaba ni bila opisana. Glede na to, da je guselkumab človeško monoklonsko protitelo, je mogoče pričakovati, da se razgradi na manjše peptide in aminokisline preko kataboličnih procesov tako kot endogena protitelesa IgG.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku je pri zdravih preiskovancih povprečni sistemski očistek (CL) v študijah znašal od 0,288 do 0,479 l/dan. Povprečni razpolovni čas ($T_{1/2}$) guselkumaba v študijah je bil pri zdravih preiskovancih približno 17 dni, pri bolnikih s psoriazo s plaki približno 15 do 18 dni in pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo približno 17 dni.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike so pokazali, da sočasna uporaba NSAID, AZA, 6-MP, peroralnih kortikosteroidov in csDMARD, kot je MTX, ne vpliva na očistek guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni subkutani injekciji odmerkov od 10 mg do 300 mg se je pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s psoriazo s plaki sistemska izpostavljenost guselkumabu (C_{max} in AUC) povečevala približno sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so bile po intravenskem odmerjanju koncentracije guselkumaba v serumu približno sorazmerne z odmerkom.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let z zmerno do hudo psoriazo s plaki, zdravljenih s subkutano injekcijo guselkumaba z uporabo 45 mg/0,45 ml napolnjenega injekcijskega peresnika ali 100 mg napolnjene injekcijske brizge (glejte poglavje 4.2), so bile najnižje serumske koncentracije guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do konca 20. tedna in so bile znotraj okvira vrednosti pri odraslih.

Pri prediatričnih bolnikih s psoriazo s plaki pri priporočenem režimu odmerjanja v celotnem razponu telesne mase pride do podobne predvidene serumske izpostavljenosti guselkumabu kot pri odraslih.

Starejši

Pri starejših bolnikih niso opravili posebnih študij. Med 1384 bolniki s psoriazo s plaki, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo 70 bolnikov starih 65 let ali več, vključno s 4 bolniki, ki so bili stari 75 let ali več. Med 746 bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so bili izpostavljeni guselkumabu v kliničnih študijah faze III, je bilo skupno 38 bolnikov starih 65 let ali več, pri tem pa noben od bolnikov ni bil star 75 let ali več. Med 859 bolniki z ulceroznim kolitisom, ki so bili v kliničnih študijah faze II/III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 52 bolnikov starih 65 let ali več, 9 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Med 1009 bolniki s Crohnovo boleznijo, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 39 bolnikov starih 65 let ali več, 5 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo s plaki, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so pokazali, da pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo očitnih sprememb ocene navideznega očistka (CL/F) v primerjavi z bolniki, ki so bili mlajši od 65 let, kar nakazuje, da prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Za ugotavljanje vpliva okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko guselkumaba, niso opravili posebnih študij. Pričakovati je, da izločanje nespremenjenega guselkumaba, monoklonskega protitelesa IgG, skozi ledvice poteka v majhnem obsegu in je manj pomembno. Podobno tudi okvara jeter predvidoma ne vpliva na izločanje guselkumaba iz telesa, ker se monoklonska protitelesa IgG izločajo predvsem z znotrajceličnim katabolizmom. Po podatkih analize populacijske farmakokinetike očistek kreatinina in jetrna funkcija ne vplivata pomembno na očistek guselkumaba.

Telesna masa

Očistek in volumen porazdelitve guselkumaba se povečujeta z večanjem telesne mase, vendar podatki iz kliničnih študij kažejo, da prilagajanje odmerjanja na telesno maso ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in na prenatalni in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah cinomolgus so živali dobro prenašale intravensko ali subkutano dani guselkumab. Enkrat tedenski subkutani odmerki 50 mg/kg so pri opicah povzročili izpostavljenost zdravilu (AUC), ki je bila 23-krat tolikšna kot največja klinična izpostavljenost po prejemu 200 mg intravensko. Poleg tega pri izvajanju študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in v usmerjeni farmakološki študiji kardiovaskularne varnosti pri opicah cinomolgus niso opazili neželenih imunotoksičnih učinkov ali neželenih farmakoloških učinkov na varnost kardiovaskularnega sistema.

Pri histopatoloških preiskavah na živalih, ki so jim zdravilo dajali do največ 24 tednov, ali po 12-tedenskem obdobju premora, v katerem so še vedno lahko zaznali koncentracijo učinkovine v serumu, niso opazili nobenih prekancerogenih sprememb.

Študij mutagenosti ali kancerogenosti z guselkumabom niso izvajali.

V mleku opic cinomolgus 28 dni po porodu niso zaznali prisotnosti guselkumaba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml raztopine v napolnjeni stekleni injekcijski brizgi z brombutilnim gumijastim zamaškom, s pritrjeno iglo in ščitnikom igle, ki je vstavljen v avtomatsko varovalo.
Zdravilo Tremfya je na voljo v pakiranjih z eno napolnjeno injekcijsko brizgo ali v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi (2 pakirani po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko vzamete napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika, jo pustite v škatli in pred injiciranjem zdravila Tremfya počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Napolnjene injekcijske brizge ne smete stresati.

Pred uporabo je priporočljivo, da napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledate. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev. Zdravila Tremfya ne smete uporabljati, če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje večje delce.

Vsakemu pakiranju so priložena "Navodila za injiciranje" s podrobnim opisom priprave in dajanja zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1234/001 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/17/1234/004 2 napolnjeni injekcijski brizgi

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

Guselkumab je povsem humano monoklonsko protitelo G1 lambda (IgG1 λ), izdelano na ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E433) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlorumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev, s ciljnim pH 5,8 in osmolarnostjo približno 367,5 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki pri odraslih

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriatični artritis

Zdravilo Tremfya je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX) indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, pri katerih odziv na predhodno zdravljenje z imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) ni bil zadosten ali zdravljenja niso prenašali (glejte poglavje 5.1).

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano.

Odmerjanje

Psoriaza s plaki

Priporočeni odmerek je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje vsakih 8 tednov.

Pri bolnikih, pri katerih po 16 tednih zdravljenja ne pride do odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Psoriatični artritis

Priporočeni odmerek je 100 mg s subkutano injekcijo v tednih 0 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje na vsakih 8 tednov. Pri bolnikih, pri katerih po klinični presoji obstaja veliko tveganje za okvaro sklepov, je mogoče razmisliti o odmerjanju 100 mg na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporoča se eden od naslednjih dveh indukcijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.
- ali
- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in ga nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, pride v poštev drugačna možnost odmerjanja, in sicer vzdrževalni odmerek 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Za odmerek 200 mg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporoča se eden od naslednjih dveh indukcijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje;

ali

- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in ga nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, je treba razmisliti o vzdrževalnem režimu odmerjanja 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Za odmerek 200 mg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka mora bolnik prejeti ustrezen odmerek čimprej, nato pa nadaljevati z odmerjanjem po običajnem razporedu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Podatki o uporabi zdravila pri starejših (starih 65 let ali več) so omejeni, še manj je na voljo podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih, starih 75 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic ali jeter

Zdravila Tremfya pri teh dveh skupinah bolnikov niso preučevali. Pri okvari ledvic ali jeter načeloma ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko monoklonskih protiteles, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Za več podatkov o izločanju guselkumaba glejte poglavje 5.2.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tremfya pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, Crohnovo boleznijo in psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, in bolnikih s psoriazo, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih peresnikih ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajših od 18let zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti. Trenutno razpoložljivi podatki z drugimi oblikami so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo. Primerna mesta za injiciranje so trebuh, stegno in zadnji del nadlakti. Zdravila Tremfya se ne sme injicirati na mestih, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Tremfya, če zdravnik presodi, da je to primerno, in zagotovi tudi ustrezno spremljanje bolnika. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo vso raztopino, skladno z "Navodili za injiciranje", ki so priložena v škatli z zdravilom.

Za navodila za pripravo zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Guselkumab lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Bolnikom s katero koli klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja ne sme uvesti, dokler okužba ne izzveni oziroma ni ustrezno zdravljena.

Bolnikom, zdravljenih z guselkumabom, je treba naročiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo znake ali simptome klinično pomembne kronične ali akutne okužbe. Če se pri bolniku pojavijo klinično pomembne ali resne okužbe ali če se ne odzove na običajno zdravljenje, je treba bolnika skrbno spremljati in prekiniti zdravljenje, dokler okužba ne izzveni.

Ugotavljanje prisotnosti tuberkuloze pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze. Bolnike, ki prejema guselkumab, je treba med in po zaključku zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, ki nimajo dokumentiranega ustreznega poteka zdravljenja, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o zdravljenju tuberkuloze.

Preobčutljivost

Po prihodu zdravila na trg so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je do resne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo in dispnejo prišlo več dni po zdravljenju z guselkumabom. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z guselkumabom prekiniti in bolniku uvesti ustrezno zdravljenje.

Zvišanje koncentracij jetrnih aminotransferaz

V kliničnih študijah s psoriatičnim artritisom so pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, opazili večjo incidenco zvišanja koncentracij jetrnih encimov kot pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom na vsakih 8 tednov ali s placebom (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju guselkumaba na vsake 4 tedne za psoriatični artritis je priporočljiva ocena jetrnih encimov ob začetku zdravljenja in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika. V primeru zvišanja koncentracij alanin aminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] in suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena.

Cepjenja

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati možnost, da bolnik opravi vsa potrebna cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami. Bolniki, ki prejema guselkumab, ne smejo sočasno prejeti živih cepiv. O odzivu na živa oziroma inaktivirana cepiva ni podatkov.

Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje odložiti za najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku in ga nato ponovno uvesti najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo upoštevati dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju, katere najdejo v povzetku glavnih značilnosti zdravila posameznega cepiva.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E433) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s substrati citokroma P450 (CYP450)

V študiji faze I pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki, zdravljenih z guselkumabom, spremembe v sistemski izpostavljenosti (C_{max} in AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu in kofeinu po enkratnem odmerku guselkumaba niso bile klinično pomembne, kar pomeni, da interakcije med guselkumabom in različnimi substrati CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP1A2) niso verjetne. Pri sočasnem odmerjanju guselkumaba in substratov CYP450 odmerka ni treba prilagajati.

Sočasno imunosupresivno zdravljenje ali fototerapija

V študijah psoriaze varnosti in učinkovitosti guselkumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, niso ocenili. V študijah psoriatičnega artritisa ni kazalo, da bi sočasna uporaba metotreksata (MTX) vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

V študijah ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni ni kazalo, da bi sočasna uporaba imunomodulatorjev (npr. azatioprina [AZA] ali 6-merkaptopurina [6-MP]) ali kortikosteroidov vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 12 tednov po njem uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Nosečnost

Podatki o uporabi guselkumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Tremfya bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se guselkumab izloča v materino mleko pri človeku. Znano je, da se IgG pri človeku izločajo v materino mleko v prvih dneh po rojstvu in se kmalu zatem znižajo na majhne koncentracije, zato tveganja za dojenega otroka v tem obdobju ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali je potrebno prenehati z dojenjem ali pa se odreči zdravljenju z zdravilom Tremfya, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Za podatke o izločanju guselkumaba v mleko pri živalih (opicah *cinomolgus*) glejte poglavje 5.3.

Plodnost

Vpliva guselkumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tremfya nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek so bile okužbe dihal (približno 8% bolnikov v študijah z ulceroznim kolitisom, 11% bolnikov v študijah s Crohnovo boleznijo in 15% bolnikov v kliničnih študijah s psoriazo in psoriatičnim artritisom).

Celokupni varnostni profil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tremfya, je podoben pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo.

Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 1 so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij s psoriazo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo ter neželeni učinki, o katerih so poročali na osnovi izkušenj uporabe zdravila po prihodu na trg. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe dihal
	občasni	okužbe z virusom Herpes simplex
	občasni	glivične okužbe kože (dermatofitije)
	občasni	gastroenteritis
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost
	redki	anafilaksa
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcije na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaz
	občasni	zmanjšano število nevtrofilcev

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane koncentracije aminotransferaz

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalne izvide testov jetrne funkcije, hipertransaminazemijo) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so

prejemali guselkumab, (8,6% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsake 4 tedne in 8,3% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsakih 8 tednov) kot v skupini bolnikov s placebom (4,6%). V poteku enega leta so o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (opisano zgoraj) kot o neželenem učinku poročali pri 12,9% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne in pri 11,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov.

Na osnovi laboratorijskih preiskav je večina zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) dosegala največ 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN). Zvišanja koncentracij aminotransferaz od > 3 do ≤ 5 x ZMN oziroma > 5 x ZMN niso bila pogosta, je pa do njih prišlo pogostejše v skupini bolnikov, ki so prejemali guselkumab na vsake 4 tedne, kot pa v skupini bolnikov, ki so prejemali guselkumab na vsakih 8 tednov (Preglednica 2). Podoben vzorec pogostnosti glede na izraženost in po študijskih skupinah so opazili do konca 2-letne klinične študije psoriatičnega artritisa faze III.

Preglednica 2: Delež bolnikov z zvišanjem koncentracije aminotransferaz po izhodišču v dveh študijah psoriatičnega artritisa faze III

	do konca 24. tedna ^a			do konca 1. leta ^b	
	placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c
ALT					
>1 do ≤ 3 x ZMN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤ 5 x ZMN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x ZMN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 do ≤ 3 x ZMN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤ 5 x ZMN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x ZMN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a obdobje s placebom nadzorovanega zdravljenja

^b pri tem niso vključeni bolniki, ki so bili ob izhodišču randomizirani na prejemanje placeba in so nato prešli na prejemanje guselkumaba

^c število bolnikov, ki so v danem obdobju opravili najmanj eno preiskavo po izhodiščni za posamezen laboratorijski test

V kliničnih študijah psorize je bila v obdobju enega leta pogostnost zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) v skupini bolnikov, ki so prejemali guselkumab na vsakih 8 tednov, podobna kot v skupini bolnikov, ki so prejemali guselkumab na vsakih 8 tednov v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa. Tekom 5 let zdravljenja se incidenca zvišanja koncentracij aminotransferaz ni povečevala z vsakim letom zdravljenja z guselkumabom. Večina zvišanj koncentracij aminotransferaz je bila ≤ 3 x ZMN.

Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v indukcijskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (tedni 0-12) o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih dogodkih učinkih pogostejše v skupinah bolnikov, ki so prejemali guselkumab (1,7% bolnikov) kot v skupini bolnikov s placebom (0,6% bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalno jetrno funkcijo in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pri 3,4% bolnikov v skupini z odmerjanjem

200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 4,1% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 2,4% bolnikov v skupini s placebom.

Na osnovi laboratorijskih preiskav so bila zvišanja koncentracij ALT oziroma AST v združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III manj pogosta kot v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III. Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (v 12. tednu) pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, poročali o zvišanju aminotransferaz na $\geq 3 \times \text{ZMN}$, in sicer o zvišanju ALT (pri $< 1\%$ bolnikov) in zvišanju AST (pri $< 1\%$ bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah ALT in/ali AST na $\geq 3 \times \text{ZMN}$ poročali pri 2,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 2,6% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 1,9% bolnikov v skupini s placebom. Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Zmanjšano število nevtrofilcev

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zmanjšanem številu nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (0,9%) kot v skupini bolnikov s placebom (0%). V poteku enega leta so o zmanjšanju števila nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pri 0,9% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. V večini primerov je bilo zmanjšanje števila nevtrofilcev blago in prehodno, ni bilo povezano z okužbo in zaradi njega ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Gastroenteritis

V dveh kliničnih študijah psoriarze faze III se je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja gastroenteritis pojavljal pogosteje v skupini, ki je prejela guselkumab (1,1%) kot v skupini s placebom (0,7%). Do konca 264. tedna je 5,8% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom, poročalo o gastroenteritisu. Gastroenteritisi niso bili resni in zaradi njih do konca 264. tedna ni bilo treba prekinjati zdravljenja z guselkumabom. Pogostnost pojavljanja gastroenteritisa v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja je bila podobna kot v kliničnih študijah psoriarze.

Reakcije na mestu injiciranja

V dveh kliničnih študijah psoriarze faze III so se do 48. tedna pri 0,7% injiciranj guselkumaba in 0,3% injiciranj placeba pojavile reakcije na mestu injiciranja. Do konca 264. tedna je bilo z reakcijo na mestu injiciranja povezanih 0,4% injiciranj guselkumaba. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage do zmerne, nobena ni bila resna, zaradi ene pa je bilo treba prekiniti zdravljenje z guselkumabom.

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III je do konca 24. tedna le malo bolnikov poročalo o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja, pri čemer je bilo število teh bolnikov v skupinah z guselkumabom nekoliko večje kot v skupini s placebom: 5 bolnikov (1,3%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov, 4 bolniki (1,1%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne in 1 bolnik (0,3%) v skupini s placebom. V kliničnih študijah psoriatičnega artritisa je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja en bolnik prekinil zdravljenje z guselkumabom zaradi reakcije na mestu injiciranja. V poteku enega leta je bil delež bolnikov, ki so poročali o 1 ali več reakcijah na mestu injiciranja v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov 1,6% in 2,4% v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne. Skupno je bila pogostnost injekcij z reakcijami na mestu injiciranja v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja podobna kot v kliničnih študijah psoriarze.

V klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III je do konca 44. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7,9% bolnikov (2,5% injiciranj) v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne (v klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III so 200 mg guselkumaba dajali v dveh 100 mg injekcijah), v

skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov pa niso poročali o nobeni reakciji na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

V kliničnih študijah Crohnove bolezni faze II in faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 4,1% bolnikov (0,8% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 1,4% bolnikov (0,6% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage, nobena ni bila resna.

V klinični študiji Crohnove bolezni faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7% bolnikov (1,3% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 4,3% bolnikov (0,7% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba so ocenjevali z občutljivo imunsko metodo s toleranco na zdravilo.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III pri bolnikih s psoriazo in psoriatičnim artritisom je v 52 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri 5% (n=145) bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 8% (n=12) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,4% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize združenih podatkov študije faze III pri bolnikih s psoriazo je v 264 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 15% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 5% imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,76% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli intravensko indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, pri približno 12% bolnikov (n=58), zdravljenih z guselkumabom do 56 tednov, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 16% (n=9) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 2% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize podatkov študije faze III do 24. tedna je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% (n=24) bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli intravensko indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 5% bolnikov (n=30), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 7% (n=2) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,3% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Po rezultatih analize študije faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% bolnikov (n=24), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

Psoriaza s plaki

Varnost guselkumaba so ocenjevali v s placebom in aktivno nadzorovani študiji faze III pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriazom s plaki. V tej klinični študiji so ocenjevali varnost uporabe zdravila do 52 tednov pri 120 bolnikih, starih od 6 do 17 let. Varnostni profil za subkutano injekcijo guselkumaba z uporabo 45 mg/0,45 ml napolnjenega injekcijskega peresnika ali 100 mg napolnjene injekcijske brizge pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, je bil skladen z varnostnim profilom, o katerem so poročali v študijah psoriaze s plaki pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnikom so v kliničnih študijah pri enem obisku za odmerjanje dajali intravenske odmerke guselkumaba do 1200 mg in subkutane odmerke do 400 mg brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov ter mu takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC16.

Mehanizem delovanja

Guselkumab je humano monoklonsko protitelo vrste IgG1 λ , ki se z antigenim vezavnim mestom z visoko specifičnostjo in afiniteto selektivno veže na protein interlevkin 23 (IL-23). IL-23 je citokin, ki sodeluje pri vnetnih in imunskih odzivih. Z blokado vezave IL-23 na njegov receptor guselkumab zavre od IL-23 odvisno celično signaliziranje in sproščanje provnetnih citokinov.

Pri bolnikih s psoriazom s plaki je koncentracija IL-23 v koži povečana. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana v tkivu debelega črevesa. V modelih *in vitro* se je pokazalo, da guselkumab zavira biološko aktivnost IL-23, tako da zavira njegovo interakcijo z receptorji za IL-23 na celični površini, ovira signaliziranje, ki ga posreduje IL-23, aktivacijo in kaskadno pot nastajanja citokinov. Klinični učinki guselkumaba pri psoriazii s plaki, psoriatičnem artritisu, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni so posledica zaviranja signalnih poti, v katere je vpleten citokin IL-23.

Pokazalo se je, da so mieloične celice, ki izražajo receptorje Fc gama 1, (celice CD64) poglavitni vir IL-23 v vnetih tkivih pri psoriazii, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Guselkumab je *in vitro* dokazal zaviranje IL-23 in vezavo na celice CD64. Ti rezultati kažejo, da guselkumab lahko nevtralizira delovanje IL-23 pri izvoru vnetja v celici.

Farmakodinamični učinki

V študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom zmanjšalo izražanje genov, ki omogočajo procesne poti v povezavi z IL-23 in limfociti Th17, in spremenilo profil izražanja genov, povezanih s psoriazo, kar so ugotavljali z analizo mRNK, pridobljeno z biopsijo kožnih lezij pri bolnikih s psoriazo s plaki v 12. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. V isti študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom omogočilo izboljšanje histoloških meril za psoriazo, ki so jih ocenjevali v 12. tednu in so vključevala zmanjšanje debeline epidermisa in gostote limfocitov T. Poleg tega so v študijah faze II in faze III s psoriazo s plaki pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili manjše koncentracije IL-17A, IL-17F in IL-22 v serumu kot pri bolnikih s placebom. Ti rezultati se ujemajo s kliničnimi koristmi, ki jih opažajo pri zdravljenju psoriaze s plaki z guselkumabom.

V študijah faze III so imeli bolniki s psoriatičnim artritisom ob izhodišču zvišane serumske koncentracije proteinov akutne faze: C-reaktivnega proteina, serumskega amiloida A in IL-6 ter Th17 efektorskih citokinov IL-17A, IL-17F in IL-22. Guselkumab je koncentracije teh proteinov znižal v 4 tednih od začetka zdravljenja. Do konca 24. tedna je guselkumab še dodatno znižal koncentracije teh proteinov v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, pa tudi v primerjavi z uporabo placeba.

Zdravljenje z guselkumabom je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna znižalo koncentracije označevalcev vnetja, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, znižane koncentracije pa so se ohranjale skozi eno leto vzdrževalnega zdravljenja. Koncentracije proteinov IL-17A, IL-22 in IFN γ v serumu so se znižale že v 4. tednu in so se še naprej zniževale v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna. Guselkumab je znižal tudi koncentracije RNK, povezanih z IL-17A, IL-22 in IFN γ , v biopsijskih vzorcih sluznice debelega črevesa ob koncu 12. tedna.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriaza s plaki

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah faze III pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki, ki so bili primerni za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje.

Študiji VOYAGE 1 in VOYAGE 2

V dveh študijah (VOYAGE 1 in VOYAGE 2) so ocenjevali učinkovitost in varnost guselkumaba v primerjavi s placebom in adalimumabom pri 1829 odraslih bolnikih. Bolniki, ki so bili randomizirani na guselkumab, (N=825) so prejeli 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4, nato pa vsakih 8 tednov do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) oziroma do konca 20. tedna (v študiji VOYAGE 2). Bolniki, ki so bili randomizirani na adalimumab, (N=582) so prejeli 80 mg adalimumaba v tednu 0 in 40 mg v tednu 1, nato pa 40 mg vsak drugi teden do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) oziroma do konca 23. tedna (v študiji VOYAGE 2). V obeh študijah so bolniki, ki so bili randomizirani na placebo (N=422), prejeli odmerek 100 mg guselkumaba v tednih 16 in 20, nato pa vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 1 so vsi bolniki, vključno s tistimi, ki so bili v tednu 0 randomizirani na adalimumab, začeli v tednu 52 odprto prejemati guselkumab vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 2 so tiste bolnike, ki so bili v tednu 0 randomizirani na guselkumab, v 28. tednu pa so pri njih opazili odziv PASI 90 (tj. indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriazo - Psoriasis Area and Severity Index), ponovno randomizirali bodisi na nadaljnje prejetje guselkumaba vsakih 8 tednov (vzdrževalno zdravljenje) ali na prejetje placeba (opustitev zdravljenja). Bolniki so po opustitvi zdravljenja ponovno začeli prejemati guselkumab (z odmerjanjem ob začetku ponovne uvedbe, po 4 tednih in nato vsakih 8 tednov), če je pri njih prišlo do najmanj 50-odstotne izgube tistega izboljšanja odziva PASI 90, ki so ga dosegli v 28. tednu. Bolniki, ki so bili v tednu 0 randomizirani na prejetje adalimumaba in niso dosegli odziva PASI 90, so prejeli guselkumab v 28. in 32. tednu ter nato vsakih 8 tednov. V študiji VOYAGE 2 so vsi bolniki začeli v tednu 76 odprto prejemati guselkumab vsakih 8 tednov.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile podobne med posameznimi študijskimi skupinami v študijah VOYAGE 1 in 2 z mediano vrednostjo ocene prizadete telesne površine (BSA - Body Surface Area)

22% oziroma 24%, z mediano izhodiščno oceno PASI 19 v obeh študijah, z mediano izhodiščno oceno dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI - Dermatology Life Quality Index) 14 oziroma 14,5, z izhodiščno oceno IGA (IGA - splošna ocena raziskovalca - Investigator's Global Assessment) hude prizadetosti s psoriaro pri 25% oziroma 23% bolnikov ter z anamnezo psoriatičnega artritis pri 19% oziroma 18% bolnikov.

Izmed vseh bolnikov, vključenih v študiji VOYAGE 1 in 2, jih 32% oziroma 29% predhodno še ni prejelo niti konvencionalnega sistemskega zdravljenja niti bioloških zdravil, 54% oziroma 57% jih je predhodno prejelo fototerapijo in 62% oziroma 64% jih je predhodno prejelo konvencionalno sistemsko zdravljenje. V obeh študijah se je 21% bolnikov predhodno že zdravilo z biološkimi zdravili, vključno z 11% bolnikov, ki so predhodno že prejeli najmanj en zaviralec faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α), in s približno 10% bolnikov, ki so že prejeli zaviralec IL-12/IL-23.

Učinkovitost guselkumaba so ocenjevali glede na celokupno stanje kožne bolezni, prizadetost posameznih predelov pri lokalizirani obliki (prizadetost lasišča, dlani, podplatov in nohtov) ter glede na kakovost življenja in izide zdravljenja po oceni bolnikov (patient reported outcomes). Druga dva primarna cilja opazovanja v študijah VOYAGE 1 in 2 sta bila delež bolnikov, ki doseže oceno IGA "brez znakov" ali "skoraj brez znakov prizadetosti" (IGA 0/1) in odziv PASI 90 do 16. tedna, v primerjavi z bolniki s placebom (glejte Preglednico 3).

Celokupno stanje kožne bolezni

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v primerjavi z bolniki s placebom v 16. tednu in v primerjavi z bolniki z adalimumabom v 24. oziroma v 48. tednu. Najbolj pomembni rezultati za oceno učinkovitosti na osnovi primarnih in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja so prikazani spodaj v Preglednici 3.

Preglednica 3: Povzetek kliničnih odzivov v študijah VOYAGE 1 in VOYAGE 2

	število bolnikov (%)					
	placebo (n=174)	VOYAGE 1 guselkumab (n=329)	adalimumab (n=334)	placebo (n=248)	VOYAGE 2 guselkumab (n=496)	adalimumab (n=248)
16. teden						
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. teden						
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. teden						
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 za primerjavo med guselkumabom in placebom

^b p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in adalimumabom za glavne sekundarne cilje opazovanja

^c p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in placebom za druge primarne cilje opazovanja

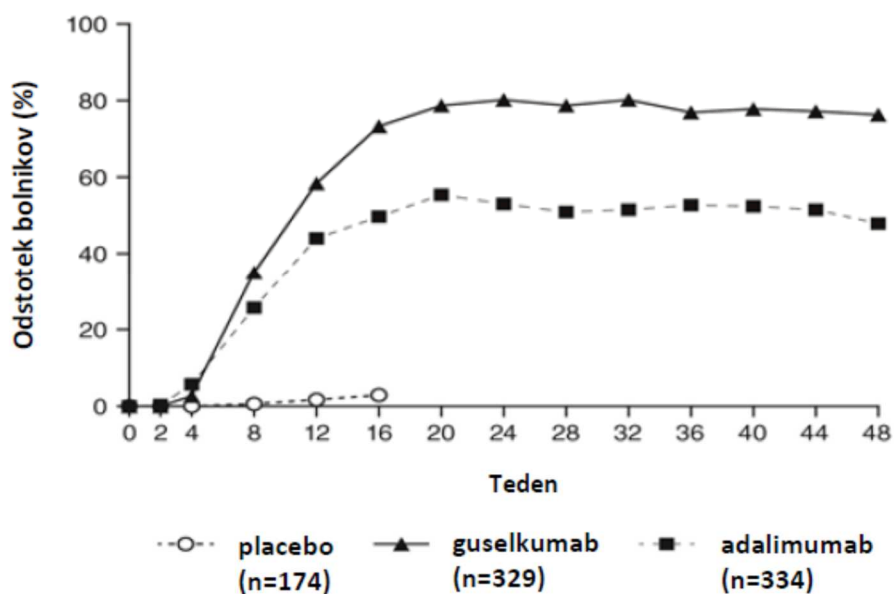
^d primerjave med guselkumabom in adalimumabom niso izvedli

^e p < 0,001 za primerjavo med guselkumabom in adalimumabom

Časovni potek odzivov

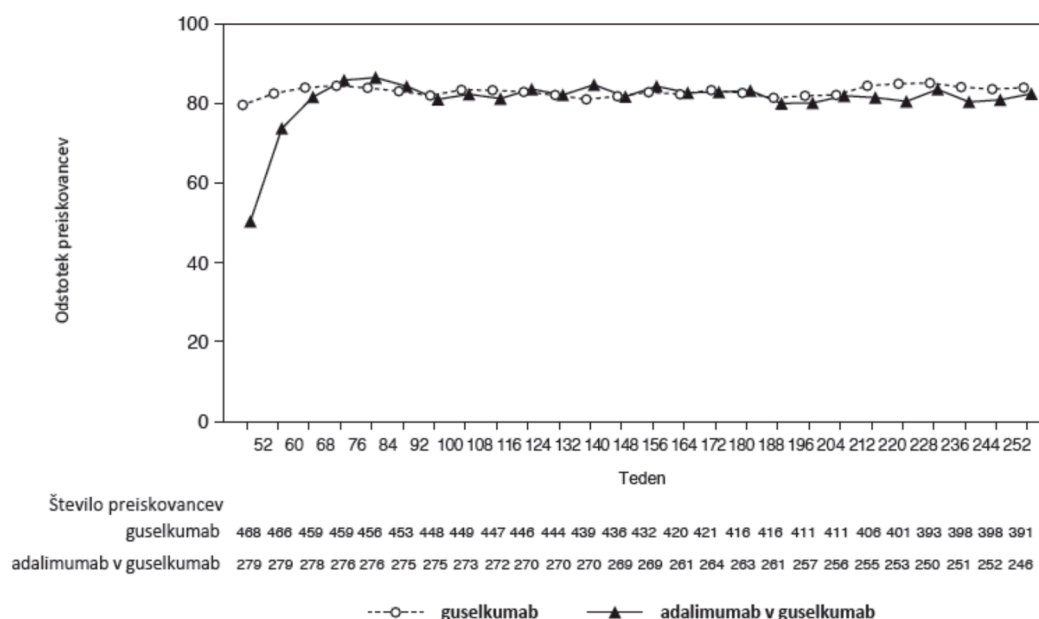
Guselkumab je začel učinkovati hitro, statistično značilno večji odstotek bolnikov z izboljšanjem ocene PASI kot pri bolnikih s placebom so opazili že po 2. tednu ($p < 0,001$). Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90, je bil številčno večji pri bolnikih z guselkumabom kot pri bolnikih z adalimumabom že od 8. tedna dalje, pri čemer je bila razlika med njima največja približno v 20. tednu (v študijah VOYAGE 1 in 2) in je vztrajala do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1) (glejte Sliko 1).

Slika 1: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 do konca 48. tedna po posameznih obiskih (glede na randomizacijo v tednu 0) v študiji VOYAGE 1



V študiji VOYAGE 1 se je pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab, odziv PASI 90 ohranil od 52. do 252. tedna. Pri bolnikih, randomiziranih na adalimumab v tednu 0, ki so prešli na guselkumab v 52. tednu, pa se je odziv PASI 90 izboljševal od 52. do 76. tedna in se ohranil vse do 252. tedna (Glejte Sliko 2).

Slika 2: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 po posameznih obiskih v odprti fazi študije VOYAGE 1



Učinkovitost in varnost guselkumaba sta bili dokazani neodvisno od starosti, spola, rase, telesne mase, lokacije plakov, izhodiščne ocene izraženosti bolezni (PASI), sočasnega psoriatičnega artritisa in predhodnega zdravljenja z biološkimi zdravili. Guselkumab je bil učinkovit tako pri bolnikih, ki še niso prejeli konvencionalnega sistemskega zdravljenja ali bioloških zdravil, kot pri tistih, ki so že prejeli biološka zdravila.

V študiji VOYAGE 2 je 88,6% bolnikov, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z guselkumabom, do 48. tedna doseglo odziv PASI 90 v primerjavi 36,8% bolnikov, ki so po 28. tednu prekinili zdravljenje ($p < 0,001$). Izgubo odziva PASI 90 so opazili že 4 tedne po opustitvi zdravljenja z guselkumabom, pri čemer je bila mediana časa do izgube odziva PASI 90 približno 15 tednov. Med bolniki, ki so opustili zdravljenje in nato ponovno začeli prejemati guselkumab, jih je 80% ponovno doseglo odziv PASI 90 pri ocenjevanju 20 tednov po uvedbi ponovnega zdravljenja.

V študiji VOYAGE 2 je izmed 112 bolnikov, randomiziranih na adalimumab, ki niso dosegli odziva PASI 90 do 28. tedna, 66% doseglo odziv PASI 90 po 20 tednih zdravljenja z guselkumabom, 76% pa jih je doseglo odziv PASI 90 po 44 tednih zdravljenja. Dodatno je izmed 95 bolnikov, randomiziranih na guselkumab, ki niso dosegli odziva PASI 90 do 28. tedna, 36% bolnikov doseglo odziv PASI 90 v nadaljnjih 20 tednih zdravljenja in 41% bolnikov v nadaljnjih 44 tednih zdravljenja z guselkumabom. Pri bolnikih, ki so prešli z adalimumaba na guselkumab, niso opazili nobenih novih ugotovitev v povezavi z varnostjo zdravila.

Lokalizirana oblika bolezni

V študijah VOYAGE 1 in 2 so v 16. tednu ($p < 0,001$, Preglednica 4) pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom, opazili pomembno večje izboljšanje psoriaze lasišča, dlani in podplatov ter nohtov v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (po merilih za psorízo lasišča po oceni raziskovalca, Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], za palmoplantarno psorízo po oceni raziskovalca, Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], za psorízo nohtov na rokah po oceni raziskovalca, Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] in indeksa izraženosti psoriaze nohtov, Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]). Superiornost guselkumaba v primerjavi z adalimumabom so dokazali pri psoríazi lasišča in psoríazi dlani in podplatov v 24. tednu (v študijah VOYAGE 1 in 2) in v 48. tednu (v študiji VOYAGE 1) ($p < 0,001$), razen pri psoríazi dlani in podplatov v 24. tednu [v študiji VOYAGE 2] in v 48. tednu [v študiji VOYAGE 1], $p < 0,05$.

Preglednica 4: Povzetek odzivov pri lokalizirani obliki bolezni v študijah VOYAGE 1 in 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. teden	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. teden	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. teden	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
odstotno izboljšanje, povprečje (standardna deviacija)						
16. teden	-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 podatki zajemajo samo bolnike z ocenami ss-IGA, f-PGA oziroma hf-PGA ≥ 2 ob izhodišču oziroma z izhodiščno vrednostjo indeksa NAPSI > 0

^b podatki zajemajo samo bolnike, ki so dosegli izboljšanje za ≥ 2 točki od izhodišča pri ocenah ss-IGA in/ali hf-PGA

^c $p < 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom za glavni sekundarni cilj opazovanja

^d primerjava med guselkumabom in adalimumabom ni bila izvedena

^e $p \leq 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom

Z zdravjem povezana kakovost življenja/izidi zdravljenja po oceni bolnikov

V študijah VOYAGE 1 in 2 so v 16. tednu opazili pomembno večje izboljšanje pri bolnikih z guselkumabom kot pri bolnikih s placebom ali adalimumabom kar zadeva z zdravjem povezano kakovost življenja po oceni DLQI, po navedbah bolnikov glede simptomov psoriaze (srbenja, bolečin, sklenja, zbadanja in občutkaategovanja kože) in ocene znakov (suhosti kože, razpok na koži, luščenja kože, drobnega luščenja ali luščenja zaplat kože, rdečine in krvavitev) s pomočjo beleženja v dnevnik znakov in simptomov psoriaze (PSSD - Psoriasis Symptoms and Signs Diary) (Preglednica 5). Znaki izboljšanja izidov, ki so jih navedli bolniki, so vztrajali do konca 24. tedna (v študijah VOYAGE 1 in 2) in do konca 48. tedna (v študiji VOYAGE 1). V študiji VOYAGE 1 so se pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab, ta izboljšanja ohranila v odprti fazi študije do 252. tedna (glejte Preglednico 6).

Preglednica 5: Povzetek izidov po navedbah bolnikov v 16. tednu v študijah VOYAGE 1 in VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guselkumab	adalimumab	placebo	guselkumab	adalimumab
indeks DLQI, bolniki z izhodiščno oceno	170	322	328	248	495	247
sprememba od izhodišča, povprečje (standardna deviacija)						
16. teden	-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
ocena simptomov PSSD, bolniki z izhodiščno oceno > 0	129	248	273	198	410	200
ocena simptomov = 0, n (%)						
16. teden	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
ocena znakov PSSD, bolniki z izhodiščno oceno > 0	129	248	274	198	411	201
ocena znakov = 0, n (%)						
16. teden	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

- ^a $p < 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom
^b primerjave med guselkumabom in adalimumabom niso izvedli
^c $p < 0,001$ za primerjavo med guselkumabom in placebom za glavni sekundarni cilj opazovanja

Preglednica 6: Povzetek izidov po navedbah bolnikov v odprti fazi študije VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. teden	156. teden	252. teden	76. teden	156. teden	252. teden
indeks DLQI , bolniki z izhodiščno oceno > 1 , n	445	420	374	264	255	235
bolniki z indeksom DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
ocena simptomov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	347	327	297	227	218	200
ocena simptomov = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
ocena znakov PSSD , bolniki z izhodiščno oceno > 0	347	327	297	228	219	201
ocena znakov = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

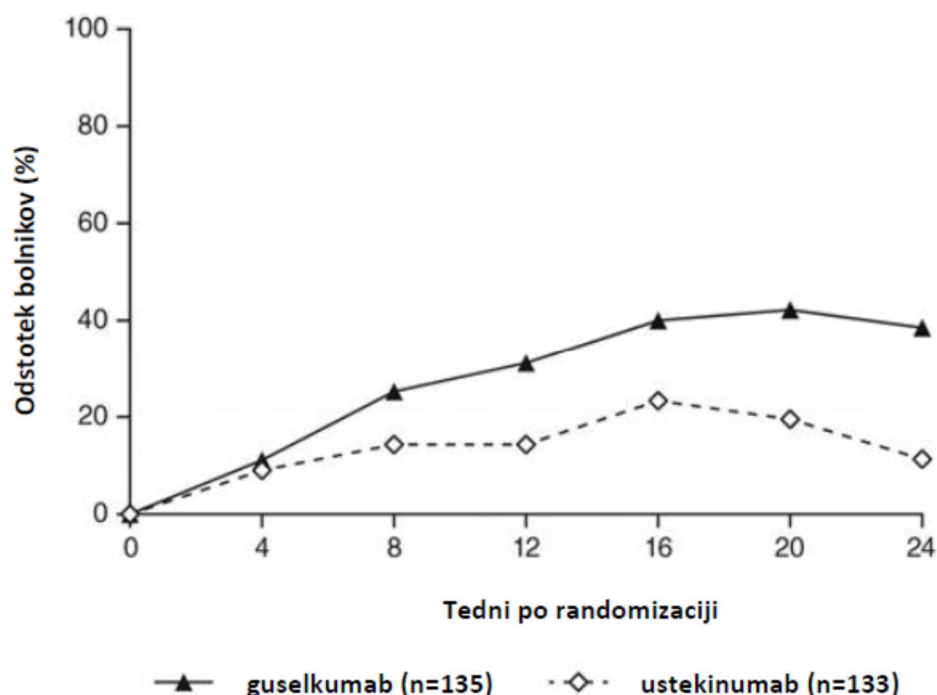
V študiji VOYAGE 2 je pri bolnikih z guselkumabom do 16. tedna prišlo do pomembno večjega izboljšanja od izhodišča kot pri bolnikih s placebom na področjih z zdravjem povezane kakovosti življenja, tesnobe in depresije ter delovnih omejitev po ocenah, pridobljenih s 36-točkovnim zdravstvenim vprašalnikom SF-36 (36-item Short Form), z bolnišnično lestvico tesnobe in depresije HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) in vprašalnikom o delovnih omejitvah (WLQ - Work Limitations Questionnaire). Pri bolnikih, ki so bili v 28. tednu randomizirani na vzdrževalno zdravljenje, so izboljšanja ocen pri vseh treh vprašalnikih (SF-36, HADS in WLQ) vztrajala do konca 48. tedna in pri odprti fazi študije do 252. tedna.

Študija NAVIGATE

V študiji NAVIGATE so po 16 tednih primerjali učinkovitost guselkumaba in ustekinumaba pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali (kar pomeni, da niso dosegli odziva "brez znakov" ali "z minimalnimi znaki prizadetosti kože", ki jih označuje ocena IGA ≥ 2). Vsi bolniki (N=871) so v odprti študiji v tednih 0 in 4 prejeli ustekinumab (45 mg pri telesni masi ≤ 100 kg oziroma 90 mg pri telesni masi > 100 kg). V 16. tednu so 268 bolnikov z oceno IGA ≥ 2 randomizirali tako, da so bodisi še naprej prejeli ustekinumab (N=133) vsakih 12 tednov ali pa so začeli zdravljenje z guselkumabom (N=135), ki so ga prejeli v tednih 16 in 20, nato pa vsakih 8 tednov. Izhodiščne karakteristike so bile pri randomiziranih bolnikih podobne kot tiste opažene v študijah VOYAGE 1 in 2.

Po randomizaciji je bil primarni cilj opazovanja število tistih obiskov po randomizaciji od 12. do 24. tedna, pri katerih so bolniki dosegli oceno IGA 0/1 in izboljšanje za ≥ 2 stopnji. Bolnike so pregledovali s 4-tedenskimi intervali na skupno štirih obiskih. Med bolniki, ki se niso zadostno odzvali na ustekinumab do randomizacije, so opazili statistično značilno večje izboljšanje učinkovitosti pri tistih, ki so prešli na uporabo guselkumaba, kot pri tistih, ki so nadaljevali zdravljenje z ustekinumabom. Od 12. do 24. tedna po randomizaciji so bolniki z guselkumabom dosegali oceno IGA 0/1 z izboljšanjem za ≥ 2 stopnji dvakrat pogosteje kot bolniki z ustekinumabom (s povprečnim številom takih obiskov 1,5 v primerjavi z 0,7, $p < 0,001$). Poleg tega je bil 12 tednov po randomizaciji večji delež bolnikov z guselkumabom, ki so dosegli oceno IGA 0/1 in izboljšanje za ≥ 2 stopnji (31,1% v primerjavi s 14,3%, $p = 0,001$) in odziv PASI 90 (48% v primerjavi s 23%, $p < 0,001$), kot delež bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom. Razliko v deležih bolnikov z odzivom med tistimi, ki so prejeli guselkumab, in tistimi, ki so prejeli ustekinumab, so opazili že 4 tedne po randomizaciji (11,1% v primerjavi z 9,0%), do največje razlike pa je prišlo 24 tednov po randomizaciji (glejte Sliko 3). Pri bolnikih, ki so prešli z ustekinumaba na guselkumab, niso opazili nobenih novih težav v povezavi z varnostjo zdravlila.

Slika 3: Odstotek bolnikov, ki so dosegli oceno IGA brez znakov prizadetosti (0) ali z minimalnimi znaki prizadetosti kože (1) in izboljšanje ocene za najmanj 2 stopnji od tedna 0 do 24. tedna, po posameznih obiskih po randomizaciji v študiji NAVIGATE



Študija ECLIPSE

Učinkovitost in varnost guselkumaba so raziskovali tudi v dvojno slepi študiji in ga primerjali z sekukinumabom. Bolnike so randomizirali na guselkumab (N = 534; 100 mg v tednu 0, 4 nato pa vsakih 8 tednov) ali sekukinumab (N = 514; 300 mg v tednu 0, 1, 2, 3, 4, in nato vsake 4 tedne). Zadnji odmerek so bolniki obeh skupin prejeli v 44. tednu.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile skladne s populacijo zmerne do hude psoriaze s plaki z mediano BSA 20%, z mediano izhodiščno oceno PASI 18 in z izhodiščno oceno IGA hude prizadetosti s psoriazo pri 24% bolnikih.

Glede na primarni cilj opazovanja, odziv PASI 90 v 48. tednu, je bil guselkumab superiornejši kot sekukinumab (84,5% proti 70,0%, $p < 0,001$). Primerjalne stopnje odziva PASI so predstavljene v Preglednici 7.

Preglednica 7: Stopnje odziva PASI v študiji ECLIPSE

	Število bolnikov (%)	
	guselkumab (N = 534)	sekukinumab (N = 514)
primarni cilj opazovanja		
odziv PASI 90 v 48. tednu	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
glavni sekundarni cilji opazovanja		
odziv PASI 75 v 12. tednu in v 48. tednu	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
odziv PASI 75 v 12. tednu	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
odziv PASI 90 v 12. tednu	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
odziv PASI 100 v 48. tednu	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

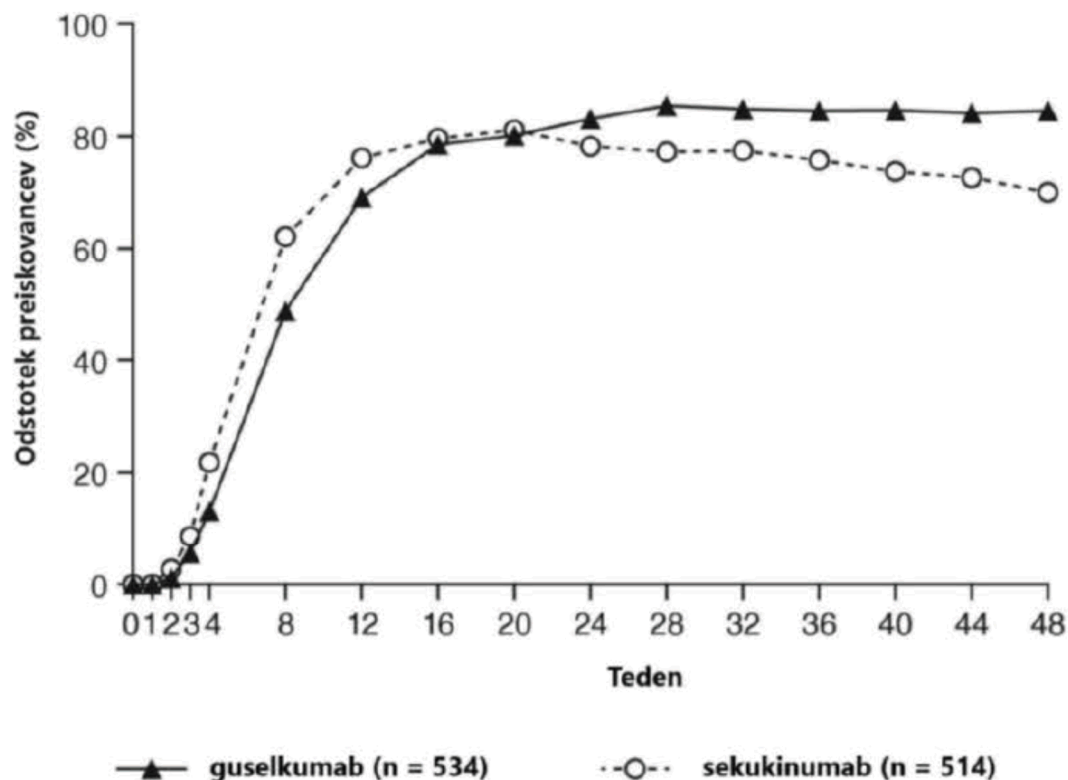
^a $p < 0,001$ za superiornost

^b $p < 0,001$ za neinferiornost, $p=0,062$ za superiornost

^c formalno statistično testiranje ni bilo izvedeno

Stopnje odziva PASI 90 za guselkumab in sekukinumab do konca 48. tedna so prikazane na Sliki 4.

Slika 4: Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90 do konca 48. tedna, po posameznih obiskih (bolniki, randomizirani v tednu 0) v študiji ECLIPSE



Psoriatični artritis (PsA)

Pokazalo se je, da guselkumab izboljšuje znake in simptome bolezni, telesno zmogljivost in z zdravjem povezano kakovost življenja ter zmanjšuje hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA.

Študiji DISCOVER 1 in DISCOVER 2

V dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (DISCOVER 1 in DISCOVER 2) so ocenjevali učinkovitost in varnost guselkumaba v primerjavi s placebom pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA (≥ 3 oteklimi in ≥ 3 bolečimi sklepi ter s koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl v študiji DISCOVER 1 oziroma ≥ 5 oteklimi in ≥ 5 bolečimi sklepi ter s koncentracijo CRP $\geq 0,6$ mg/dl v študiji DISCOVER 2) kljub zdravljenju z običajnimi sintetičnimi imunomodulirajočimi zdravili (csDMARD - conventional synthetic DMARD), apremilastom ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID). Bolniki v teh dveh študijah so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa na osnovi kriterijev za klasifikacijo psoriatičnega artritisa (Classification criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR]) z medianim trajanjem bolezni 4 leta. V obe študiji so bili vključeni bolniki z različnimi podvrstami PsA, vključno s poliartikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev (40%), spondilitisom s perifernim artritisom (30%), asimetričnim perifernim artritisom (23%), prizadetostjo distalnih interfalangealnih sklepov (7%) in mutilirajočim artritisom (1%). Ob izhodišču je imelo več kot 65% bolnikov entezitis, 42 % pa daktilitis in več kot 75% bolnikov je imelo psoriarzo, ki je zajemala $\geq 3\%$ površine telesa. V študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2 so ocenjevali 381 bolnikov oziroma 739 bolnikov, ki so prejeli guselkumab 100 mg v tednih 0 in 4, nato pa na vsakih 8 tednov ali guselkumab 100 mg na vsake 4 tedne ali placebo. V 24. tednu so bolniki na placebo iz obeh študij začeli prejemati 100 mg guselkumaba na vsake 4 tedne. Približno 58% bolnikov v obeh študijah je še naprej prejemalo stabilne odmerke metotreksata (≤ 25 mg/teden).

V obeh študijah je več kot 90% bolnikov prej prejemale csDMARD. V študiji DISCOVER 1 je 31% bolnikov prej prejemale zaviralce TNF α . V študiji DISCOVER 2 noben od bolnikov predhodno še ni prejel bioloških zdravil.

Znaki in simptomi

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v 24. tednu v primerjavi z uporabo placeba. Primarni cilj opazovanja v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki dosežejo odziv ACR 20 (odziv po kriterijih Ameriškega koledža za revmatologijo, American College of Rheumatology) v 24. tednu. Najbolj pomembni rezultati za oceno učinkovitosti so prikazani v Preglednici 8.

Preglednica 8: Klinični odzivi v študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2

	placebo (N=126)	DISCOVER 1 guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov (N=127)	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne (N=128)	placebo (N=246)	DISCOVER 2 guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov (N=248)	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne (N=245)
Odziv ACR 20						
16. teden	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	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. teden	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Razlika od placeba (95% IZ)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odziv ACR 50						
16. teden	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	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. teden	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odziv ACR 70						
24. teden	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Razlika od placeba (95% IZ)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 33,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Sprememba ocene DAS 28 (CRP) razlika povprečja najmanjših kvadratovⁱ (LSMean) od izhodišča						
24. teden ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Razlika od placeba (95% IZ)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimalna aktivnost bolezni (MDA - Minimal disease activity)						
24. teden	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Razlika od placeba (95% IZ)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Bolniki $\geq 3\%$ BSA in oceno IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odziv IGA^h						
24. teden	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b

Razlika od placeba (95% IZ)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odziv PASI 90						
16. teden	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Razlika od placeba (95% IZ)	-	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. teden	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Razlika od placeba (95% IZ)	-	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 (primarni cilj opazovanja)

^b p < 0,001 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^c p = 0,006 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^d ni statistično značilno, p=0,086 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^e nominalna vrednost p < 0,001

^f nominalna vrednost p = 0,012

^g formalno statistično testiranje v okviru hierarhičnega testiranja ni bilo izvedeno, nominalna vrednost p < 0,001 (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^h opredeljeno kot ocena IGA 0 (brez znakov prizadetosti) ali 1 (skoraj brez znakov prizadetosti) in zmanjšanje za ≥ 2 točki od izhodiščne IGA ocene psoriaze

ⁱ razlika povprečja najmanjših kvadratov = razlika povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LS mean change)

V študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2 se je klinični odziv po oceni stopnje odzivov ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA in PASI 90 ohranil do 52. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Klinični odzivi v študijah DISCOVER 1 in DISCOVER 2 v 52. tednu^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne
Odziv ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
odziv v %	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
Odziv ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
odziv v %	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
Odziv ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
odziv v %	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Sprememba DAS 28 (CRP) od izhodišča				
N ^c	112	123	234	227
Mean (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Minimalna aktivnost bolezn (MDA)				
N ^b	112	124	234	228
odziv v %	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Bolniki z ≥ 3% BSA in oceno IGA ≥ 2 ob izhodišču				
Odziv IGA				
N ^b	75	88	170	173
odziv v %	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
Odziv PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
odziv v %	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Po 24. tednu nobena skupina ni prejela placeba.

^b Bolniki z ugotovljenim odgovorom.

^c Bolniki s spremembo od izhodišča.

V študiji DISCOVER 2 se je klinični odziv po oceni stopnje odzivov ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA in PASI 90 ohranil do 100. tedna (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: Klinični odzivi v študiji DISCOVER 2 v 100. tednu^a

	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne
Odziv ACR 20		
N ^b	223	219
odziv v %	82,1%	84,9%
Odziv ACR 50		
N ^b	224	220
odziv v %	60,7%	62,3%
Odziv ACR 70		
N ^b	224	220
odziv v %	39,3%	38,6%
Sprememba DAS 28 (CRP) od izhodišča		
N ^c	223	219
povprečje (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
odziv v %	44,6%	42,7%
Bolniki $\geq 3\%$ BSA in oceno IGA ≥ 2 ob izhodišču		
Odziv IGA		
N ^b	165	170
odziv v %	76,4%	82,4%
Odziv PASI 90		
N ^b	164	170
odziv v %	75,0%	80,0%

^a Po 24. tednu nobena skupina ni prejela placeba.

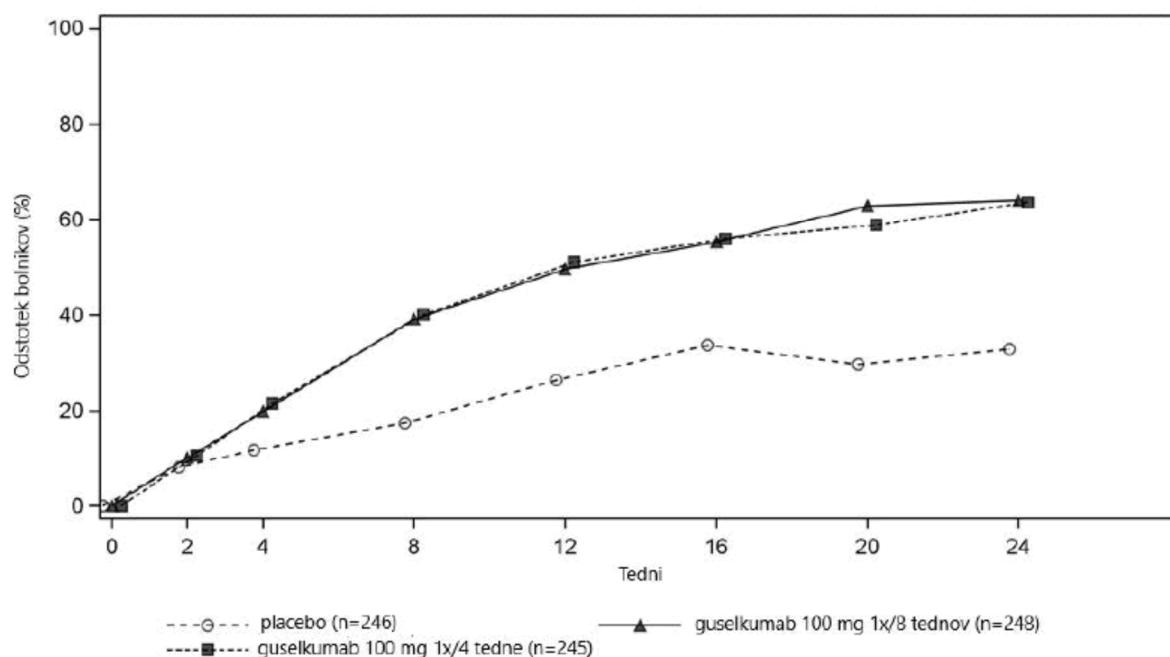
^b Bolniki z ugotovljenim odgovorom.

^c Bolniki s spremembo od izhodišča.

Časovni potek odziva

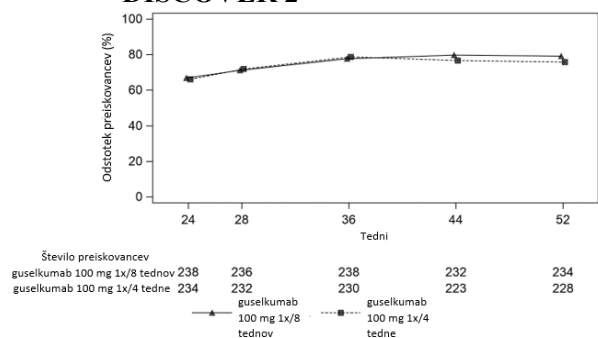
V študiji DISCOVER 2 so že v 4. tednu opazili večji delež bolnikov z odzivom ACR 20 v obeh skupinah bolnikov z guselkumabom v primerjavi s skupino s placebom, razlika zaradi zdravljenja pa se je s časom do 24. tedna še povečevala (Slika 5).

Slika 5: Odziv ACR 20 do 24. tedna po posameznih obiskih v študiji DISCOVER 2

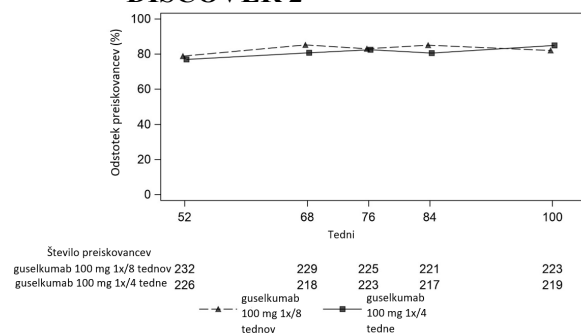


V študiji DISCOVER 2 se je pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab do 24. tedna, odziv ACR 20 ohranil od 24. do 52. tedna (glejte sliko 6). Pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli guselkumab do 52. tedna, se je odziv ACR 20 ohranil od 52. do 100. tedna (glejte sliko 7).

Slika 6: Odziv ACR 20 od 24. do 52. tedna po posameznih obiskih v študiji DISCOVER 2



Slika 7: Odziv ACR 20 od 52. do 100. tedna po posameznih obiskih v študiji DISCOVER 2



Odzivi v skupinah z guselkumabom so bili približno enaki ne glede na sočasno uporabo csDMARD, vključno z metotreksatom (študiji DISCOVER 1 in 2). Poleg tega ugotavljanje starosti, spola, rase, telesne mase in predhodne uporabe csDMARD, (v študijah DISCOVER 1 in 2) ter predhodne uporabe zaviralcev TNF α (v študiji DISCOVER 1) ni pokazalo razlik v odzivih na guselkumab med navedenimi podskupinami.

V študijah DISCOVER 1 in 2 je prišlo do izboljšanja pri vseh elementih ocene ACR, vključno z bolnikovo oceno bolečine. V obeh študijah je bil v 24. tednu delež bolnikov, ki so dosegli odziv po modificiranih kriterijih za odziv pri psoriatičnem artritisu (PsARC - PsA Response Criteria), večji v skupinah z guselkumabom kot v skupini s placebom. PsARC odzivi so se ohranili od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Daktilitis in entezitis so ocenjevali na osnovi združenih podatkov študij DISCOVER 1 and 2. V 24. tednu je bil med bolniki z daktilitisom ob izhodišču delež tistih z umiritvijo daktilitisa večji v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov (59,4%, nominalna vrednost $p < 0,001$) in v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne (63,5%, $p = 0,006$) v primerjavi s skupino s

placebom (42,2%). V 24. tednu je bil med bolniki z entezitisom ob izhodišču delež tistih z umiritvijo entezitisa večji v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov (49,6%, nominalna vrednost $p < 0,001$) in v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne (44,9%, $p = 0,006$) v primerjavi s skupino s placebom (29,4%). V 52. tednu se je ohranil delež bolnikov z umiritvijo daktilitisa (81,2% v skupini na vsakih 8 tednov in 80,4% v skupini na vsake 4 tedne) in z umiritvijo entezitisa (62,7% v skupini na vsakih 8 tednov in 60,9% v skupini na vsake 4 tedne). V študiji DISCOVER 2 sta se med bolniki, ki so imeli daktilitis in entezitis ob izhodišču, v 100. tednu ohranila delež bolnikov z umiritvijo daktilitisa (91,1% v skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov in 82,9% v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne) in delež bolnikov z umiritvijo entezitisa (77,5% skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov in 67,7% v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne).

V študijah DISCOVER 1 in 2 je med bolniki s spondilitisom s perifernim artritisom kot primarno manifestacijo bolezni prišlo do večjega izboljšanja Bathovega indeksa aktivnosti bolezni BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) v 24. tednu pri tistih, ki so prejeli guselkumab, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Izboljšanje indeksa BASDAI se je ohranilo od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Radiografski odziv

V študiji DISCOVER 2 so zaviranje napredovanja strukturnih okvar ocenjevali radiografsko in izrazili kot povprečno spremembo skupne modificirane ocene van der Heijde-Sharp (vdH-S) od izhodišča. Ocenjevanje v 24. tednu je v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne pokazalo statistično značilno manjši obseg radiografskega napredovanja bolezni, v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov pa numerično manjši obseg radiografskega napredovanja bolezni kot v skupini s placebom (Preglednica 11). Ugotovljene koristi pri uporabi guselkumaba z režimom odmerjanja na vsake 4 tedne glede zaviranja radiografskega napredovanja bolezni (kar pomeni manjšo povprečno spremembo skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne v primerjavi s skupino s placebom) so bile najbolj izrazite pri bolnikih, ki so imeli tako visoko koncentracijo CRP kot veliko število sklepov z erozijo ob izhodišču.

Preglednica 11: Sprememba skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v 24. tednu v študiji DISCOVER 2

	N	Razlika povprečja najmanjših kvadratov ^c (95-odstotni IZ ^d) od izhodišča za modificirano oceno vdH-S v 24. tednu
placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a ni statistično značilno, $p = 0,068$ (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^b $p = 0,006$ (glavni sekundarni cilj opazovanja)

^c razlika povprečja najmanjših kvadratov = razlika povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LS mean change)

^d IZ = interval zaupanja

V 52. tednu in v 100. tednu je bila povprečna sprememba skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov približno enaka kot v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne (Preglednica 12).

Preglednica 12: Sprememba skupne modificirane ocene vdH-S od izhodišča v 52. tednu in v 100. tednu v študiji DISCOVER 2

	N ^a	Razlika povprečja najmanjših kvadratov (SD ^b) od izhodišča za modificirano oceno vdH-S
52. teden		
guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	229	1,07 (3,843)

100. teden		
guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg vsake 4 tedne	211	1,68 (7,018)

^a Bolniki z ugotovljeno spremembo v posameznem časovnem obdobju.

^b SD = standardna deviacija

Opomba: po 24. tednu ni več skupine s placebom

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

V študijah DISCOVER 1 in 2 je pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, prišlo do statistično značilno večjega izboljšanja ($p < 0,001$) telesne zmogljivosti v primerjavi z uporabo placeba glede na indeks nezmožnosti pri vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index) v 24. tednu. Izboljšanje indeksa HAQ-DI se je ohranilo od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, so v 24. tednu opazili statistično značilno večje izboljšanje ocene z zdravjem povezane kakovosti življenja po vprašalniku SF-36 Physical Component Summary (PCS) od izhodišča kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v študiji DISCOVER 1 ($p < 0,001$ za obe skupini odmerjanja) in študiji DISCOVER 2 ($p = 0,006$ za skupino z odmerjanjem na vsake 4 tedne). V obeh študijah so od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili večje izboljšanje ocene po vprašalniku FACIT-F (vprašalniku za funkcionalno oceno zdravljenja kronične bolezni glede utrujenosti, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V študiji DISCOVER 2 so v 24. tednu pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja glede na vrednost dermatološkega indeksa kakovosti življenja DLQI (Dermatology Life Quality Index) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Izboljšanja ocene SF-36 PCS, FACIT-F in DLQI se je ohranilo od 24. do 52. tedna v študiji DISCOVER 1 in do 100. tedna v študiji DISCOVER 2.

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh multicentričnih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (študija intravenskega indukcijskega zdravljenja QUASAR, študija vzdrževalnega zdravljenja QUASAR in študija subkutanega indukcijskega zdravljenja ASTRO) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP), bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) in/ali katerega od modulatorjev receptorja za sfingosin-1-fosfat (S1PRM - sphingosine-1-phosphate receptor modulators), kar velja samo za študijo ASTRO. Dodatno so učinkovitost in varnost guselkumaba ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze IIb, ki je bila namenjena določanju ustreznega indukcijskega odmerjanja (študija indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR), v katero so vključili podobno populacijo bolnikov z ulceroznim kolitisom kot v študijo indukcijskega zdravljenja faze III.

Aktivnost bolezni so ocenjevali po modificirani lestvici Mayo (modified Mayo score, mMS), ki je trikomponentna ocena (0-9) in predstavlja vsoto naslednjih treh podocen (od 0 do 3 točke za vsako podoceno): frekvenca odvajanja blata (stool frequency subscore, SFS), krvavitev iz danke (rectal bleeding subscore, RBS) in centralno pregledan izvid endoskopije (endoscopic subscore, ES). Zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis je bil opredeljen z oceno mMS od 5 do 9, podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 in endoskopsko podoceno (ES) 2 (ta je opredeljena kot izrazit eritem, odsotnost žilnega vzorca, povečana ranljivost sluznice in/ali erozije) ali podoceno ES 3 (ta je opredeljena kot spontane krvavitve in ulceracije).

Študija indukcijskega zdravljenja (induction study): QUASAR IS

V študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR IS so bolnike randomizirali v razmerju 3:2 na prejetje bodisi guselkumaba 200 mg ali placeba z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Skupno so ocenjevali 701 bolnika. Ob izhodišču je bila mediana ocena mMS 7, pri čemer je imelo 35,5% bolnikov izhodiščno oceno mMS od 5 do 6, 64,5% bolnikov pa je imelo izhodiščno

oceno mMS od 7 do 9. 67,9% bolnikov je imelo izhodiščno podoceno ES 3. Mediana starost bolnikov je bila 39 let (od 18 do 79 let); 43,1% jih je bilo ženskega spola in 72,5% je bilo belcev, 21,4% pripadnikov azijske rase in 1% pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, metotreksata (MTX), 6-merkaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) in/ali peroralnih kortikosteroidov. Ob izhodišču je 72,5% bolnikov prejelo aminosalicilate, 20,8% jih je prejelo imunomodulatorje (MTX, 6-MP ali AZA), 43,1% bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Sočasno odmerjanje bioloških zdravil ali zaviralcev JAK ni bilo dovoljeno.

Skupno 49,1% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK, od teh se jih je 87,5% neuspešno zdravilo z zaviralcem TNF, 54,1% z vedolizumabom in 18% z zaviralcem JAK. 47,4% teh bolnikov je neuspešno poskusilo z dvema ali večimi od navedenih zdravil. Skupno 48,4% bolnikov predhodno še ni prejelo bioloških zdravil ali zaviralcev JAK, 2,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo ali katerega od zaviralcev JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 13).

V 12. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine z guselkumabom kot iz skupine s placebom.

Preglednica 13: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR IS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 200 mg intravenska indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (95% IZ)
Klinična remisija^b			
celotna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Simptomatska remisija^f			
celotna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Endoskopska zazdravitev^g			
celotna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Klinični odziv^h			
celotna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c

predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histološko endoskopska zacelitev sluzniceⁱ			
celotna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Odziv glede utrujenosti^j			
celotna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^k			
celotna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^c $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi (s prilagajanjem na stratifikacijske dejavnike: status neuspešnega zdravljenja z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK in sočasna uporaba kortikosteroidov ob izhodišču)

^d še 7 bolnikov v skupini s placebom in 11 bolnikov v skupini z guselkumabom je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

^f podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0

^g endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^h zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1

ⁱ kombinacija histološke zacelitev sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj

^j Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.

^k skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170

V študijo QUASAR IS in študijo induksijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR so vključili tudi 48 bolnikov z izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 . Pri bolnikih z izhodiščno oceno mMS 4 je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 12. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom.

Podoceni krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata

Pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, so opazili zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata že v 2. tednu, zmanjševanje obeh podocen pa se je nadaljevalo vse do 12. tedna.

Študija vzdrževalnega zdravljenja (maintenance study): QUASAR MS

V študiji QUASAR MS so ocenjevali 568 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. V študiji QUASAR MS so te bolnike randomizirali na subkutani vzdrževalni režim odmerjanja s prejetjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov, guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne ali placebo 44 tednov.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 44. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 44. tednu so med drugim vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinično remisijo brez kortikosteroidov, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 14).

V 44. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz obeh skupin z guselkumabom kot iz skupine s placebo.

Preglednica 14: Delež bolnikov, ki so v 44. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR MS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načini zdravljenja (95% IZ)	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^c					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Simptomatska remisija ^h					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Klinična remisija brez kortikosteroidov ⁱ					
celotna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e

predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Endoskopska zazdravitev^j					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^c	31% (22%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histološko endoskopska zacelitev sluznice^k					
celotna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^c	30% (21%, 38%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Klinični odziv^l					
celotna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^c	31% (21%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Ohranjena klinična remisija v 44. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po indukciji					
celotna populacija ^q	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^r	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)

predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Endoskopska normalizacija^a					
celotna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Odziv glede utrujenosti^o					
celotna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^p					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

-
- ^a guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov po zaključenem indukcijskem režimu
 - ^b guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne po zaključenem indukcijskem režimu
 - ^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
 - ^d bolniki, ki so dosegli klinični odziv 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
 - ^e $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
 - ^f še 7 bolnikov v skupini s placebom, 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 100 mg in 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
 - ^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
 - ^h podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0
 - ⁱ brez potrebe po zdravljenju s kortikosteroidi najmanj 8 tednov pred 44. tednom in ustrežanje kriterijem za klinično remisijo v 44. tednu
 - ^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
 - ^k kombinacija histološke zacelitve sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj
 - ^l zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
 - ^m $p < 0,01$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
 - ⁿ endoskopska podocena 0
 - ^o Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.
 - ^p skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170
 - ^q bolniki, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
 - ^r še 3 bolniki v skupini s placebom, 3 bolniki v skupini z guselkumabom 100 mg in 3 bolniki v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravlilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

V študijah QUASAR IS in QUASAR MS sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase, telesne mase in predhodnega zdravljenja z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK.

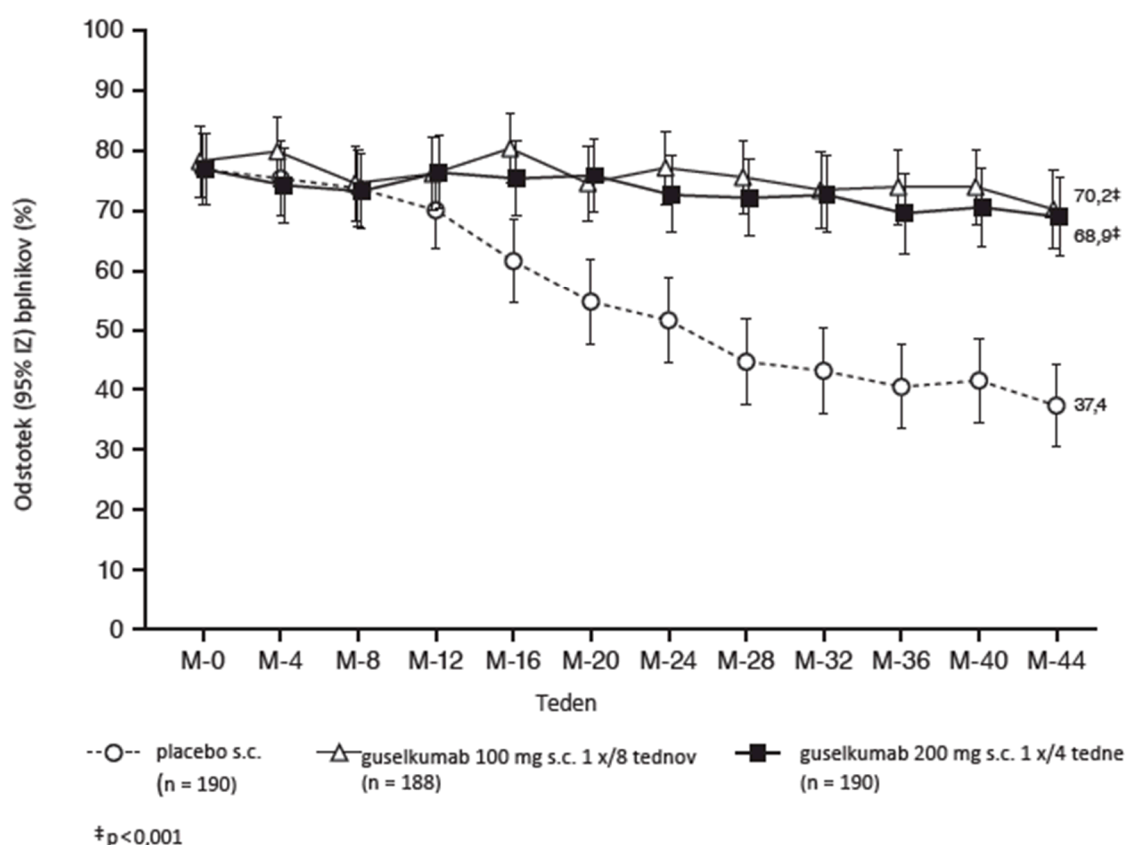
V študiji QUASAR MS so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od prejemanja guselkumaba v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od odmerjanja 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 3 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja opazili klinično pomembne numerične razlike za $> 15\%$ pri naslednjih ciljih opazovanja v 44. tednu: klinična remisija (48% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), ohranjanje klinične remisije (88% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 50% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), klinična remisija brez kortikosteroidov (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), endoskopska zazdravitev (52% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 35% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov) in histološko endoskopska zacelitev sluznice (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 29% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov).

V študijo QUASAR MS so vključili 31 bolnikov, ki so imeli izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 , in so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. Pri teh bolnikih je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 44. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov.

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji QUASAR MS sta se simptomatska remisija, opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, in podocena krvavitve iz danke 0 ohranili do 44. tedna v obeh skupinah z guselkumabom, medtem ko so v skupini s placebom opazili poslabšanje navedenih ocen (Slika 8):

Slika 8: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 44. tedna v študiji QUASAR MS



Bolniki z odzivom v 24. tednu po podaljšanem zdravljenju z guselkumabom

Bolniki, ki so prejeli guselkumab in niso dosegli kliničnega odziva v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna, so prejeli guselkumab 200 mg subkutano v 12., 16. in 20. tednu. V študiji QUASAR IS je 66/120 (55%) bolnikov, ki so prejeli guselkumab, a niso dosegli kliničnega odziva v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna, doseglo klinični odziv v 24. tednu. Bolniki z odzivom v 24. tednu so vstopili v študijo QUASAR MS in so prejeli guselkumab 200 mg subkutano vsake 4 tedne. Do 44. tedna v študiji QUASAR MS je 83/123 (67%) teh bolnikov ohranilo klinični odziv, 37/123 (30%) pa je doseglo klinično remisijo.

Ponovno doseganje učinkovitosti po izgubi odziva na guselkumab

Devetnajst bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov in so prvokrat izgubili odziv (10%) v času med 8. in 32. tednom v študiji QUASAR MS, je slepo prejelo 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne in 11 od teh bolnikov (58%) je doseglo simptomatski odziv, 5 od teh bolnikov (26%) pa je doseglo simptomatsko remisijo po 12 tednih.

Histološka in endoskopska ocena

Histološka remisija je bila opredeljena s histološko oceno po Geboesu ≤ 2 B.0 (odsotnost nevtrofilcev v sluznici [kar velja tako za lamino proprio kot za epitelij], odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja). V študiji QUASAR IS je histološko remisijo do 12. tedna doseglo 40% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 19% bolnikov v skupini s placebom. V študiji QUASAR MS je histološko remisijo do 44. tedna doseglo 59% bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, 61% bolnikov, ki so prejeli 200 mg guselkumab subkutano vsake 4 tedne, in 27% bolnikov v skupini s placebom.

Normalizacija endoskopskega izgleda sluznice je bila opredeljena z oceno ES 0. V študiji QUASAR IS je endoskopsko normalizacijo do 12. tedna doseglo 15% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 5% bolnikov v skupini s placebom.

Kombinirani histološko endoskopski rezultati na sluznici

Kombinacijo simptomatske remisije, endoskopske normalizacije, histološke remisije in koncentracije kalprotektina v blatu ≤ 250 mg/kg je do 44. tedna dosegel velik delež bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (22% oziroma 28% v primerjavi z 9%).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu študije QUASAR IS so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja in klinično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne ocene, in sicer tako skupna ocena kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni po vprašalniku IBDQ kot vse ocene za posamezna področja po vprašalniku IBDQ (črevesni simptomi vključno z bolečinami v trebuhu in nujnim siljenjem na blato, sistemske funkcije in čustveno ter socialno funkcioniranje). Navedena izboljšanja so se pri bolnikih z guselkumabom v študiji QUASAR MS ohranila do 44. tedna.

Hospitalizacije zaradi ulceroznega kolitisa

Do 12. tedna v študiji QUASAR IS je bil delež bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, manjši v skupini bolnikov z guselkumabom kot v skupini s placebom (1,9%, 8/421 v primerjavi s 5,4%, 15/280).

Študija ASTRO

V študiji ASTRO so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov; na prejemanje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejemanje placeba.

V študiji so opazovali skupno 418 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 40 let (od 18 do 80 let); 38,8% bolnikov je bilo ženskega spola in 64,6% je bilo opredeljenih kot belcev, 28,9% kot pripadnikov azijske rase, 3,1% pa kot pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, MTX) in/ali peroralnih kortikosteroidov (največ do 20 mg/dan prednizona ali ekvivalenta). Ob izhodišču je 77,3% bolnikov prejelo aminosalicilate, 20,1% jih je prejelo imunomodulatorje in 32,8% bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Sočasno dajanje bioloških zdravil, zaviralcev JAK ali katerega od S1PRM ni bilo dovoljeno. Skupno 40,2% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z vsaj enim biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM; 58,1% bolnikov pred tem še ni prejelo bioloških zdravil, zaviralcev JAK oziroma S1PRM, medtem ko jih je 1,7% predhodno že prejelo biološko zdravilo, katerega od zaviralcev JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

V študiji ASTRO je bil primarni cilj opazovanja klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice (glejte preglednico 15). Sekundarni cilji opazovanja v 24. tednu so vključevali klinično remisijo in endoskopsko zazdravitev (glejte preglednico 16).

Preglednica 15: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^b
Klinična remisija^c			
celotna populacija	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)

predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Simptomatska remisija^d			
celotna populacija	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Endoskopska zazdravitev^h			
celotna populacija	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Klinični odzivⁱ			
celotna populacija	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histološko endoskopska zacelitev sluzniceⁱ			
celotna populacija	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b prilagojena razlika med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])

^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0

^e $p < 0,001$

^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom in 3 bolniki v skupini z guselkumabom so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali S1PRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

ⁱ zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1

^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice in ocena po Geboesu $\leq 3,1$ (kar pomeni prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

Preglednica 16: Delež bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^c	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^d					
celotna populacija	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^c	27% (18%, 36%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Endoskopska zazdravitev ^h					
celotna populacija	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^c	33% (23%, 42%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

^a guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov

^b guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne

^c prilagojena razlika med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])

^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^e $p < 0,001$

^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom, 1 bolnik v skupini z guselkumabom 100 mg in 2 bolnika v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali S1PRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

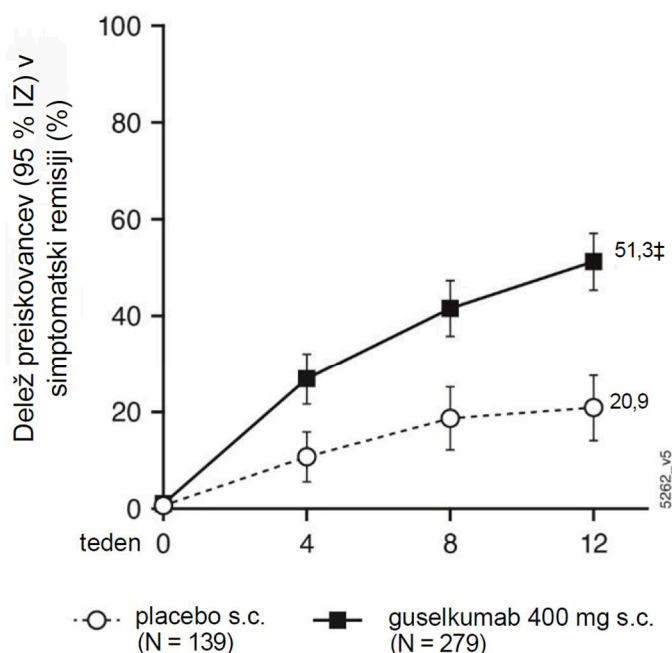
^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji ASTRO je bila simptomatska remisija opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0 in so jo opazovali do

12. tedna. Simptomatsko remisijo je dosegel večji delež bolnikov iz skupin zdravljenih z guselkumabom kot iz skupine, ki je prejela placebo (Slika 9):

Slika 9: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 12. tedna v študiji ASTRO



†p<0,001

Podoceni krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata

Zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata so opazili že v 2. tednu pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Histološka in endoskopska ocena

Histološko remisijo je do 12. tedna doseglo 44% bolnikov zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, v primerjavi z 20% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Endoskopsko normalizacijo je do 24. tedna doseglo 21% bolnikov, ki so prejeli subkutano indukcijo z guselkumabom 400 mg in nato subkutane injekcije 100 mg guselkumaba v 16. tednu in nato vsakih 8 tednov, in 26% bolnikov, ki so po subkutani indukciji prejeli subkutane injekcije 200 mg guselkumaba v 12. tednu in nato vsake 4 tedne, v primerjavi z 4% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Bolečine v trebuhu in potreba po takojšnjem odvajanju blata

V skupini bolnikov, zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, je bil v 12. tednu brez bolečin v trebuhu (56% v primerjavi z 31%) in brez težav zaradi potrebe po takojšnjem odvajanju blata (49% v primerjavi s 24%) večji delež bolnikov kot v skupini s placebom.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Za bolezen specifično z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali s pomočjo vprašalnika IBDQ. V združeni skupini bolnikov s subkutanimi injekcijami guselkumaba 400 mg je do 12. tedna remisijo po vprašalniku IBDQ dosegel večji delež bolnikov (61%) kot v skupini s placebom (34%).

Crohnova bolezen

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh kliničnih študijah faze III pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali peroralnih kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, metotreksat) in/ali bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab): to sta bili dve identično zasnovani 48-tedenski multicentrični randomizirani, dvojno

slepi, aktivno nadzorovani (ustekinumab) študiji z vzporednimi skupinami (študiji GALAXI 2 in GALAXI 3) in ena 24-tedenska multicentrična randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednimi skupinami (študija GRAVITI). Zasnove vseh treh študij so vključevale zdravljenje z istim zdravilom v celotnem poteku študije (*treat-through study design*): bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje guselkumaba (ali ustekinumaba v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3), so dodeljeno vrsto zdravljenja obdržali v celotnem poteku študije.

Študiji GALAXI 2 in GALAXI 3

V obeh študijah faze III (GALAXI 2 in GALAXI 3) je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 in ≤ 450 in z enostavno endoskopsko oceno izraženosti Crohnove bolezni (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma). Med drugimi kriteriji za vključitev v študiji GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili povprečna dnevna frekvenca odvajanja blata (SF - stool frequency) > 3 ali povprečna dnevna ocena bolečin v trebuhu (AP - abdominal pain score) > 1 .

V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so bolnike randomizirali v razmerju 2:2:2:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, na prejemanje guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje ustekinumaba približno 6 mg/kg z intravensko indukcijo v tednu 0 in nato vzdrževalno zdravljenje z ustekinumabom 90 mg subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje placeba. Bolniki brez odziva na placebo so od 12. tedna dalje prejeli ustekinumab.

V obeh študijah so opazovali skupno 1021 bolnikov: v študiji GALAXI 2 508 in v študiji GALAXI 3 513. Mediana starost bolnikov je bila 34 let (od 18 do 83 let), 57,6% bolnikov je bilo moškega spola in 74,3% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,3% kot pripadnikov azijske rase, 1,5% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GALAXI 2 se je 52,8% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 7,5% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,9% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 5,3% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 37,4% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 29,9% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

V študiji GALAXI 3 se je 51,9% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,3% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 9,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,5% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 6,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 36,1% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 30,2% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so prikazani v preglednicah 17 (12. teden) in 18 (48. teden). Rezultati glavnih sekundarnih ciljev opazovanja v 48. tednu za primerjavo z ustekinumabom so prikazani v preglednicah 19 in 20.

Preglednica 17: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %
Enakovredno primarni cilji opazovanja				
Klinična remisija^b v 12. tednu				
celotna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Endoskopski odziv^e v 12. tednu				
celotna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti				
PRO-2 remisija^f v 12. tednu				
celotna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odziv glede utrujenosti^g v 12. tednu				
celotna populacija	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h v 12. tednu				
celotna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 – v tem stolpcu so zduženi podatki dveh študijskih skupin z guselkumabom, ker so bolniki obeh skupin pred 12. tednom prejemali isti intravenski indukcijski režim odmerjanja
- ^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150
- ^c še 9 bolnikov v skupini s placebom in 38 bolnikov v skupini z intravenskim odmerjanjem guselkumaba 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^d vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
- ^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^f PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti
- ^g odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje ocene po vprašalniku PROMIS Fatigue Short Form 7a za ≥ 7 točk
- ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Preglednica 18: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	placebo	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b	placebo (N=72)	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov^c v 48. tednu^f						
celotna populacija	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Endoskopski odziv^d v 48. tednu^f						
celotna populacija	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 kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
- ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
- ^c klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v v 48. tednu
- ^d endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^e $p < 0,001$
- ^f bolnike, ki so ustrezali kriterijem za nezadosten odziv v 12. tednu, so v 48. tednu šteli med neodzivne bolnike ne glede na študijsko skupino

Preglednica 19: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu						
celotna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odziv^e v 48. tednu^l						
celotna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopska remisija^f v 48. tednu						
celotna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Klinična remisija^g v 48. tednu						
celotna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinična remisija brez kortikosteroidov^h v 48. tednu^l						
celotna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Dolgotrajna klinična remisijaⁱ v 48. tednu						
celotna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 remisija^j v 48. tednu						
celotna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne

^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj

^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2

^f endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2

^g klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^h klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v 48. tednu

ⁱ dolgotrajna klinična remisija je bila opredeljena z oceno < 150 pri $\geq 80\%$ vseh študijskih obiskov med 12. in 48. tednom (pri najmanj 8 od 10 obiskov), kar mora vključevati obisk v 48. tednu

^j PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

^k $p < 0,05$

^l odzive v 48. tednu so ocenjevali ne glede na dosežen klinični odziv v 12. tednu

Preglednica 20: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3

	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu			
celotna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odziv^g v 48. tednu			
celotna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h v 48. tednu			
celotna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Klinična remisijaⁱ v 48. tednu			
celotna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
 - ^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj
 - ^e še 14 bolnikov v skupini z ustekinumabom, 21 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne in 17 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
 - ^f vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
 - ^g endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
 - ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
 - ⁱ klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

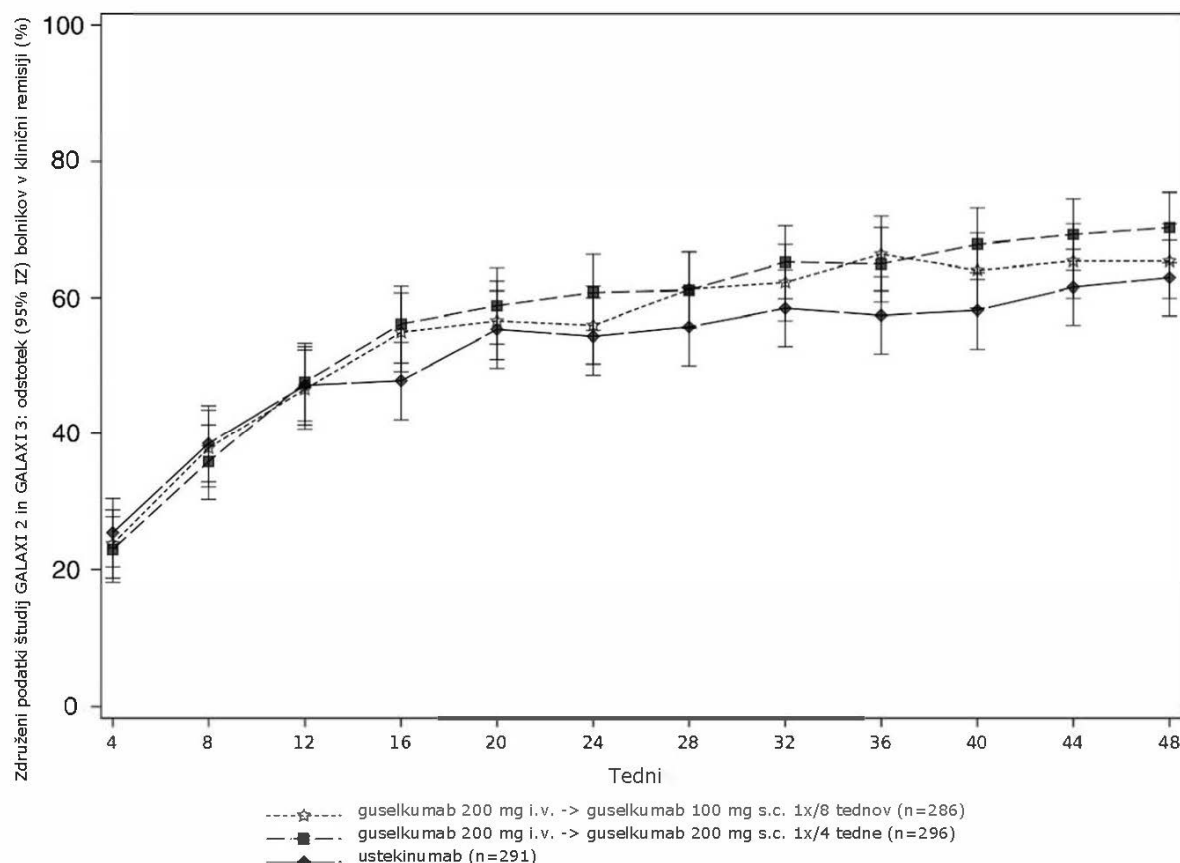
V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase in telesne mase.

V analizi podskupin po združenih podatkih študij GALAXI faze III so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od vzdrževalnega režima z guselkumabom v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od režima z guselkumabom 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 5 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja guselkumaba opazili klinično pomembne razlike pri naslednjih ciljih opazovanja: pri klinični remisiji v 48. tednu (54,1% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 71,0% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne), pri endoskopskem odzivu v 48. tednu (36,5% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi s 50,5% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne) in pri PRO-2 remisiji v 48. tednu (51,8% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 61,7% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne).

Časovni potek doseganja klinične remisije

Ocene CDAI so zabeležili pri vsakem obisku v študiji. Na sliki 10 so prikazani deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji v času do 48. tedna.

Slika 10: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 48. tedna po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3



Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v primerjavi z izhodiščno oceno. Izboljšanja so se v obeh študijah ohranila vse do 48. tedna.

Študija GRAVITI

V študiji faze III GRAVITI je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z oceno CDAI ≥ 220 in ≤ 450 , z oceno izraženosti Crohnove bolezni (SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma) ter s povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) ≥ 4 ali povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) ≥ 2 .

V študiji GRAVITI so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, na prejemanje guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejemanje placeba. Vsi bolniki iz skupine s placebom, ki so ustrezali kriterijem za reševanje, so prejeli induksijsko subkutano odmerjanje guselkumaba 400 mg v tednih 16, 20 in 24 in nato 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov.

V študiji so opazovali skupno 347 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 36 let (od 18 do 83 let), 58,5% bolnikov je bilo moškega spola in 66% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,9% kot pripadnikov azijske rase, 2,6% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GRAVITI se je 46,4% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom, 46,4% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 7,2% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 29,7% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 28,5% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v 12. tednu so prikazani v preglednici 21.

Preglednica 21: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študiji GRAVITI

	placebo	guselkumab 400 mg s subkutano injekcijo ^a
Enakovredno primarni cilji opazovanja		
Klinična remisija^b v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odziv^f v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti		
Klinični odziv^g v 12. tednu		
celotna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 remisija^h v 12. tednu		
celotna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a guselkumab 400 mg subkutano v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^c p < 0,001

^d še 8 bolnikov v skupini s placebom in 17 bolnikov v skupini z guselkumabom 400 mg subkutano je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni

^f endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50-odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne

^g klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje ocene CDAI za ≥ 100 točk od izhodiščne ali ocena CDAI < 150

^h PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

Klinično remisijo v 24. tednu je dosegel statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine, v kateri so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z deležem takih bolnikov iz skupine s placebom (60,9% oziroma 58,3% v primerjavi z 21,4%, obe vrednosti p sta bili < 0,001). Klinično remisijo v 48. tednu je doseglo 60% oziroma 66,1% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili < 0,001).

Endoskopski odziv v 48. tednu je doseglo 44,3% oziroma 51,3% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili $< 0,001$).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V študiji GRAVITI so opazili klinično pomembna izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v 12. tednu in 14. tednu v primerjavi z ocenami pri uporabi placeba.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z guselkumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri psoriazi s plaki, psoriatičnem artritisu, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Uporabe 100-miligramskih napolnjenih injekcijskih peresnikov (PushPen in OnePress) pri pediatrični populaciji niso preučevali in zato njihova uporaba pri pediatričnih bolnikih ni priporočljiva (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Psoriza s plaki pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v eni multicentrični, randomizirani, s placebom in in aktivnim biološkim primerjalnim zdravilom nadzorovani študiji (študija PROTOSTAR) pri 120 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, ki so imeli zmerno do hudo psorizo s plaki in so bili primerni za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje, njihova bolezen pa s fototerapijo in/ali lokalnimi zdravili ni bila ustrezno obvladana. Študija PROTOSTAR je potekala v dveh delih. 1. del je obsegal 16-tedensko obdobje randomiziranega, s placebom in aktivnim primerjalnim zdravilom nadzorovanega zdravljenja, ki mu je sledilo nenadzorovano obdobje opustitve in nato ponovne uvedbe zdravljenja ali začetka zdravljenja z guselkumabom do 52. tedna. 2. del študije je predstavljala skupina z odprtim zdravljenjem z guselkumabom do 52. tedna.

Vključeni bolniki so dosegali oceno ≥ 3 na 5-točkovni lestvici celokupne izraženosti bolezni IGA, oceno PASI ≥ 12 in so imeli prizadete $\geq 10\%$ telesne površine (BSA) ter najmanj eno od naslednjih karakteristik: 1) zelo debele lezije, 2) klinično pomembno prizadetost kože na obrazu, spolovilih ali rokah oziroma stopalih, 3) oceno PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ali 5) IGA = 4. Bolniki z gutatno, eritrodermično ali pustulozno psorizo niso bili vključeni v študijo.

V 1. delu so 92 bolnikov, starih od 6 do 17 let, randomizirali na prejetje subkutanih injekcij bodisi guselkumaba ($n = 41$) ali placeba ($n = 25$) v tednih 0, 4 in 12 ali aktivnega biološkega primerjalnega zdravila ($n = 26$) enkrat na teden. V 2. delu so dodatno vključili še 28 adolescentnih bolnikov, starih od 12 do 17 let, prejeli pa so subkutane injekcije guselkumaba v tednih 0 in 4, nato pa vsakih 8 tednov. V skupini z guselkumabom so bolniki s telesno maso manj kot 70 kg prejeli odmerke 1,3 mg/kg z napolnjenim injekcijskim peresnikom 45 mg/0,45 ml, bolniki s telesno maso 70 kg ali več pa so prejeli odmerke 100 mg z napolnjeno injekcijsko brizgo.

Dva primarna cilja opazovanja sta bila delež bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, in delež bolnikov, ki so dosegli oceno IGA 0 ("brez znakov") ali 1 ("skoraj brez znakov prizadetosti") do 16. tedna. Sekundarni cilji opazovanja so bili med drugimi deleži bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 90, oceno IGA 0 ("brez znakov") ali odziv PASI 100 do 16. tedna.

Pri 92 bolnikih v nadzorovanem delu študije so bile izhodiščne demografske karakteristike večinoma podobne med posameznimi študijskimi skupinami. Med vsemi je bilo 55% bolnikov moškega spola, 85% je bilo belcev, povprečna telesna masa je bila približno 57,3 kg, povprečna starost pa 12,9 let, pri čemer je bilo 33% bolnikov starih manj kot 12 let.

Izhodiščne značilnosti bolezni so bile na splošno primerljive v vseh zdravljenih skupinah z mediano izhodiščno BSA 20%, mediano izhodiščno oceno PASI približno 17, izhodiščno oceno IGA hude prizadetosti s psorizo pri 20% bolnikov (placebo) oz. 24% bolnikov (guselkumab) ter anamnezo psoriatičnega artritisa pri 3,3% bolnikov.

Celokupno stanje kožne bolezni

Zdravljenje z guselkumabom je privedlo do statistično značilnega večjega izboljšanja meril aktivnosti bolezni v primerjavi z bolniki s placebom v 16. tednu.

Ključni rezultati za oceno učinkovitosti na osnovi ciljev opazovanja so prikazani spodaj v Preglednici 22.

Preglednica 22: Povzetek ciljev opazovanja v 16. tednu v študiji PROTOSTAR

	placebo (N=25)	guselkumab (N=41)	vrednost p
Ocena IGA "brez znakov" (0) ali "skoraj brez znakov" (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Ocena IGA "brez znakov" (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
bolniki z odzivom PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
bolniki z odzivom PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
bolniki z odzivom PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
sprememba ocene CDLQI od izhodišča, povprečje najmanjših kvadratov (95-odstotni IZ) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI = otroški dermatološki indeks kakovosti življenja (Children's Dermatology Life Quality Index)

^a povprečje najmanjših kvadratov = povprečje po metodi najmanjših kvadratov (LSMean, least squares mean)

V 1. delu študije PROTOSTAR so po 16-tedenskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja bolnike, zdravljene z guselkumabom, ki so dosegli odziv PASI 90 do 16. tedna, izključili iz zdravljenja. Izgubo odziva PASI 90 so opazili že 12 tednov po opustitvi zdravljenja z guselkumabom, pri čemer je bila mediana časa do izgube odziva PASI 90 približno 24 tednov. Med bolniki, ki so prejeli guselkumab in niso dosegli odziva PASI 90 do 16. tedna, so pa nadaljevali zdravljenje z guselkumabom še 32 tednov, jih je do 52. tedna 72,2% doseglo odziv PASI 75, 61,1% pa odziv PASI 90.

Med bolniki, ki so bili v tednu 0 randomizirani na prejemanje placeba in niso dosegli odziva PASI 90 do 16. tedna, so pa nato prešli na prejemanje guselkumaba, jih je do 52. tedna 95,0% doseglo odziv PASI 75, 65,0% pa odziv PASI 90.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratni 100 mg subkutani injekciji je guselkumab pri zdravih preiskovancih dosegel povprečno najvišjo serumsko koncentracijo (C_{max}) 8,09 µg/ml (s standardno deviacijo ± 3,68 µg/ml) približno 5,5 dni po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost guselkumaba po enkratni 100-miligramski subkutani injekciji je bila pri zdravih preiskovancih ocenjena na približno 49%.

Pri bolnikih s psoriazom s plaki je po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov guselkumab dosegel serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja do konca 20. tedna. V dveh študijah faze III pri bolnikih s psoriazom s plaki sta bili povprečni najnižji serumski koncentraciji guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja 1,15 µg/ml s standardno deviacijo ± 0,73 µg/ml oziroma 1,23 µg/ml s standardno deviacijo ± 0,84 µg/ml. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je bila farmakokinetika guselkumaba podobna kot pri bolnikih s psoriazom. Tudi pri teh bolnikih je bila po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov povprečna najnižja serumsko koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 µg/ml. Po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba na vsake 4 tedne je bila

povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,8 µg/ml.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila farmakokinetika guselkumaba približno enaka kot pri tistih s Crohnovo boleznijo. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem intravenskem režimu odmerjanja 200 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 68,27 µg/ml, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 70,5 µg/ml.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem subkutanem indukcijskem režimu odmerjanja 400 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 ocenjena povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 28,8 µg/ml, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 27,7 µg/ml. Po priporočenem indukcijskem režimu odmerjanja je bila celotna sistemska izpostavljenost (AUC) po subkutanem odmerjanju približno enaka kot po intravenskem odmerjanju.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih z ulceroznim kolitisom povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,4 µg/ml oziroma 10,7 µg/ml.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 µg/ml oziroma 10,1 µg/ml.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku je bil pri zdravih preiskovancih povprečni volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) v študijah od približno 7 do 10 l.

Biotransformacija

Natančna pot presnove guselkumaba ni bila opisana. Glede na to, da je guselkumab človeško monoklonsko protitelo, je mogoče pričakovati, da se razgradi na manjše peptide in aminokisline preko kataboličnih procesov tako kot endogena protitelesa IgG.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku je pri zdravih preiskovancih povprečni sistemski očistek (CL) v študijah znašal od 0,288 do 0,479 l/dan. Povprečni razpolovni čas ($T_{1/2}$) guselkumaba v študijah je bil pri zdravih preiskovancih približno 17 dni, pri bolnikih s psoriazo s plaki približno 15 do 18 dni in pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo približno 17 dni.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike so pokazali, da sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, AZA, 6-MP, peroralnih kortikosteroidov in csDMARD, kot je MTX, ne vpliva na očistek guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni subkutani injekciji odmerkov od 10 mg do 300 mg se je pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s psoriazo s plaki sistemska izpostavljenost guselkumabu (C_{max} in AUC) povečevala približno sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so bile po intravenskem odmerjanju koncentracije guselkumaba v serumu približno sorazmerne z odmerkom.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let z zmerno do hudo psoriazo s plaki, zdravljenih s subkutano injekcijo guselkumaba z uporabo 45 mg/0,45 ml napolnjenega injekcijskega peresnika ali 100 mg napolnjene injekcijske brizge (glejte poglavje 4.2), so bile najnižje serumske koncentracije

guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do konca 20. tedna in so bile znotraj okvira vrednosti pri odraslih.

Pri pediatričnih bolnikih s psoriazo s plaki pri priporočenem režimu odmerjanja v celotnem razponu telesne mase pride do podobne predvidene serumske izpostavljenosti guselkumabu kot pri odraslih

Starejši

Pri starejših bolnikih niso opravili posebnih študij. Med 1384 bolniki s psoriazo s plaki, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo 70 bolnikov starih 65 let ali več, vključno s 4 bolniki, ki so bili stari 75 let ali več. Med 746 bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so bili izpostavljeni guselkumabu v kliničnih študijah faze III, je bilo skupno 38 bolnikov starih 65 let ali več, pri tem pa noben od bolnikov ni bil star 75 let ali več. Med 859 bolniki z ulceroznim kolitisom, ki so bili v kliničnih študijah faze II/III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 52 bolnikov starih 65 let ali več, 9 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Med 1009 bolniki s Crohnovo boleznijo, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 39 bolnikov starih 65 let ali več, 5 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo s plaki, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so pokazali, da pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo očitnih sprememb ocene navideznega očistka (CL/F) v primerjavi z bolniki, ki so bili mlajši od 65 let, kar nakazuje, da prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Za ugotavljanje vpliva okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko guselkumaba, niso opravili posebnih študij. Pričakovati je, da izločanje nespremenjenega guselkumaba, monoklonskega protitelesa IgG, skozi ledvice poteka v majhnem obsegu in je manj pomembno. Podobno tudi okvara jeter predvidoma ne vpliva na izločanje guselkumaba iz telesa, ker se monoklonska protitelesa IgG izločajo predvsem z znotrajceličnim katabolizmom. Po podatkih analize populacijske farmakokinetike očistek kreatinina in jetrna funkcija ne vplivata pomembno na očistek guselkumaba.

Telesna masa

Očistek in volumen porazdelitve guselkumaba se povečujeta z večanjem telesne mase, vendar podatki iz kliničnih študij kažejo, da prilagajanje odmerjanja na telesno maso ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in na prenatalni in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah cinomolgus so živali dobro prenašale intravensko ali subkutano dani guselkumab. Enkrat tedenski subkutani odmerki 50 mg/kg so pri opicah povzročili izpostavljenost zdravilu (AUC), ki je bila 23-krat tolikšna kot največja klinična izpostavljenost po prejemu 200 mg intravensko. Poleg tega pri izvajanju študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in v usmerjeni farmakološki študiji kardiovaskularne varnosti pri opicah cinomolgus niso opazili neželenih imunotoksičnih učinkov ali neželenih farmakoloških učinkov na varnost kardiovaskularnega sistema.

Pri histopatoloških preiskavah na živalih, ki so jim zdravilo dajali do največ 24 tednov, ali po 12-tedenskem obdobju premora, v katerem so še vedno lahko zaznali koncentracijo učinkovine v serumu, niso opazili nobenih prekancerogenih sprememb.

Študij mutagenosti ali kancerogenosti z guselkumabom niso izvajali.

V mleku opic cinomolgus 28 dni po porodu niso zaznali prisotnosti guselkumaba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 ml raztopine v napolnjeni stekleni brizgi z brombutilnim gumijastim zamaškom, vstavljeni v napolnjen injekcijski peresnik z avtomatskim varovalom igle.
Zdravilo Tremfya je na voljo v pakiranju, ki vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik, in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 2 napolnjena injekcijska peresnika (2 pakiranja po 1 injekcijski peresnik).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 ml raztopine v napolnjeni stekleni brizgi z brombutilnim gumijastim zamaškom, vstavljeni v napolnjen injekcijski peresnik z avtomatskim varovalom igle.
Zdravilo Tremfya je na voljo v pakiranju, ki vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik, in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 2 napolnjena injekcijska peresnika (2 pakiranja po 1 injekcijski peresnik).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko vzamete napolnjen injekcijski peresnik OnePress ali PushPen iz hladilnika, ju pustite v škatli in pred injiciranjem zdravila Tremfya počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Napolnjenih injekcijskih peresnikov ne smete stresati.

Pred uporabo je priporočljivo, da napolnjen injekcijski peresnik vizualno pregledate. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev. Zdravila Tremfya ne smete uporabljati, če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje večje delce.

Vsakemu pakiranju so priložena "Navodila za injiciranje" s podrobnim opisom priprave in dajanja zdravila z napolnjenimi injekcijskimi peresniki.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/17/1234/002 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1234/003 2 napolnjena injekcijska peresnika

Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/17/1234/010 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1234/011 2 napolnjena injekcijska peresnika

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

Guselkumab je povsem humano monoklonsko protitelo G1 lambda (IgG1 λ), izdelano na ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi/napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 1 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (PushPen)

Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlorumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev, s ciljnim pH 5,8 in osmolarnostjo približno 367,5 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano.

Odmerjanje

Ulcerozni kolitis

Priporoča se eden od naslednjih dveh indukcijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.
- ali
- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in ga nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, pride v poštev drugačna možnost odmerjanja, in sicer vzdrževalni odmerek 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Za odmerek 100 mg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporoča se eden od naslednjih dveh indukcijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje;
- ali
- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in ga nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, je treba razmisliti o vzdrževalnem režimu odmerjanja 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Za odmerek 100 mg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Izpuščeni odmerek

V primeru izpuščenega odmerka mora bolnik prejeti ustrezen odmerek čimprej, nato pa nadaljevati z odmerjanjem po običajnem razporedu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Podatki o uporabi zdravila pri starejših (starih 65 let ali več) so omejeni, še manj je na voljo podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih, starih 75 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic ali jeter

Zdravila Tremfya pri teh dveh skupinah bolnikov niso preučevali. Pri okvari ledvic ali jeter načeloma ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko monoklonskih protiteles, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Za več podatkov o izločanju guselkumaba glejte poglavje 5.2.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tremfya pri otrocih in mladostnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo. Primerna mesta za injiciranje so trebuh, stegno in zadnji del nadlakti. Zdravila Tremfya se ne sme injicirati na mestih, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Tremfya, če zdravnik presodi, da je to primerno, in zagotovi tudi ustrezno spremljanje bolnika. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo vso raztopino, skladno z "Navodili za injiciranje", ki so priložena v škatli z zdravilom.

Za navodila za pripravo zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Guselkumab lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Bolnikom s katero koli klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja ne sme uvesti, dokler okužba ne izzveni oziroma ni ustrezno zdravljena.

Bolnikom, zdravljenih z guselkumabom, je treba naročiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo znake ali simptome klinično pomembne kronične ali akutne okužbe. Če se pri bolniku pojavijo klinično pomembne ali resne okužbe ali če se ne odzove na običajno zdravljenje, je treba bolnika skrbno spremljati in prekiniti zdravljenje, dokler okužba ne izzveni.

Ugotavljanje prisotnosti tuberkuloze pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo guselkumab, je treba med in po zaključku zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, ki nimajo dokumentiranega ustreznega poteka zdravljenja, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o zdravljenju tuberkuloze.

Preobčutljivost

Po prihodu zdravila na trg so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je do resne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo in dispnejo prišlo več dni po zdravljenju z guselkumabom. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z guselkumabom prekiniti in bolniku uvesti ustrezno zdravljenje.

Zvišanje koncentracij jetrnih aminotransferaz

V kliničnih študijah s psoriatičnim artritisom so pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, opazili večjo incidenco zvišanja koncentracij jetrnih encimov kot pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom na vsakih 8 tednov ali s placebom (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju guselkumaba na vsake 4 tedne za psoriatični artritis je priporočljiva ocena jetrnih encimov ob začetku zdravljenja in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika. V primeru zvišanja koncentracij alanin aminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] in suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena.

Cepjenja

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati možnost, da bolnik opravi vsa potrebna cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami. Bolniki, ki prejema guselkumab, ne smejo sočasno prejeti živih cepiv. O odzivu na živa oziroma inaktivirana cepiva ni podatkov.

Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje odložiti za najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku in ga nato ponovno uvesti najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo upoštevati dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju, katere najdejo v povzetku glavnih značilnosti zdravila posameznega cepiva.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 1 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi/napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s substrati citokroma P450 (CYP450)

V študiji faze I pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki, zdravljenih z guselkumabom, spremembe v sistemski izpostavljenosti (C_{max} in AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu in kofeinu po enkratnem odmerku guselkumaba niso bile klinično pomembne, kar pomeni, da interakcije med guselkumabom in različnimi substrati CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP1A2) niso verjetne. Pri sočasnem odmerjanju guselkumaba in substratov CYP450 odmerka ni treba prilagajati.

Sočasno imunosupresivno zdravljenje ali fototerapija

V študijah psoriarne varnosti in učinkovitosti guselkumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, niso ocenili. V študijah psoriatičnega artritisa ni kazalo, da bi sočasna uporaba metotreksata (MTX) vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

V študijah ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni ni kazalo, da bi sočasna uporaba imunomodulatorjev (npr. azatioprina [AZA] ali 6-merkaptopurina [6-MP]) ali kortikosteroidov vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 12 tednov po njem uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Nosečnost

Podatki o uporabi guselkumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Tremfya bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se guselkumab izloča v materino mleko pri človeku. Znano je, da se IgG pri človeku izločajo v materino mleko v prvih dneh po rojstvu in se kmalu zatem znižajo na majhne koncentracije, zato tveganja za dojenega otroka v tem obdobju ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali je potrebno prenehati z dojenjem ali pa se odreči zdravljenju z zdravilom Tremfya, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Za podatke o izločanju guselkumaba v mleko pri živalih (opicah cinomolgus) glejte poglavje 5.3.

Plodnost

Vpliva guselkumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tremfya nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek so bile okužbe dihal (približno 8% bolnikov v študijah z ulceroznim kolitisom, 11% bolnikov v študijah s Crohnovo boleznijo in 15% bolnikov v kliničnih študijah s psoriazo in psoriatičnim artritisom).

Celokupni varnostni profil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tremfya, je podoben pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo.

Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 1 so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij s psoriazo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo ter neželeni učinki, o katerih so poročali na osnovi izkušenj uporabe zdravila po prihodu na trg. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe dihal
	občasni	okužbe z virusom Herpes simplex

	občasni	glivične okužbe kože (dermatofitije)
	občasni	gastroenteritis
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost
	redki	anafilaksa
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcije na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaz
	občasni	zmanjšano število nevtrofilcev

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane koncentracije aminotransferaz

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalne izvide testov jetrne funkcije, hipertransaminazemijo) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (8,6% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsake 4 tedne in 8,3% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsakih 8 tednov) kot v skupini bolnikov s placebom (4,6%). V poteku enega leta so o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (opisano zgoraj) kot o neželenem učinku poročali pri 12,9% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne in pri 11,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov.

Na osnovi laboratorijskih preiskav je večina zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) dosegala največ 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN). Zvišanja koncentracij aminotransferaz od > 3 do $\leq 5 \times$ ZMN oziroma $> 5 \times$ ZMN niso bila pogosta, je pa do njih prišlo pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, kot pa v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov (Preglednica 2). Podoben vzorec pogostnosti glede na izraženost in po študijskih skupinah so opazili do konca 2-letne klinične študije psoriatičnega artritisa faze III.

Preglednica 2: Delež bolnikov z zvišanjem koncentracije aminotransferaz po izhodišču v dveh študijah psoriatičnega artritisa faze III

	do konca 24. tedna ^a			do konca 1. leta ^b	
	placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c
ALT					
>1 do $\leq 3 \times$ ZMN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do $\leq 5 \times$ ZMN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$>5 \times$ ZMN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 do $\leq 3 \times$ ZMN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do $\leq 5 \times$ ZMN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
$>5 \times$ ZMN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

-
- ^a obdobje s placebom nadzorovanega zdravljenja
- ^b pri tem niso vključeni bolniki, ki so bili ob izhodišču randomizirani na prejetje placeba in so nato prešli na prejetje guselkumaba
- ^c število bolnikov, ki so v danem obdobju opravili najmanj eno preiskavo po izhodiščni za posamezen laboratorijski test

V kliničnih študijah psoriaze je bila v obdobju enega leta pogostnost zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov, podobna kot v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa. Tekom 5 let zdravljenja se incidenca zvišanja koncentracij aminotransferaz ni povečevala z vsakim letom zdravljenja z guselkumabom. Večina zvišanj koncentracij aminotransferaz je bila $\leq 3 \times \text{ZMN}$.

Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v induksijskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (tedni 0-12) o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab (1,7% bolnikov) kot v skupini bolnikov s placebom (0,6% bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalno jetrno funkcijo in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pri 3,4% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 4,1% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 2,4% bolnikov v skupini s placebom.

Na osnovi laboratorijskih preiskav so bila zvišanja koncentracij ALT oziroma AST v združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III manj pogosta kot v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III. Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (v 12. tednu) pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, poročali o zvišanju aminotransferaz na $\geq 3 \times \text{ZMN}$, in sicer o zvišanju ALT (pri $< 1\%$ bolnikov) in zvišanju AST (pri $< 1\%$ bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah ALT in/ali AST na $\geq 3 \times \text{ZMN}$ poročali pri 2,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 2,6% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 1,9% bolnikov v skupini s placebom. Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Zmanjšano število nevtrofilcev

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zmanjšanem številu nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (0,9%) kot v skupini bolnikov s placebom (0%). V poteku enega leta so o zmanjšanju števila nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pri 0,9% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. V večini primerov je bilo zmanjšanje števila nevtrofilcev blago in prehodno, ni bilo povezano z okužbo in zaradi njega ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Gastroenteritis

V dveh kliničnih študijah psoriaze faze III se je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja gastroenteritis pojavljal pogosteje v skupini, ki je prejela guselkumab (1,1%) kot v skupini s placebom (0,7%). Do konca 264. tedna je 5,8% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom, poročalo o gastroenteritisu. Gastroenteritisi niso bili resni in zaradi njih do konca 264. tedna ni bilo treba prekinjati zdravljenja z guselkumabom. Pogostnost pojavljanja gastroenteritisa v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja je bila podobna kot v kliničnih študijah psoriaze.

Reakcije na mestu injiciranja

V dveh kliničnih študijah psoriaze faze III so se do 48. tedna pri 0,7% injiciranj guselkumaba in 0,3% injiciranj placeba pojavile reakcije na mestu injiciranja. Do konca 264. tedna je bilo z reakcijo na mestu injiciranja povezanih 0,4% injiciranj guselkumaba. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage do zmerne, nobena ni bila resna, zaradi ene pa je bilo treba prekiniti zdravljenje z guselkumabom.

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III je do konca 24. tedna le malo bolnikov poročalo o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja, pri čemer je bilo število teh bolnikov v skupinah z guselkumabom nekoliko večje kot v skupini s placebom: 5 bolnikov (1,3%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov, 4 bolniki (1,1%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne in 1 bolnik (0,3%) v skupini s placebom. V kliničnih študijah psoriatičnega artritisa je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja en bolnik prekinil zdravljenje z guselkumabom zaradi reakcije na mestu injiciranja. V poteku enega leta je bil delež bolnikov, ki so poročali o 1 ali več reakcijah na mestu injiciranja v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov 1,6% in 2,4% v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne. Skupno je bila pogostnost injekcij z reakcijami na mestu injiciranja v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja podobna kot v kliničnih študijah psoriaze.

V klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III je do konca 44. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7,9% bolnikov (2,5% injiciranj) v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne (v klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III so 200 mg guselkumaba dajali v dveh 100 mg injekcijah), v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov pa niso poročali o nobeni reakciji na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

V kliničnih študijah Crohnove bolezni faze II in faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 4,1% bolnikov (0,8% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 1,4% bolnikov (0,6% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage, nobena ni bila resna.

V klinični študiji Crohnove bolezni faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7% bolnikov (1,3% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 4,3% bolnikov (0,7% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba so ocenjevali z občutljivo imunsko metodo s toleranco na zdravilo.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III pri bolnikih s psoriaro in psoriatičnim artritisom je v 52 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri 5% (n=145) bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 8% (n=12) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,4% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize združenih podatkov študije faze III pri bolnikih s psoriaro je v 264 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 15% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 5% imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,76% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli intravensko indukcijsko in nato subkutani vzdrževalni režim

odmerjanja, pri približno 12% bolnikov (n=58), zdravljenih z guselkumabom do 56 tednov, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 16% (n=9) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 2% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize podatkov študije faze III do 24. tedna je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% (n=24) bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli intravensko indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 5% bolnikov (n=30), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 7% (n=2) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,3% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom.

Po rezultatih analize študije faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% bolnikov (n=24), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnikom so v kliničnih študijah pri enem obisku za odmerjanje dajali intravenske odmerke guselkumaba do 1200 mg in subkutane odmerke do 400 mg brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov ter mu takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC16.

Mehanizem delovanja

Guselkumab je humano monoklonsko protitelo vrste IgG1 λ , ki se z antigenskim vezavnim mestom z visoko specifičnostjo in afiniteto selektivno veže na protein interlevkin 23 (IL-23). IL-23 je citokin, ki sodeluje pri vnetnih in imunskih odzivih. Z blokado vezave IL-23 na njegov receptor guselkumab zavre od IL-23 odvisno celično signaliziranje in sproščanje provnetnih citokinov.

Pri bolnikih s psoriazo s plaki je koncentracija IL-23 v koži povečana. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana v tkivu debelega črevesa. V modelih *in vitro* se je pokazalo, da guselkumab zavira biološko aktivnost IL-23, tako da zavira

njegovo interakcijo z receptorji za IL-23 na celični površini, ovira signaliziranje, ki ga posreduje IL-23, aktivacijo in kaskadno pot nastajanja citokinov. Klinični učinki guselkumaba pri psoriazi s plaki, psoriatičnem artritisu, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni so posledica zaviranja signalnih poti, v katere je vpleten citokin IL-23.

Pokazalo se je, da so mieloične celice, ki izražajo receptorje Fc gama 1, (celice CD64) poglavitni vir IL-23 v vnetih tkivih pri psoriazi, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Guselkumab je *in vitro* dokazal zaviranje IL-23 in vezavo na celice CD64. Ti rezultati kažejo, da guselkumab lahko nevtralizira delovanje IL-23 pri izvoru vnetja v celici.

Farmakodinamični učinki

V študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom zmanjšalo izražanje genov, ki omogočajo procesne poti v povezavi z IL-23 in limfociti Th17, in spremenilo profil izražanja genov, povezanih s psoriazo, kar so ugotavljali z analizo mRNK, pridobljeno z biopsijo kožnih lezij pri bolnikih s psoriazo s plaki v 12. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. V isti študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom omogočilo izboljšanje histoloških meril za psoriazo, ki so jih ocenjevali v 12. tednu in so vključevala zmanjšanje debeline epidermisa in gostote limfocitov T. Poleg tega so v študijah faze II in faze III s psoriazo s plaki pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili manjše koncentracije IL-17A, IL-17F in IL-22 v serumu kot pri bolnikih s placebom. Ti rezultati se ujemajo s kliničnimi koristmi, ki jih opažajo pri zdravljenju psoriaze s plaki z guselkumabom.

V študijah faze III so imeli bolniki s psoriatičnim artritisom ob izhodišču zvišane serumske koncentracije proteinov akutne faze: C-reaktivnega proteina, serumskega amiloida A in IL-6 ter Th17 efektorskih citokinov IL-17A, IL-17F in IL-22. Guselkumab je koncentracije teh proteinov znižal v 4 tednih od začetka zdravljenja. Do konca 24. tedna je guselkumab še dodatno znižal koncentracije teh proteinov v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, pa tudi v primerjavi z uporabo placeba.

Zdravljenje z guselkumabom je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna znižalo koncentracije označevalcev vnetja, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, znižane koncentracije pa so se ohranjale skozi eno leto vzdrževalnega zdravljenja. Koncentracije proteinov IL-17A, IL-22 in IFN γ v serumu so se znižale že v 4. tednu in so se še naprej zmanjševale v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna. Guselkumab je znižal tudi koncentracije RNK, povezanih z IL-17A, IL-22 in IFN γ , v biopsijskih vzorcih sluznice debelega črevesa ob koncu 12. tedna.

Klinična učinkovitost in varnost

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh multicentričnih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (študija intravenskega indukcijskega zdravljenja QUASAR, študija vzdrževalnega zdravljenja QUASAR in študija subkutanega indukcijskega zdravljenja ASTRO) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP), bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) in/ali katerega od modulatorjev receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1PRM - sphingosine-1-phosphate receptor modulators), kar velja samo za študijo ASTRO. Dodatno so učinkovitost in varnost guselkumaba ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze Ib, ki je bila namenjena določanju ustreznega indukcijskega odmerjanja (študija indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR), v katero so vključili podobno populacijo bolnikov z ulceroznim kolitisom kot v študijo indukcijskega zdravljenja faze III.

Aktivnost bolezni so ocenjevali po modificirani lestvici Mayo (modified Mayo score, mMS), ki je trikomponentna ocena (0-9) in predstavlja vsoto naslednjih treh podocen (od 0 do 3 točke za vsako podoceno): frekvenca odvajanja blata (stool frequency subscore, SFS), krvavitev iz danke (rectal bleeding subscore, RBS) in centralno pregledan izvid endoskopije (endoscopic subscore, ES). Zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis je bil opredeljen z oceno mMS od 5 do 9, podoceno krvavitve iz

danke (RBS) ≥ 1 in endoskopsko podoceno (ES) 2 (ta je opredeljena kot izrazit eritem, odsotnost žilnega vzorca, povečana ranljivost sluznice in/ali erozije) ali podoceno ES 3 (ta je opredeljena kot spontane krvavitve in ulceracije).

Študija indukcijskega zdravljenja (induction study): QUASAR IS

V študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR IS so bolnike randomizirali v razmerju 3:2 na prejetje bodisi guselkumaba 200 mg ali placeba z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Skupno so ocenjevali 701 bolnika. Ob izhodišču je bila mediana ocena mMS 7, pri čemer je imelo 35,5% bolnikov izhodiščno oceno mMS od 5 do 6, 64,5% bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno mMS od 7 do 9. 67,9% bolnikov je imelo izhodiščno podoceno ES 3. Mediana starost bolnikov je bila 39 let (od 18 do 79 let); 43,1% jih je bilo ženskega spola in 72,5% je bilo belcev, 21,4% pripadnikov azijske rase in 1% pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, metotreksata (MTX), 6-merkaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) in/ali peroralnih kortikosteroidov. Ob izhodišču je 72,5% bolnikov prejelo aminosalicilate, 20,8% jih je prejelo imunomodulatorje (MTX, 6-MP ali AZA), 43,1% bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Sočasno odmerjanje bioloških zdravil ali zaviralcev JAK ni bilo dovoljeno.

Skupno 49,1% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK, od teh se jih je 87,5% neuspešno zdravilo z zaviralcem TNF, 54,1% z vedolizumabom in 18% z zaviralcem JAK. 47,4% teh bolnikov je neuspešno poskusilo z dvema ali večimi od navedenih zdravil. Skupno 48,4% bolnikov predhodno še ni prejelo bioloških zdravil ali zaviralcev JAK, 2,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo ali katerega od zaviralcev JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 3).

V 12. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine z guselkumabom kot iz skupine s placebom.

Preglednica 3: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR IS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 200 mg intravenska indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (95% IZ)
Klinična remisija^b			
celotna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Simptomatska remisija^f			
celotna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)

Endoskopska zazdravitev^g			
celotna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Klinični odziv^h			
celotna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histološko endoskopska zacelitev sluzniceⁱ			
celotna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Odziv glede utrujenosti^j			
celotna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^k			
celotna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

- ^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8
- ^b podocena frekvenca odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^c $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi (s prilagajanjem na stratifikacijske dejavnike: status neuspešnega zdravljenja z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK in sočasna uporaba kortikosteroidov ob izhodišču)
- ^d še 7 bolnikov v skupini s placebom in 11 bolnikov v skupini z guselkumabom je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
- ^f podocena frekvenca odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0
- ^g endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^h zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
- ⁱ kombinacija histološke zacelitve sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj
- ^j Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.
- ^k skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170

V študijo QUASAR IS in študijo induksijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR so vključili tudi 48 bolnikov z izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 . Pri bolnikih z izhodiščno oceno mMS 4 je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 12. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom.

Podoceni krvavitve iz danke in frekvenca odvajanja blata

Pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, so opazili zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvenca odvajanja blata že v 2. tednu, zmanjševanje obeh podocen pa se je nadaljevalo vse do 12. tedna.

Študija vzdrževalnega zdravljenja (maintenance study): QUASAR MS

V študiji QUASAR MS so ocenjevali 568 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji induksijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. V študiji QUASAR MS so te bolnike randomizirali na subkutani vzdrževalni režim odmerjanja s prejetjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov, guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne ali placeba 44 tednov.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 44. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 44. tednu so med drugim vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinično remisijo brez kortikosteroidov, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 4).

V 44. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz obeh skupin z guselkumabom kot iz skupine s placebom.

Preglednica 4: Delež bolnikov, ki so v 44. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR MS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načini zdravljenja (95% IZ)	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^c					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e

predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Simptomatska remisija^h					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^c	31% (21%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Klinična remisija brez kortikosteroidovⁱ					
celotna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^c	29% (20%, 38%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Endoskopska zazdravitev^j					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^c	31% (22%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histološko endoskopska zacelitev sluznice^k					
celotna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^c	30% (21%, 38%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)

Klinični odziv^l					
celotna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Ohranjena klinična remisija v 44. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po indukciji					
celotna populacija ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^r	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Endoskopska normalizacija^a					
celotna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Odziv glede utrujenosti^o					
celotna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^p					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)

predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)
--	------------	------------	------------	----------------	----------------

- ^a guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov po zaključenem indukcijskem režimu
- ^b guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne po zaključenem indukcijskem režimu
- ^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^d bolniki, ki so dosegli klinični odziv 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
- ^e $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
- ^f še 7 bolnikov v skupini s placebom, 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 100 mg in 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
- ^h podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0
- ⁱ brez potrebe po zdravljenju s kortikosteroidi najmanj 8 tednov pred 44. tednom in ustrežanje kriterijem za klinično remisijo v 44. tednu
- ^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^k kombinacija histološke zacelitve sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj
- ^l zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
- ^m $p < 0,01$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
- ⁿ endoskopska podocena 0
- ^o Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.
- ^p skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170
- ^q bolniki, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
- ^r še 3 bolniki v skupini s placebom, 3 bolniki v skupini z guselkumabom 100 mg in 3 bolniki v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

V študijah QUASAR IS in QUASAR MS sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase, telesne mase in predhodnega zdravljenja z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK.

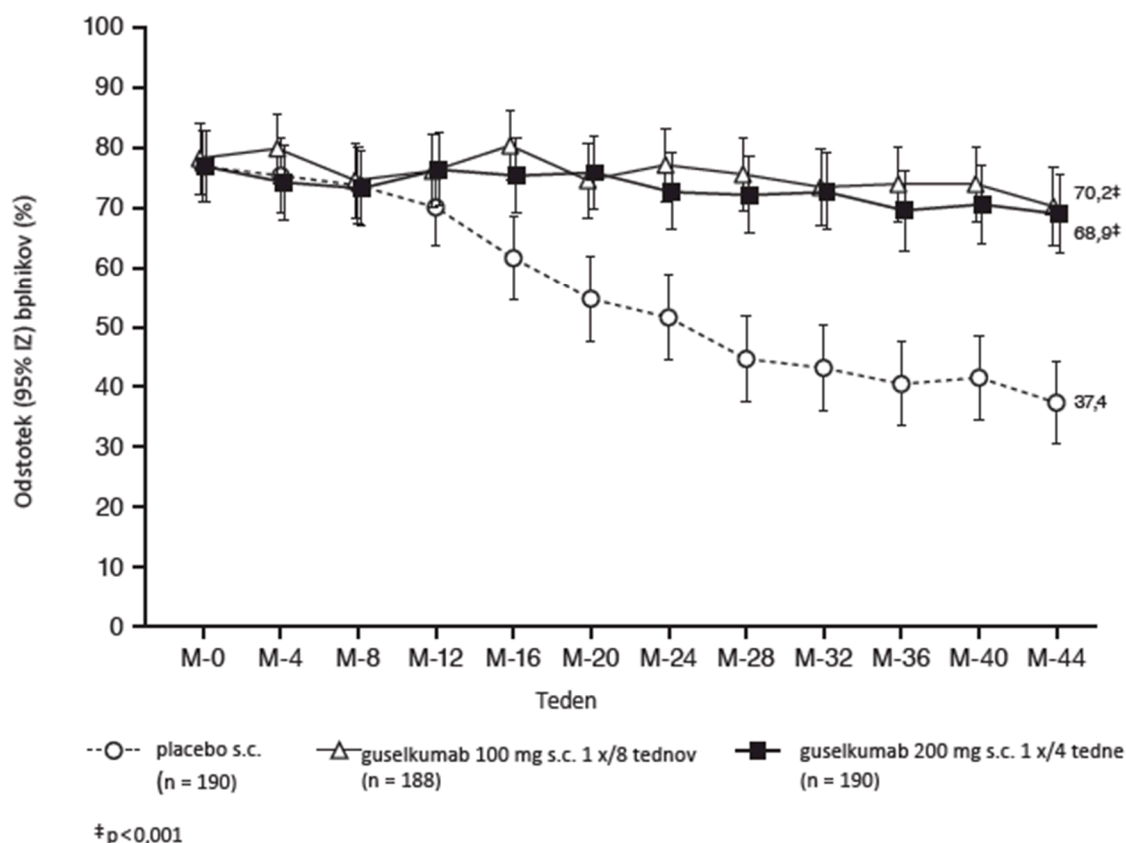
V študiji QUASAR MS so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od prejemanja guselkumaba v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od odmerjanja 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 3 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja opazili klinično pomembne numerične razlike za $> 15\%$ pri naslednjih ciljih opazovanja v 44. tednu: klinična remisija (48% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), ohranjanje klinične remisije (88% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 50% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), klinična remisija brez kortikosteroidov (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), endoskopska zazdravitev (52% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 35% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov) in histološko endoskopska zacelitev sluznice (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi z 29% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov).

V študijo QUASAR MS so vključili 31 bolnikov, ki so imeli izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 , in so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. Pri teh bolnikih je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 44. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov.

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji QUASAR MS sta se simptomatska remisija, opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, in podocena krvavitve iz danke 0 ohranili do 44. tedna v obeh skupinah z guselkumabom, medtem ko so v skupini s placebo opazili poslabšanje navedenih ocen (Slika 1):

Slika 1: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 44. tedna v študiji QUASAR MS



Bolniki z odzivom v 24. tednu po podaljšanem zdravljenju z guselkumabom

Bolniki, ki so prejeli guselkumab in niso dosegli kliničnega odziva v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna, so prejeli guselkumab 200 mg subkutano v 12., 16. in 20. tednu. V študiji QUASAR IS je 66/120 (55%) bolnikov, ki so prejeli guselkumab, a niso dosegli kliničnega odziva v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna, doseglo klinični odziv v 24. tednu. Bolniki z odzivom v 24. tednu so vstopili v študijo QUASAR MS in so prejeli guselkumab 200 mg subkutano vsake 4 tedne. Do 44. tedna v študiji QUASAR MS je 83/123 (67%) teh bolnikov ohranilo klinični odziv, 37/123 (30%) pa je doseglo klinično remisijo.

Ponovno doseganje učinkovitosti po izgubi odziva na guselkumab

Devetnajst bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov in so prvokrat izgubili odziv (10%) v času med 8. in 32. tednom v študiji QUASAR MS, je slepo prejelo 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne in 11 od teh bolnikov (58%) je doseglo simptomatski odziv, 5 od teh bolnikov (26%) pa je doseglo simptomatsko remisijo po 12 tednih.

Histološka in endoskopska ocena

Histološka remisija je bila opredeljena s histološko oceno po Geboesu ≤ 2 B.0 (odsotnost nevtrofilcev v sluznici [kar velja tako za lamino proprio kot za epitelij], odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja). V študiji QUASAR IS je histološko remisijo do 12. tedna doseglo 40% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 19% bolnikov v skupini s placebo. V študiji QUASAR MS je histološko remisijo do 44. tedna doseglo 59% bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, 61%

bolnikov, ki so prejeli 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, in 27% bolnikov v skupini s placebom.

Normalizacija endoskopskega izgleda sluznice je bila opredeljena z oceno ES 0. V študiji QUASAR IS je endoskopsko normalizacijo do 12. tedna doseglo 15% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 5% bolnikov v skupini s placebom.

Kombinirani histološko endoskopski rezultati na sluznici

Kombinacijo simptomatske remisije, endoskopske normalizacije, histološke remisije in koncentracije kalprotektina v blatu ≤ 250 mg/kg je do 44. tedna dosegel velik delež bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (22% oziroma 28% v primerjavi z 9%).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu študije QUASAR IS so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja in klinično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne ocene, in sicer tako skupna ocena kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni po vprašalniku IBDQ kot vse ocene za posamezna področja po vprašalniku IBDQ (črevesni simptomi vključno z bolečinami v trebuhu in nujnim siljenjem na blato, sistemske funkcije in čustveno ter socialno funkcioniranje). Navedena izboljšanja so se pri bolnikih z guselkumabom v študiji QUASAR MS ohranila do 44. tedna.

Hospitalizacije zaradi ulceroznega kolitisa

Do 12. tedna v študiji QUASAR IS je bil delež bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, manjši v skupini bolnikov z guselkumabom kot v skupini s placebom (1,9%, 8/421 v primerjavi s 5,4%, 15/280).

Študija ASTRO

V študiji ASTRO so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejetje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov; na prejetje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejetje placeba.

V študiji so opazovali skupno 418 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 40 let (od 18 do 80 let); 38,8% bolnikov je bilo ženskega spola in 64,6% je bilo opredeljenih kot belcev, 28,9% kot pripadnikov azijske rase, 3,1% pa kot pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, MTX) in/ali peroralnih kortikosteroidov (največ do 20 mg/dan prednizona ali ekvivalenta). Ob izhodišču je 77,3% bolnikov prejelo aminosalicilate, 20,1% jih je prejelo imunomodulatorje in 32,8% bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Sočasno dajanje bioloških zdravil, zaviralcev JAK ali katerega od S1PRM ni bilo dovoljeno. Skupno 40,2% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z vsaj enim biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM; 58,1% bolnikov pred tem še ni prejelo bioloških zdravil, zaviralcev JAK oziroma S1PRM, medtem ko jih je 1,7% predhodno že prejelo biološko zdravilo, katerega od zaviralcev JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

V študiji ASTRO je bil primarni cilj opazovanja klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice (glejte preglednico 5). Sekundarni cilji opazovanja v 24. tednu so vključevali klinično remisijo in endoskopsko zazdravitev (glejte preglednico 6).

Preglednica 5: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^b
Klinična remisija^c			
celotna populacija	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Simptomatska remisija^d			
celotna populacija	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Endoskopska zazdravitev^h			
celotna populacija	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Klinični odzivⁱ			
celotna populacija	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histološko endoskopska zacelitev sluznice^j			
celotna populacija	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b prilagojena razlika med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])

^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0

^e $p < 0,001$

^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom in 3 bolniki v skupini z guselkumabom so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

- ^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali S1PRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
- ^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ⁱ zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
- ^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice in ocena po Geboesu $\leq 3,1$ (kar pomeni prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kripta, odsotnost uničenja strukture kripta, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

Preglednica 6: Delež bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^c	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^d					
celotna populacija	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^c	27% (18%, 36%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Endoskopska zazdravitev ^h					
celotna populacija	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^c	33% (23%, 42%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

^a guselkumab 400 mg s subkutano indukcijo v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov

^b guselkumab 400 mg s subkutano indukcijo v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne

^c prilagojena razlika med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])

^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^e $p < 0,001$

^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom, 1 bolnik v skupini z guselkumabom 100 mg in 2 bolnika v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

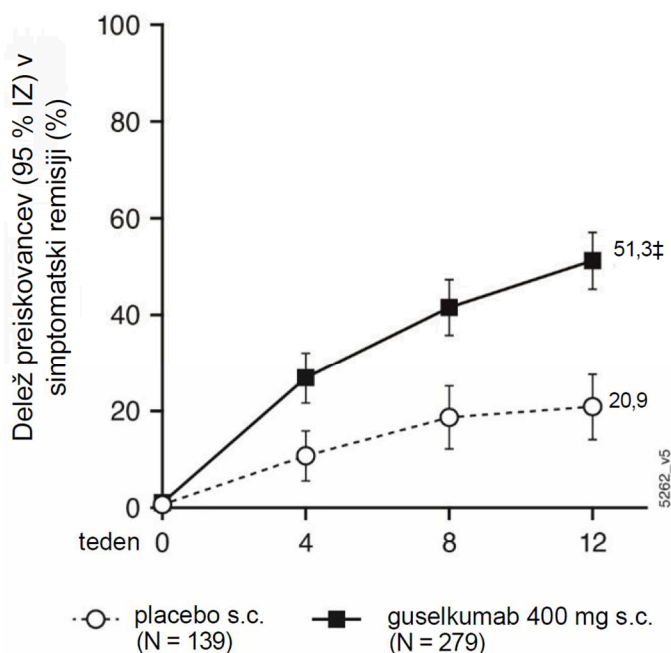
^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali SIPRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji ASTRO je bila simptomatska remisija opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0 in so jo opazovali do 12. tedna. Simptomatsko remisijo je dosegel večji delež bolnikov iz skupin zdravljenih z guselkumabom kot iz skupine, ki je prejela placebo (Slika 2):

Slika 2: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 12. tedna v študiji ASTRO



†p<0,001

Podoceni krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata

Zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata so opazili že v 2. tednu pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Histološka in endoskopska ocena

Histološko remisijo je do 12. tedna doseglo 44% bolnikov zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, v primerjavi z 20% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Endoskopsko normalizacijo je do 24. tedna doseglo 21% bolnikov, ki so prejeli subkutano indukcijo z guselkumabom 400 mg in nato subkutane injekcije 100 mg guselkumaba v 16. tednu in nato vsakih 8 tednov, in 26% bolnikov, ki so po subkutani indukciji prejeli subkutane injekcije 200 mg guselkumaba v 12. tednu in nato vsake 4 tedne, v primerjavi z 4% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Bolečine v trebuhu in potreba po takojšnjem odvajanju blata

V skupini bolnikov, zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, je bil v 12. tednu brez bolečin v trebuhu (56% v primerjavi z 31%) in brez težav zaradi potrebe po takojšnjem odvajanju blata (49% v primerjavi s 24%) večji delež bolnikov kot v skupini s placebom.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Za bolezen specifično z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali s pomočjo vprašalnika IBDQ. V združeni skupini bolnikov s subkutanimi injekcijami guselkumaba 400 mg je do 12. tedna remisijo po vprašalniku IBDQ dosegel večji delež bolnikov (61%) kot v skupini s placebom (34%).

Crohnova bolezen

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh kliničnih študijah faze III pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali peroralnih kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, metotreksat) in/ali bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab): to sta bili dve identično zasnovani 48-tedenski multicentrični randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovani (ustekinumab) študiji z vzporednimi skupinami (študiji GALAXI 2 in GALAXI 3) in ena 24-tedenska multicentrična randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednimi skupinami (študija GRAVITI). Zasnove vseh treh študij so vključevale zdravljenje z istim zdravilom v celotnem poteku študije (treat-through study design): bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje guselkumaba (ali ustekinumaba v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3), so dodeljeno vrsto zdravljenja obdržali v celotnem poteku študije.

Študiji GALAXI 2 in GALAXI 3

V obeh študijah faze III (GALAXI 2 in GALAXI 3) je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 in ≤ 450 in z enostavno endoskopsko oceno izraženosti Crohnove bolezni (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma). Med drugimi kriteriji za vključitev v študiji GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili povprečna dnevna frekvenca odvajanja blata (SF - stool frequency) > 3 ali povprečna dnevna ocena bolečin v trebuhu (AP - abdominal pain score) > 1 .

V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so bolnike randomizirali v razmerju 2:2:2:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, na prejemanje guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje ustekinumaba približno 6 mg/kg z intravensko indukcijo v tednu 0 in nato vzdrževalno zdravljenje z ustekinumabom 90 mg subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje placeba. Bolniki brez odziva na placebo so od 12. tedna dalje prejeli ustekinumab.

V obeh študijah so opazovali skupno 1021 bolnikov: v študiji GALAXI 2 508 in v študiji GALAXI 3 513. Mediana starost bolnikov je bila 34 let (od 18 do 83 let), 57,6% bolnikov je bilo moškega spola in 74,3% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,3% kot pripadnikov azijske rase, 1,5% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GALAXI 2 se je 52,8% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 7,5% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,9% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 5,3% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 37,4% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 29,9% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

V študiji GALAXI 3 se je 51,9% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,3% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 9,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,5% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 6,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 36,1% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 30,2% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so prikazani v preglednicah 7 (12. teden) in 8 (48. teden). Rezultati glavnih sekundarnih ciljev opazovanja v 48. tednu za primerjavo z ustekinumabom so prikazani v preglednicah 9 in 10.

Preglednica 7: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %
Enakovredno primarni cilji opazovanja				
Klinična remisija^b v 12. tednu				
celotna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Endoskopski odziv^e v 12. tednu				
celotna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti				
PRO-2 remisija^f v 12. tednu				
celotna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odziv glede utrujenosti^g v 12. tednu				
celotna populacija	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h v 12. tednu				
celotna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 – v tem stolpcu so zduženi podatki dveh študijskih skupin z guselkumabom, ker so bolniki obeh skupin pred 12. tednom prejeli isti intravenski indukcijski režim odmerjanja
- ^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150
- ^c še 9 bolnikov v skupini s placebom in 38 bolnikov v skupini z intravenskim odmerjanjem guselkumaba 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^d vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
- ^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^f PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti
- ^g odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje ocene po vprašalniku PROMIS Fatigue Short Form 7a za ≥ 7 točk
- ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Preglednica 8: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	placebo	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b	placebo (N=72)	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov^c v 48. tednu^f						
celotna populacija	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Endoskopski odziv^d v 48. tednu^f						
celotna populacija	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 kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
- ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
- ^c klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v v 48. tednu
- ^d endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^e $p < 0,001$
- ^f bolnike, ki so ustrezali kriterijem za nezadosten odziv v 12. tednu, so v 48. tednu šteli med neodzivne bolnike ne glede na študijsko skupino

Preglednica 9: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu						
celotna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odziv^e v 48. tednu^l						
celotna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopska remisija^f v 48. tednu						
celotna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Klinična remisija^g v 48. tednu						
celotna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinična remisija brez kortikosteroidov^h v 48. tednu^l						
celotna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Dolgotrajna klinična remisijaⁱ v 48. tednu						
celotna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 remisija^j v 48. tednu						
celotna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne

^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj

^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2

^f endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2

^g klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^h klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v 48. tednu

ⁱ dolgotrajna klinična remisija je bila opredeljena z oceno < 150 pri $\geq 80\%$ vseh študijskih obiskov med 12. in 48. tednom (pri najmanj 8 od 10 obiskov), kar mora vključevati obisk v 48. tednu

^j PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

^k $p < 0,05$

^l odzive v 48. tednu so ocenjevali ne glede na dosežen klinični odziv v 12. tednu

Preglednica 10: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3

	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu			
celotna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odziv^g v 48. tednu			
celotna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h v 48. tednu			
celotna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Klinična remisijaⁱ v 48. tednu			
celotna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
 - ^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj
 - ^e še 14 bolnikov v skupini z ustekinumabom, 21 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne in 17 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
 - ^f vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
 - ^g endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
 - ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
 - ⁱ klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

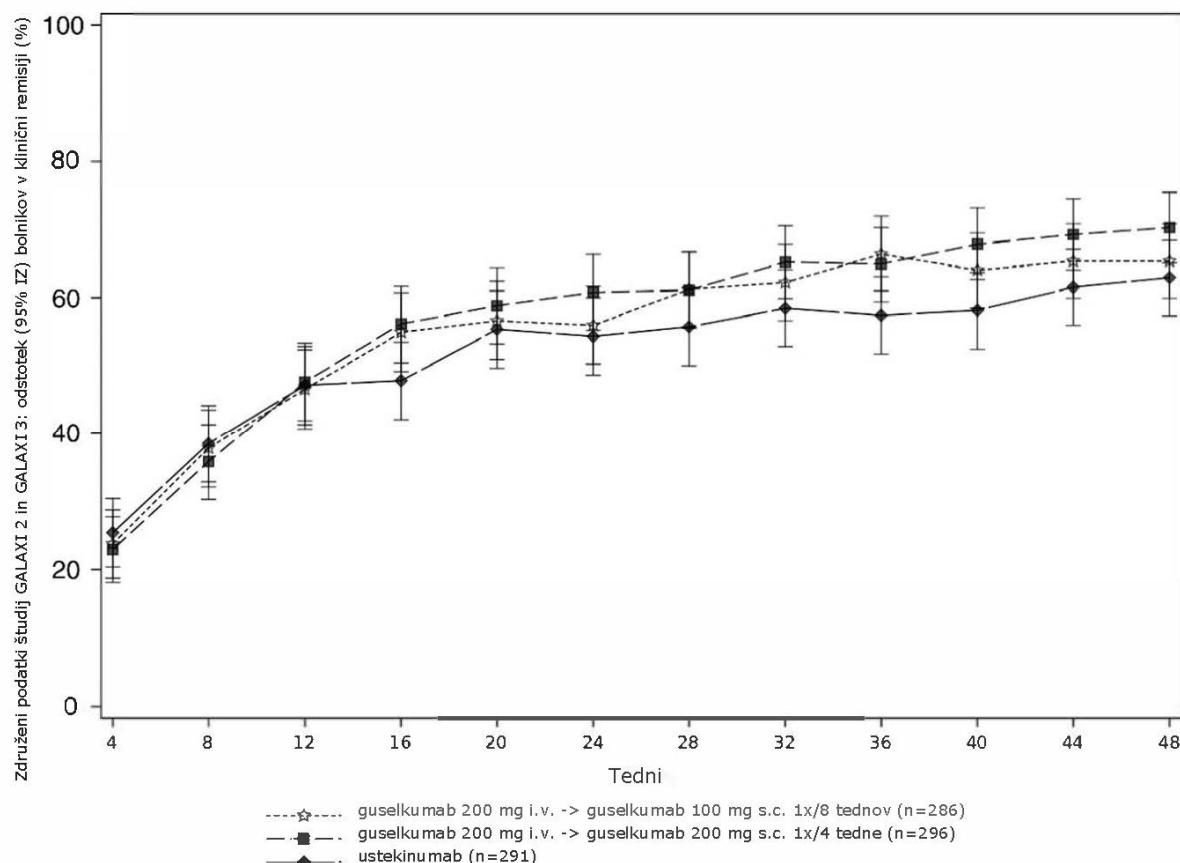
V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase in telesne mase.

V analizi podskupin po združenih podatkih študij GALAXI faze III so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od vzdrževalnega režima z guselkumabom v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od režima z guselkumabom 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 5 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja guselkumaba opazili klinično pomembne razlike pri naslednjih ciljih opazovanja: pri klinični remisiji v 48. tednu (54,1% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 71,0% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne), pri endoskopskem odzivu v 48. tednu (36,5% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi s 50,5% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne) in pri PRO-2 remisiji v 48. tednu (51,8% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 61,7% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne).

Časovni potek doseganja klinične remisije

Ocene CDAI so zabeležili pri vsakem obisku v študiji. Na sliki 3 so prikazani deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji v času do 48. tedna.

Slika 3: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 48. tedna po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3



Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v primerjavi z izhodiščno oceno. Izboljšanja so se v obeh študijah ohranila vse do 48. tedna.

Študija GRAVITI

V študiji faze III GRAVITI je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z oceno CDAI ≥ 220 in ≤ 450 , z oceno izraženosti Crohnove bolezni (SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma) ter s povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) ≥ 4 ali povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) ≥ 2 .

V študiji GRAVITI so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejetje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, na prejetje guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejetje placeba. Vsi bolniki iz skupine s placebom, ki so ustrezali kriterijem za reševanje, so prejeli induksijsko subkutano odmerjanje guselkumaba 400 mg v tednih 16, 20 in 24 in nato 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov.

V študiji so opazovali skupno 347 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 36 let (od 18 do 83 let), 58,5% bolnikov je bilo moškega spola in 66% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,9% kot pripadnikov azijske rase, 2,6% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GRAVITI se je 46,4% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom, 46,4% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 7,2% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 29,7% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 28,5% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v 12. tednu so prikazani v preglednici 11.

Preglednica 11: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študiji GRAVITI

	placebo	guselkumab 400 mg s subkutano injekcijo ^a
Enakovredno primarni cilji opazovanja		
Klinična remisija^b v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odziv^f v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti		
Klinični odziv^g v 12. tednu		
celotna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 remisija^h v 12. tednu		
celotna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a guselkumab 400 mg subkutano v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^c p < 0,001

^d še 8 bolnikov v skupini s placebom in 17 bolnikov v skupini z guselkumabom 400 mg subkutano je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni

^f endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50-odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne

^g klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje ocene CDAI za ≥ 100 točk od izhodiščne ali ocena CDAI < 150

^h PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

Klinično remisijo v 24. tednu je dosegel statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine, v kateri so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z deležem takih bolnikov iz skupine s placebom (60,9% oziroma 58,3% v primerjavi z 21,4%, obe vrednosti p sta bili < 0,001). Klinično remisijo v 48. tednu je doseglo 60% oziroma 66,1% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili < 0,001).

Endoskopski odziv v 48. tednu je doseglo 44,3% oziroma 51,3% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili $< 0,001$).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V študiji GRAVITI so opazili klinično pomembna izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v 12. tednu in 14. tednu v primerjavi z ocenami pri uporabi placeba.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z guselkumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratni 100 mg subkutani injekciji je guselkumab pri zdravih preiskovancih dosegel povprečno najvišjo serumsko koncentracijo (C_{max}) 8,09 $\mu\text{g/ml}$ (s standardno deviacijo $\pm 3,68 \mu\text{g/ml}$) približno 5,5 dni po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost guselkumaba po enkratni 100-miligramski subkutani injekciji je bila pri zdravih preiskovancih ocenjena na približno 49%.

Pri bolnikih s psoriazo s plaki je po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov guselkumab dosegel serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja do konca 20. tedna. V dveh študijah faze III pri bolnikih s psoriazo s plaki sta bili povprečni najnižji serumski koncentraciji guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja 1,15 $\mu\text{g/ml}$ s standardno deviacijo $\pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ oziroma 1,23 $\mu\text{g/ml}$ s standardno deviacijo $\pm 0,84 \mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je bila farmakokinetika guselkumaba podobna kot pri bolnikih s psoriazo. Tudi pri teh bolnikih je bila po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov povprečna najnižja serumsko koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba na vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumsko koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila farmakokinetika guselkumaba približno enaka kot pri tistih s Crohnovo boleznijo. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem intravenskem režimu odmerjanja 200 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 68,27 $\mu\text{g/ml}$, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 70,5 $\mu\text{g/ml}$.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem subkutanem indukcijskem režimu odmerjanja 400 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 ocenjena povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 28,8 $\mu\text{g/ml}$, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 27,7 $\mu\text{g/ml}$. Po priporočenem indukcijskem režimu odmerjanja je bila celotna sistemska izpostavljenost (AUC) po subkutanem odmerjanju približno enaka kot po intravenskem odmerjanju.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih z ulceroznim kolitisom povprečna najnižja serumsko koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,4 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 10,7 $\mu\text{g/ml}$.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo povprečna najnižja serumsko koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 10,1 $\mu\text{g/ml}$.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku je bil pri zdravih preiskovancih povprečni volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) v študijah od približno 7 do 10 l.

Biotransformacija

Natančna pot presnove guselkumaba ni bila opisana. Glede na to, da je guselkumab človeško monoklonsko protitelo, je mogoče pričakovati, da se razgradi na manjše peptide in aminokisline preko kataboličnih procesov tako kot endogena protitelesa IgG.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku je pri zdravih preiskovancih povprečni sistemski očistek (CL) v študijah znašal od 0,288 do 0,479 l/dan. Povprečni razpolovni čas ($T_{1/2}$) guselkumaba v študijah je bil pri zdravih preiskovancih približno 17 dni, pri bolnikih s psoriazo s plaki približno 15 do 18 dni in pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo približno 17 dni.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike so pokazali, da sočasna uporaba NSAID, AZA, 6-MP, peroralnih kortikosteroidov in csDMARD, kot je MTX, ne vpliva na očistek guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni subkutani injekciji odmerkov od 10 mg do 300 mg se je pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s psoriazo s plaki sistemska izpostavljenost guselkumabu (C_{max} in AUC) povečevala približno sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so bile po intravenskem odmerjanju koncentracije guselkumaba v serumu približno sorazmerne z odmerkom.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike guselkumaba pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo niso ocenjevali.

Starejši

Pri starejših bolnikih niso opravili posebnih študij. Med 1384 bolniki s psoriazo s plaki, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo 70 bolnikov starih 65 let ali več, vključno s 4 bolniki, ki so bili stari 75 let ali več. Med 746 bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so bili izpostavljeni guselkumabu v kliničnih študijah faze III, je bilo skupno 38 bolnikov starih 65 let ali več, pri tem pa noben od bolnikov ni bil star 75 let ali več. Med 859 bolniki z ulceroznim kolitisom, ki so bili v kliničnih študijah faze II/III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 52 bolnikov starih 65 let ali več, 9 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Med 1009 bolniki s Crohnovo boleznijo, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 39 bolnikov starih 65 let ali več, 5 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo s plaki, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so pokazali, da pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo očitnih sprememb ocene navideznega očistka (CL/F) v primerjavi z bolniki, ki so bili mlajši od 65 let, kar nakazuje, da prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Za ugotavljanje vpliva okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko guselkumaba, niso opravili posebnih študij. Pričakovati je, da izločanje nespremenjenega guselkumaba, monoklonskega protitelesa IgG, skozi ledvice poteka v majhnem obsegu in je manj pomembno. Podobno tudi okvara jeter predvidoma

ne vpliva na izločanje guselkumaba iz telesa, ker se monoklonska protitelesa IgG izločajo predvsem z znotrajceličnim katabolizmom. Po podatkih analize populacijske farmakokinetike očistek kreatinina in jetrna funkcija ne vplivata pomembno na očistek guselkumaba.

Telesna masa

Očistek in volumen porazdelitve guselkumaba se povečujeta z večanjem telesne mase, vendar podatki iz kliničnih študij kažejo, da prilagajanje odmerjanja na telesno maso ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in na prenatalni in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah cinomolgus so živali dobro prenašale intravensko ali subkutano dani guselkumab. Enkrat tedenski subkutani odmerki 50 mg/kg so pri opicah povzročili izpostavljenost zdravilu (AUC), ki je bila 23-krat tolikšna kot največja klinična izpostavljenost po prejemu 200 mg intravensko. Poleg tega pri izvajanju študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in v usmerjeni farmakološki študiji kardiovaskularne varnosti pri opicah cinomolgus niso opazili neželenih imunotoksičnih učinkov ali neželenih farmakoloških učinkov na varnost kardiovaskularnega sistema.

Pri histopatoloških preiskavah na živalih, ki so jim zdravilo dajali do največ 24 tednov, ali po 12-tedenskem obdobju premora, v katerem so še vedno lahko zaznali koncentracijo učinkovine v serumu, niso opazili nobenih prekancerogenih sprememb.

Študij mutagenosti ali kancerogenosti z guselkumabom niso izvajali.

V mleku opic cinomolgus 28 dni po porodu niso zaznali prisotnosti guselkumaba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2 ml raztopine v napolnjeni stekleni injekcijski brizgi z brombutilnim gumijastim zamaškom, s pritrjeno iglo in ščitnikom igle, ki je vstavljen v avtomatsko varovalo.

Zdravilo Tremfya je na voljo v pakiranjih z eno napolnjeno injekcijsko brizgo ali v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi (2 pakiranj po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2 ml raztopine v napolnjeni stekleni brizgi z brombutilnim gumijastim zamaškom, vstavljeni v napolnjen injekcijski peresnik z avtomatskim varovalom igle.

Zdravilo Tremfya je na voljo v pakiranju, ki vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 2 napolnjena injekcijska peresnika (2 pakiranj po 1 injekcijski peresnik).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko vzamete napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik iz hladilnika, ju pustite v škatli in pred injiciranjem zdravila Tremfya počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Napolnjene injekcijske brizge oziroma napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete stresati.

Pred uporabo je priporočljivo, da napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma napolnjen injekcijski peresnik vizualno pregledate. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih belih ali prozornih delcev. Zdravila Tremfya ne smete uporabljati, če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje večje delce.

Vsakemu pakiranju so priložena "Navodila za injiciranje" s podrobnim opisom priprave in dajanja zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/17/1234/006 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/17/1234/007 2 napolnjeni injekcijski brizgi

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/17/1234/008 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/17/1234/009 2 napolnjena injekcijska peresnika

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg guselkumaba v 20 ml raztopine (10 mg/ml). Po razredčevanju je v enem mililitru 0,8 mg guselkumaba.

Guselkumab je povsem humano monoklonsko protitelo G1 lambda (IgG1 λ), izdelano na ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 10 mg polisorbata 80 (E433) v eni viali, kar je enako 0,5 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlorumena s ciljno pH 5,8 in osmolarnostjo približno 302,7 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano.

Guselkumab 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje se sme uporabljati samo za induksijsko odmerjanje.

Odmerjanje

Ulcerozni kolitis

Priporoča se eden od naslednjih dveh induksijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8.

ali

- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, pride v poštev drugačna možnost odmerjanja, in sicer vzdrževalni odmerek 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje in 200 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporoča se eden od naslednjih dveh indukcijskih režimov odmerjanja:

- 200 mg z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8.
- ali
- 400 mg s subkutano injekcijo (kar bolnik prejme z dvema zaporednima injekcijama po 200 mg) v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Po zaključenem indukcijskem režimu odmerjanja je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 16. tednu in ga nato prejema na vsakih 8 tednov. Za bolnike, ki jim indukcijsko zdravljenje po klinični oceni ni prineslo zadostnih terapevtskih koristi, je treba razmisliti o vzdrževalnem režimu odmerjanja 200 mg s subkutano injekcijo, ki ga začne bolnik prejemati v 12. tednu in ga nato prejema na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). Za odmerek 100 mg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z guselkumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z guselkumabom, bo morda treba zmanjšati ali prekiniti odmerjanje kortikosteroida v skladu z ustaljeno klinično prakso.

Pri bolnikih, pri katerih po 24 tednih zdravljenja ne pride do opazne terapevtske koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Izpuščeni odmerek

V primeru izpuščenega odmerka mora bolnik prejeti ustrezen odmerek čimprej, nato pa nadaljevati z odmerjanjem po običajnem razporedu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Podatki o uporabi zdravila pri starejših (starih 65 let ali več) so omejeni, še manj je na voljo podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih, starih 75 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic ali jeter

Zdravila Tremfya pri teh dveh skupinah bolnikov niso preučevali. Pri okvari ledvic ali jeter načeloma ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko monoklonskih protiteles, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Za več podatkov o izločanju guselkumaba glejte poglavje 5.2.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tremfya pri otrocih in mladostnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno samo za intravensko uporabo. Infundirati ga je treba najmanj eno uro. Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Za navodila glede razredčevanja zdravila pred odmerjanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Guselkumab lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Bolnikom s katero koli klinično pomembno aktivno okužbo se zdravljenja ne sme uvesti, dokler okužba ne izzveni oziroma ni ustrezno zdravljena.

Bolnikom, zdravljenih z guselkumabom, je treba naročiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo znake ali simptome klinično pomembne kronične ali akutne okužbe. Če se pri bolniku pojavijo klinično pomembne ali resne okužbe ali če se ne odzove na običajno zdravljenje, je treba bolnika skrbno spremljati in prekiniti zdravljenje, dokler okužba ne izzveni.

Ugotavljanje prisotnosti tuberkuloze pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze. Bolnike, ki prejema guselkumab, je treba med in po zaključku zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze. Pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, ki nimajo dokumentiranega ustreznega poteka zdravljenja, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o zdravljenju tuberkuloze.

Preobčutljivost

Po prihodu zdravila na trg so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je do resne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo in dispnejo prišlo več dni po zdravljenju z guselkumabom. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z guselkumabom prekiniti in bolniku uvesti ustrezno zdravljenje.

Zvišanje koncentracij jetrnih aminotransferaz

V kliničnih študijah s psoriatičnim artritisom so pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, opazili večjo incidenco zvišanja koncentracij jetrnih encimov kot pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom na vsakih 8 tednov ali s placebom (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju guselkumaba na vsake 4 tedne za psoriatični artritis je priporočljiva ocena jetrnih encimov ob začetku zdravljenja in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika. V primeru zvišanja koncentracij alanin aminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] in suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena.

Cepjenja

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati možnost, da bolnik opravi vsa potrebna cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami. Bolniki, ki prejema guselkumab, ne smejo sočasno prejeti živih cepiv. O odzivu na živa oziroma inaktivirana cepiva ni podatkov.

Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje odložiti za najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku in ga nato ponovno uvesti najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo upoštevati dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju, katere najdejo v povzetku glavnih značilnosti zdravila posameznega cepiva.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 10 mg polisorbata 80 (E433) v eni viali, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s substrati citokroma P450 (CYP450)

V študiji faze I pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki, zdravljenih z guselkumabom, spremembe v sistemski izpostavljenosti (C_{max} in AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu in kofeinu po enkratnem odmerku guselkumaba niso bile klinično pomembne, kar pomeni, da interakcije med guselkumabom in različnimi substrati CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP1A2) niso verjetne. Pri sočasnem odmerjanju guselkumaba in substratov CYP450 odmerka ni treba prilagajati.

Sočasno imunosupresivno zdravljenje ali fototerapija

V študijah psoriaze varnosti in učinkovitosti guselkumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, niso ocenili. V študijah psoriatičnega artritisa ni kazalo, da bi sočasna uporaba metotreksata (MTX) vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

V študijah ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni ni kazalo, da bi sočasna uporaba imunomodulatorjev (npr. azatioprina [AZA] ali 6-merkaptopurina [6-MP]) ali kortikosteroidov vplivala na varnost ali učinkovitost guselkumaba.

4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 12 tednov po njem uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Nosečnost

Podatki o uporabi guselkumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Tremfya bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se guselkumab izloča v materino mleko pri človeku. Znano je, da se IgG pri človeku izločajo v materino mleko v prvih dneh po rojstvu in se kmalu zatem znižajo na majhne koncentracije, zato tveganja za dojenega otroka v tem obdobju ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali je potrebno prenehati z dojenjem ali pa se odreči zdravljenju z zdravilom Tremfya, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Za podatke o izločanju guselkumaba v mleko pri živalih (opicah cinomolgus) glejte poglavje 5.3.

Plodnost

Vpliva guselkumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tremfya nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek so bile okužbe dihal (približno 8% bolnikov v študijah z ulceroznim kolitisom, 11% bolnikov v študijah s Crohnovo boleznijo in 15% bolnikov v kliničnih študijah s psoriazo in psoriatičnim artritisom).

Celokupni varnostni profil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tremfya, je podoben pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo.

Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 1 so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij s psoriazo, psoriatičnim artritisom in ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo ter neželeni učinki, o katerih so poročali na osnovi izkušenj uporabe zdravila po prihodu na trg. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe dihal
	občasni	okužbe z virusom Herpes simplex

	občasni	glivične okužbe kože (dermatofitije)
	občasni	gastroenteritis
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost
	redki	anafilaksa
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcije na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaz
	občasni	zmanjšano število nevtrofilcev

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane koncentracije aminotransferaz

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalne izvide testov jetrne funkcije, hipertransaminazemijo) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (8,6% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsake 4 tedne in 8,3% v skupini z odmerjanjem 100 mg subkutano na vsakih 8 tednov) kot v skupini bolnikov s placebom (4,6%). V poteku enega leta so o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (opisano zgoraj) kot o neželenem učinku poročali pri 12,9% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsake 4 tedne in pri 11,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem na vsakih 8 tednov.

Na osnovi laboratorijskih preiskav je večina zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) dosegala največ 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN). Zvišanja koncentracij aminotransferaz od > 3 do $\leq 5 \times$ ZMN oziroma $> 5 \times$ ZMN niso bila pogosta, je pa do njih prišlo pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsake 4 tedne, kot pa v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov (Preglednica 2). Podoben vzorec pogostnosti glede na izraženost in po študijskih skupinah so opazili do konca 2-letne klinične študije psoriatičnega artritisa faze III.

Preglednica 2: Delež bolnikov z zvišanjem koncentracije aminotransferaz po izhodišču v dveh študijah psoriatičnega artritisa faze III

	do konca 24. tedna ^a			do konca 1. leta ^b	
	placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c	guselkumab 100 mg vsakih 8 tednov N=373 ^c	guselkumab 100 mg vsake 4 tedne N=371 ^c
ALT					
>1 do $\leq 3 \times$ ZMN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do $\leq 5 \times$ ZMN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$>5 \times$ ZMN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 do $\leq 3 \times$ ZMN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do $\leq 5 \times$ ZMN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
$>5 \times$ ZMN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

-
- ^a obdobje s placebom nadzorovanega zdravljenja
- ^b pri tem niso vključeni bolniki, ki so bili ob izhodišču randomizirani na prejetje placeba in so nato prešli na prejetje guselkumaba
- ^c število bolnikov, ki so v danem obdobju opravili najmanj eno preiskavo po izhodiščni za posamezen laboratorijski test

V kliničnih študijah psoriaze je bila v obdobju enega leta pogostnost zvišanj koncentracij aminotransferaz (ALT in AST) v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov, podobna kot v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab na vsakih 8 tednov v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa. Tekom 5 let zdravljenja se incidenca zvišanja koncentracij aminotransferaz ni povečevala z vsakim letom zdravljenja z guselkumabom. Večina zvišanj koncentracij aminotransferaz je bila $\leq 3 \times \text{ZMN}$.

Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v induksijskem obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (tedni 0-12) o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli guselkumab (1,7% bolnikov) kot v skupini bolnikov s placebom (0,6% bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah aminotransferaz (kar vključuje zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje aminotransferaz, nenormalno jetrno funkcijo in zvišanje testov jetrne funkcije) kot o neželenih učinkih poročali pri 3,4% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 4,1% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 2,4% bolnikov v skupini s placebom.

Na osnovi laboratorijskih preiskav so bila zvišanja koncentracij ALT oziroma AST v združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III manj pogosta kot v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III. Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja (v 12. tednu) pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, poročali o zvišanju aminotransferaz na $\geq 3 \times \text{ZMN}$, in sicer o zvišanju ALT (pri $< 1\%$ bolnikov) in zvišanju AST (pri $< 1\%$ bolnikov). Po združenih podatkih kliničnih študij Crohnove bolezni faze II in faze III so v obdobju poročanja približno eno leto o zvišanih koncentracijah ALT in/ali AST na $\geq 3 \times \text{ZMN}$ poročali pri 2,7% bolnikov v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne in pri 2,6% bolnikov v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov v primerjavi z 1,9% bolnikov v skupini s placebom. Zvišanja koncentracij aminotransferaz so bila v večini primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Zmanjšano število nevtrofilcev

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III so v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja o zmanjšanem številu nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pogosteje v skupini bolnikov, ki so prejeli guselkumab, (0,9%) kot v skupini bolnikov s placebom (0%). V poteku enega leta so o zmanjšanju števila nevtrofilcev kot o neželenem učinku poročali pri 0,9% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. V večini primerov je bilo zmanjšanje števila nevtrofilcev blago in prehodno, ni bilo povezano z okužbo in zaradi njega ni bilo treba prekinjati zdravljenja.

Gastroenteritis

V dveh kliničnih študijah psoriaze faze III se je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja gastroenteritis pojavljal pogosteje v skupini, ki je prejela guselkumab (1,1%) kot v skupini s placebom (0,7%). Do konca 264. tedna je 5,8% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom, poročalo o gastroenteritisu. Gastroenteritisi niso bili resni in zaradi njih do konca 264. tedna ni bilo treba prekinjati zdravljenja z guselkumabom. Pogostnost pojavljanja gastroenteritisa v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja je bila podobna kot v kliničnih študijah psoriaze.

Reakcije na mestu injiciranja

V dveh kliničnih študijah psoriaze faze III so se do 48. tedna pri 0,7% injiciranj guselkumaba in 0,3% injiciranj placeba pojavile reakcije na mestu injiciranja. Do konca 264. tedna je bilo z reakcijo na mestu injiciranja povezanih 0,4% injiciranj guselkumaba. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage do zmerno, nobena ni bila resna, zaradi ene pa je bilo treba prekiniti zdravljenje z guselkumabom.

V dveh kliničnih študijah psoriatičnega artritisa faze III je do konca 24. tedna le malo bolnikov poročalo o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja, pri čemer je bilo število teh bolnikov v skupinah z guselkumabom nekoliko večje kot v skupini s placebom: 5 bolnikov (1,3%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov, 4 bolniki (1,1%) v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne in 1 bolnik (0,3%) v skupini s placebom. V kliničnih študijah psoriatičnega artritisa je v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja en bolnik prekinil zdravljenje z guselkumabom zaradi reakcije na mestu injiciranja. V poteku enega leta je bil delež bolnikov, ki so poročali o 1 ali več reakcijah na mestu injiciranja v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsakih 8 tednov 1,6% in 2,4% v skupini z odmerjanjem guselkumaba na vsake 4 tedne. Skupno je bila pogostnost injekcij z reakcijami na mestu injiciranja v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa v obdobju s placebom nadzorovanega zdravljenja podobna kot v kliničnih študijah psoriaze.

V klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III je do konca 44. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7,9% bolnikov (2,5% injiciranj) v skupini z odmerjanjem 200 mg guselkumaba subkutano na vsake 4 tedne (v klinični študiji vzdrževalnega zdravljenja ulceroznega kolitisa faze III so 200 mg guselkumaba 200 mg dajali v dveh 100 mg injekcijah), v skupini z odmerjanjem 100 mg guselkumaba subkutano na vsakih 8 tednov pa niso poročali o nobeni reakciji na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

V kliničnih študijah Crohnove bolezni faze II in faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 4,1% bolnikov (0,8% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 1,4% bolnikov (0,6% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 200 mg intravensko kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile na splošno blage, nobena ni bila resna.

V klinični študiji Crohnove bolezni faze III je do konca 48. tedna o eni ali več reakcijah na mestu injiciranja guselkumaba poročalo 7% bolnikov (1,3% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 200 mg subkutano vsake 4 tedne, ter 4,3% bolnikov (0,7% injiciranj) v skupini, v kateri so najprej prejeli guselkumab 400 mg subkutano kot indukcijsko zdravljenje in nato 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage, nobena ni bila resna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba so ocenjevali z občutljivo imunsko metodo s toleranco na zdravilo.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III pri bolnikih s psoriaro in psoriatičnim artritisom je v 52 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri 5% (n=145) bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 8% (n=12) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,4% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize združenih podatkov študije faze III pri bolnikih s psoriaro je v 264 tednih zdravljenja prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 15% bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 5% imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,76% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli intravensko indukcijsko in nato subkutani vzdrževalni režim

odmerjanja, pri približno 12% bolnikov (n=58), zdravljenih z guselkumabom do 56 tednov, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 16% (n=9) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 2% vseh bolnikov, ki so prejeli guselkumab. Po rezultatih analize podatkov študije faze III do 24. tedna je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% (n=24) bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Po rezultatih analize združenih podatkov študij faze II in faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli intravensko indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 5% bolnikov (n=30), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 7% (n=2) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 0,3% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom.

Po rezultatih analize študije faze III do 48. tedna je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so najprej prejeli subkutano indukcijo in nato subkutani vzdrževalni režim odmerjanja, prišlo do nastanka protiteles proti zdravilu pri približno 9% bolnikov (n=24), zdravljenih z guselkumabom. Med bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu, jih je približno 13% (n=3) imelo protitelesa, ki so bila opredeljena kot nevtralizacijska, kar ustreza 1% vseh bolnikov, zdravljenih z guselkumabom. Protitelesa proti zdravilu niso bila povezana z zmanjšano učinkovitostjo ali z razvojem reakcij na mestu injiciranja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnikom so v kliničnih študijah pri enem obisku za odmerjanje dajali intravenske odmerke guselkumaba do 1200 mg in subkutane odmerke do 400 mg brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov ter mu takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC16.

Mehanizem delovanja

Guselkumab je humano monoklonsko protitelo vrste IgG1 λ , ki se z antigenskim vezavnim mestom z visoko specifičnostjo in afiniteto selektivno veže na protein interlevkin 23 (IL-23). IL-23 je citokin, ki sodeluje pri vnetnih in imunskih odzivih. Z blokado vezave IL-23 na njegov receptor guselkumab zavre od IL-23 odvisno celično signaliziranje in sproščanje provnetnih citokinov.

Pri bolnikih s psoriazo s plaki je koncentracija IL-23 v koži povečana. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana v tkivu debelega črevesa. V modelih *in vitro* se je pokazalo, da guselkumab zavira biološko aktivnost IL-23, tako da zavira

njegovo interakcijo z receptorji za IL-23 na celični površini, ovira signaliziranje, ki ga posreduje IL-23, aktivacijo in kaskadno pot nastajanja citokinov. Klinični učinki guselkumaba pri psoriazi s plaki, psoriatičnem artritisu, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni so posledica zaviranja signalnih poti, v katere je vpleten citokin IL-23.

Pokazalo se je, da so mieloične celice, ki izražajo receptorje Fc gama 1, (celice CD64) poglavitni vir IL-23 v vnetih tkivih pri psoriazi, ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Guselkumab je *in vitro* dokazal zaviranje IL-23 in vezavo na celice CD64. Ti rezultati kažejo, da guselkumab lahko nevtralizira delovanje IL-23 pri izvoru vnetja v celici.

Farmakodinamični učinki

V študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom zmanjšalo izražanje genov, ki omogočajo procesne poti v povezavi z IL-23 in limfociti Th17, in spremenilo profil izražanja genov, povezanih s psoriazo, kar so ugotavljali z analizo mRNK, pridobljeno z biopsijo kožnih lezij pri bolnikih s psoriazo s plaki v 12. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. V isti študiji faze I je zdravljenje z guselkumabom omogočilo izboljšanje histoloških meril za psoriazo, ki so jih ocenjevali v 12. tednu in so vključevala zmanjšanje debeline epidermisa in gostote limfocitov T. Poleg tega so v študijah faze II in faze III s psoriazo s plaki pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, opazili manjše koncentracije IL-17A, IL-17F in IL-22 v serumu kot pri bolnikih s placebom. Ti rezultati se ujemajo s kliničnimi koristmi, ki jih opažajo pri zdravljenju psoriaze s plaki z guselkumabom.

V študijah faze III so imeli bolniki s psoriatičnim artritisom ob izhodišču zvišane serumske koncentracije proteinov akutne faze: C-reaktivnega proteina, serumskega amiloida A in IL-6 ter Th17 efektorskih citokinov IL-17A, IL-17F in IL-22. Guselkumab je koncentracije teh proteinov znižal v 4 tednih od začetka zdravljenja. Do konca 24. tedna je guselkumab še dodatno znižal koncentracije teh proteinov v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, pa tudi v primerjavi z uporabo placeba.

Zdravljenje z guselkumabom je pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna znižalo koncentracije označevalcev vnetja, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, znižane koncentracije pa so se ohranjale skozi eno leto vzdrževalnega zdravljenja. Koncentracije proteinov IL-17A, IL-22 in IFN γ v serumu so se znižale že v 4. tednu in so se še naprej zniževale v času indukcijskega zdravljenja do konca 12. tedna. Guselkumab je znižal tudi koncentracije RNK, povezanih z IL-17A, IL-22 in IFN γ , v biopsijskih vzorcih sluznice debelega črevesa ob koncu 12. tedna.

Klinična učinkovitost in varnost

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh multicentričnih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III (študija intravenskega indukcijskega zdravljenja QUASAR, študija vzdrževalnega zdravljenja QUASAR in študija subkutanega indukcijskega zdravljenja ASTRO) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP), bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) in/ali katerega od modulatorjev receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1PRM - sphingosine-1-phosphate receptor modulators), kar velja samo za študijo ASTRO. Dodatno so učinkovitost in varnost guselkumaba ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze Ib, ki je bila namenjena določanju ustreznega indukcijskega odmerjanja (študija indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR), v katero so vključili podobno populacijo bolnikov z ulceroznim kolitisom kot v študijo indukcijskega zdravljenja faze III.

Aktivnost bolezni so ocenjevali po modificirani lestvici Mayo (modified Mayo score, mMS), ki je trikomponentna ocena (0-9) in predstavlja vsoto naslednjih treh podocen (od 0 do 3 točke za vsako podoceno): frekvenca odvajanja blata (stool frequency subscore, SFS), krvavitev iz danke (rectal bleeding subscore, RBS) in centralno pregledan izvid endoskopije (endoscopic subscore, ES). Zmerno do močno aktiven ulcerozni kolitis je bil opredeljen z oceno mMS od 5 do 9, podoceno krvavitve iz

danke (RBS) ≥ 1 in endoskopsko podoceno (ES) 2 (ta je opredeljena kot izrazit eritem, odsotnost žilnega vzorca, povečana ranljivost sluznice in/ali erozije) ali podoceno ES 3 (ta je opredeljena kot spontane krvavitve in ulceracije).

Študija indukcijskega zdravljenja (induction study): QUASAR IS

V študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR IS so bolnike randomizirali v razmerju 3:2 na prejetje bodisi guselkumaba 200 mg ali placeba z intravensko infuzijo v tednu 0, tednu 4 in tednu 8. Skupno so ocenjevali 701 bolnika. Ob izhodišču je bila mediana ocena mMS 7, pri čemer je imelo 35,5% bolnikov izhodiščno oceno mMS od 5 do 6, 64,5% bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno mMS od 7 do 9. 67,9% bolnikov je imelo izhodiščno podoceno ES 3. Mediana starost bolnikov je bila 39 let (od 18 do 79 let); 43,1% jih je bilo ženskega spola in 72,5% je bilo belcev, 21,4% pripadnikov azijske rase in 1% pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, metotreksata (MTX), 6-merkaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) in/ali peroralnih kortikosteroidov. Ob izhodišču je 72,5% bolnikov prejelo aminosalicilate, 20,8% jih je prejelo imunomodulatorje (MTX, 6-MP ali AZA), 43,1% bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Sočasno odmerjanje bioloških zdravil ali zaviralcev JAK ni bilo dovoljeno.

Skupno 49,1% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK, od teh se jih je 87,5% neuspešno zdravilo z zaviralcem TNF, 54,1% z vedolizumabom in 18% z zaviralcem JAK. 47,4% teh bolnikov je neuspešno poskusilo z dvema ali večimi od navedenih zdravil. Skupno 48,4% bolnikov predhodno še ni prejelo bioloških zdravil ali zaviralcev JAK, 2,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo ali katerega od zaviralcev JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 3).

V 12. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine z guselkumabom kot iz skupine s placebom.

Preglednica 3: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR IS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 200 mg intravenska indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (95% IZ)
Klinična remisija^b			
celotna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Simptomatska remisija^f			
celotna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)

Endoskopska zazdravitev^g			
celotna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Klinični odziv^h			
celotna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histološko endoskopska zacelitev sluzniceⁱ			
celotna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Odziv glede utrujenosti^j			
celotna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^k			
celotna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

- ^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8
- ^b podocena frekvenca odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^c $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi (s prilagajanjem na stratifikacijske dejavnike: status neuspešnega zdravljenja z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK in sočasna uporaba kortikosteroidov ob izhodišču)
- ^d še 7 bolnikov v skupini s placebom in 11 bolnikov v skupini z guselkumabom je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
- ^f podocena frekvenca odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0
- ^g endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^h zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
- ⁱ kombinacija histološke zacelitve sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj
- ^j Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.
- ^k skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170

V študijo QUASAR IS in študijo induksijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR so vključili tudi 48 bolnikov z izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 . Pri bolnikih z izhodiščno oceno mMS 4 je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 12. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom.

Podoceni krvavitve iz danke in frekvenca odvajanja blata

Pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, so opazili zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvenca odvajanja blata že v 2. tednu, zmanjševanje obeh podocen pa se je nadaljevalo vse do 12. tedna.

Študija vzdrževalnega zdravljenja (maintenance study): QUASAR MS

V študiji QUASAR MS so ocenjevali 568 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji induksijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. V študiji QUASAR MS so te bolnike randomizirali na subkutani vzdrževalni režim odmerjanja s prejetjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov, guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne ali placeba 44 tednov.

Primarni cilj opazovanja je bila klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 44. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 44. tednu so med drugim vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinično remisijo brez kortikosteroidov, histološko endoskopsko zacelitev sluznice, odziv glede utrujenosti in remisijo po vprašalniku IBDQ (Preglednica 4).

V 44. tednu je bil v klinični remisiji statistično značilno večji delež bolnikov iz obeh skupin z guselkumabom kot iz skupine s placebom.

Preglednica 4: Delež bolnikov, ki so v 44. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji QUASAR MS

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načini zdravljenja (95% IZ)	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^c					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e

predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Simptomatska remisija^h					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^c	31% (21%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Klinična remisija brez kortikosteroidovⁱ					
celotna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^c	29% (20%, 38%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Endoskopska zazdravitev^j					
celotna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^c	31% (22%, 40%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histološko endoskopska zacelitev sluznice^k					
celotna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^c	30% (21%, 38%) ^c
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)

Klinični odziv^l					
celotna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Ohranjena klinična remisija v 44. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po indukciji					
celotna populacija ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^r	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Endoskopska normalizacija^a					
celotna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Odziv glede utrujenosti^o					
celotna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisija po vprašalniku IBDQ^p					
celotna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)

predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom in/ali zaviralcem JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)
--	------------	------------	------------	----------------	----------------

- ^a guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov po zaključenem indukcijskem režimu
- ^b guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne po zaključenem indukcijskem režimu
- ^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^d bolniki, ki so dosegli klinični odziv 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
- ^e $p < 0,001$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
- ^f še 7 bolnikov v skupini s placebom, 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 100 mg in 6 bolnikov v skupini z guselkumabom 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) in/ali zaviralca Janus kinaz (zaviralec JAK) pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
- ^h podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene ter podocena krvavitve iz danke 0
- ⁱ brez potrebe po zdravljenju s kortikosteroidi najmanj 8 tednov pred 44. tednom in ustrezanje kriterijem za klinično remisijo v 44. tednu
- ^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^k kombinacija histološke zacelitve sluznice [prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kript, odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja] in endoskopska zazdravitev, kot je opredeljena zgoraj
- ^l zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne pred indukcijo za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
- ^m $p < 0,01$ za prilagojeno razliko med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ) po Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi s prilagajanjem na randomizacijske stratifikacijske dejavnike
- ⁿ endoskopska podocena 0
- ^o Utrujenost so ocenjevali s pomočjo skrajšanega vprašalnika PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje za ≥ 7 točk od izhodiščne ocene, kar šteje kot klinično pomembno.
- ^p skupna ocena po vprašalniku za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ≥ 170
- ^q bolniki, ki so dosegli klinično remisijo 12 tednov po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji indukcijskega zdravljenja QUASAR ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR
- ^r še 3 bolniki v skupini s placebom, 3 bolniki v skupini z guselkumabom 100 mg in 3 bolniki v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu ali zaviralcu JAK, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

V študijah QUASAR IS in QUASAR MS sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase, telesne mase in predhodnega zdravljenja z biološkimi zdravili ali zaviralci JAK.

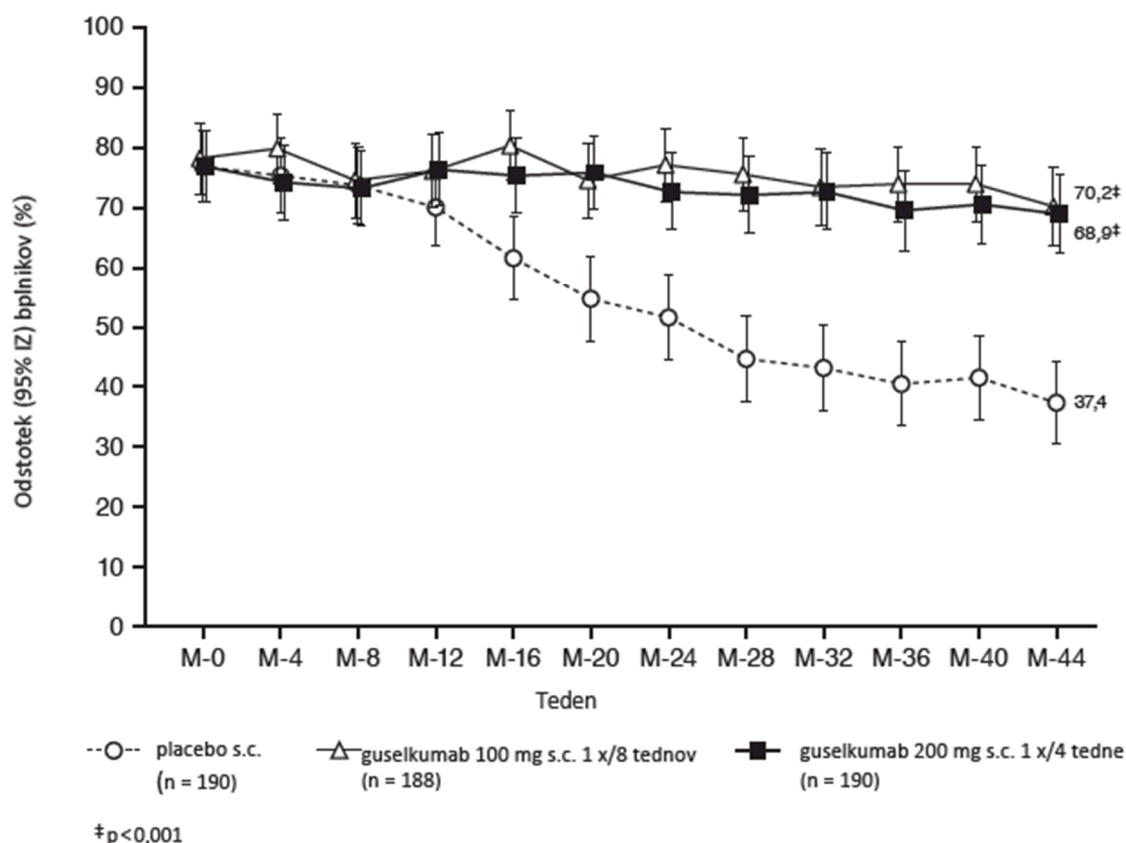
V študiji QUASAR MS so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od prejemanja guselkumaba v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od odmerjanja 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 3 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja opazili klinično pomembne numerične razlike za $> 15\%$ pri naslednjih ciljih opazovanja v 44. tednu: klinična remisija (48% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), ohranjanje klinične remisije (88% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 50% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), klinična remisija brez kortikosteroidov (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 30% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov), endoskopska zazdravitev (52% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi s 35% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov) in histološko endoskopska zacelitev sluznice (46% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne v primerjavi z 29% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov).

V študijo QUASAR MS so vključili 31 bolnikov, ki so imeli izhodiščno oceno mMS 4, vključno z endoskopsko podoceno (ES) 2 ali 3 in podoceno krvavitve iz danke (RBS) ≥ 1 , in so dosegli klinični odziv do 12. tedna po intravenskem odmerjanju guselkumaba bodisi v študiji QUASAR IS ali v študiji indukcijskega zdravljenja z različnimi odmerki QUASAR. Pri teh bolnikih je bila učinkovitost guselkumaba v primerjavi s placebom (glede na doseganje klinične remisije, kliničnega odziva in endoskopske zazdravitve do 44. tedna) podobna kot pri celotni populaciji bolnikov.

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji QUASAR MS sta se simptomatska remisija, opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, in podocena krvavitve iz danke 0 ohranili do 44. tedna v obeh skupinah z guselkumabom, medtem ko so v skupini s placebom opazili poslabšanje navedenih ocen (Slika 1):

Slika 1: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 44. tedna v študiji QUASAR MS



Bolniki z odzivom v 24. tednu po podaljšanem zdravljenju z guselkumabom

Bolniki, ki so prejeli guselkumab in niso dosegli kliničnega odziva v času induksijskega zdravljenja do konca 12. tedna, so prejeli guselkumab 200 mg subkutano v 12., 16. in 20. tednu. V študiji QUASAR IS je 66/120 (55%) bolnikov, ki so prejeli guselkumab, a niso dosegli kliničnega odziva v času induksijskega zdravljenja do konca 12. tedna, doseglo klinični odziv v 24. tednu. Bolniki z odzivom v 24. tednu so vstopili v študijo QUASAR MS in so prejeli guselkumab 200 mg subkutano vsake 4 tedne. Do 44. tedna v študiji QUASAR MS je 83/123 (67%) teh bolnikov ohranilo klinični odziv, 37/123 (30%) pa je doseglo klinično remisijo.

Ponovno doseganje učinkovitosti po izgubi odziva na guselkumab

Devetnajst bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov in so prvokrat izgubili odziv (10%) v času med 8. in 32. tednom v študiji QUASAR MS, je slepo prejelo 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne in 11 od teh bolnikov (58%) je doseglo simptomatski odziv, 5 od teh bolnikov (26%) pa je doseglo simptomatsko remisijo po 12 tednih.

Histološka in endoskopska ocena

Histološka remisija je bila opredeljena s histološko oceno po Geboesu ≤ 2 B.0 (odsotnost nevtrofilcev v sluznici [kar velja tako za lamino proprio kot za epitelij], odsotnost uničenja strukture kript, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva po Geboesovem sistemu razvrščanja). V študiji QUASAR IS je histološko remisijo do 12. tedna doseglo 40% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 19% bolnikov v skupini s placebom. V študiji QUASAR MS je histološko remisijo do 44. tedna doseglo 59% bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, 61% bolnikov, ki so prejeli 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, in 27% bolnikov v skupini s placebom.

Normalizacija endoskopskega izgleda sluznice je bila opredeljena z oceno ES 0. V študiji QUASAR IS je endoskopsko normalizacijo do 12. tedna doseglo 15% bolnikov, ki so prejeli guselkumab, in 5% bolnikov v skupini s placebom.

Kombinirani histološko endoskopski rezultati na sluznici

Kombinacijo simptomatske remisije, endoskopske normalizacije, histološke remisije in koncentracije kalprotektina v blatu ≤ 250 mg/kg je do 44. tedna dosegel velik delež bolnikov, ki so prejeli 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (22% oziroma 28% v primerjavi z 9%).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu študije QUASAR IS so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja in klinično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne ocene, in sicer tako skupna ocena kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni po vprašalniku IBDQ kot vse ocene za posamezna področja po vprašalniku IBDQ (črevesni simptomi vključno z bolečinami v trebuhu in nujnim siljenjem na blato, sistemske funkcije in čustveno ter socialno funkcioniranje). Navedena izboljšanja so se pri bolnikih z guselkumabom v študiji QUASAR MS ohranila do 44. tedna.

Hospitalizacije zaradi ulceroznega kolitisa

Do 12. tedna v študiji QUASAR IS je bil delež bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi ulceroznega kolitisa, manjši v skupini bolnikov z guselkumabom kot v skupini s placebom (1,9%, 8/421 v primerjavi s 5,4%, 15/280).

Študija ASTRO

V študiji ASTRO so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejetje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov; na prejetje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejetje placeba.

V študiji so opazovali skupno 418 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 40 let (od 18 do 80 let); 38,8% bolnikov je bilo ženskega spola in 64,6% je bilo opredeljenih kot belcev, 28,9% kot pripadnikov azijske rase, 3,1% pa kot pripadnikov črne rase.

Vključenim bolnikom je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov, imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, MTX) in/ali peroralnih kortikosteroidov (največ do 20 mg/dan prednizona ali ekvivalenta). Ob izhodišču je 77,3% bolnikov pa prejelo aminosalicilate, 20,1% jih je prejelo imunomodulatorje in 32,8% bolnikov je prejelo kortikosteroide. Sočasno dajanje bioloških zdravil, zaviralcev JAK ali katerega od S1PRM ni bilo dovoljeno. Skupno 40,2% bolnikov se je pred tem neuspešno zdravilo z vsaj enim biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM; 58,1% bolnikov pred tem še ni prejelo bioloških zdravil, zaviralcev JAK oziroma S1PRM, medtem ko jih je 1,7% predhodno že prejelo biološko zdravilo, katerega od zaviralcev JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno.

V študiji ASTRO je bil primarni cilj opazovanja klinična remisija, opredeljena z oceno mMS v 12. tednu. Sekundarni cilji opazovanja v 12. tednu so vključevali simptomatsko remisijo, endoskopsko zazdravitev, klinični odziv, histološko endoskopsko zacelitev sluznice (glejte preglednico 5). Sekundarni cilji opazovanja v 24. tednu so vključevali klinično remisijo in endoskopsko zazdravitev (glejte preglednico 6).

Preglednica 5: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija ^a %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^b
Klinična remisija^c			
celotna populacija	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Simptomatska remisija^d			
celotna populacija	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Endoskopska zazdravitev^h			
celotna populacija	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Klinični odzivⁱ			
celotna populacija	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histološko endoskopska zacelitev sluznice^j			
celotna populacija	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b prilagojena razlikao med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])

^c podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0

^e $p < 0,001$

^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom in 3 bolniki v skupini z guselkumabom so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

- ^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali S1PRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa
- ^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ⁱ zmanjšanje modificirane ocene Mayo od izhodiščne za $\geq 30\%$ in ≥ 2 točki skupaj z bodisi zmanjšanjem podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko od izhodiščne ocene ali z vrednostjo podocene krvavitve iz danke 0 ali 1
- ^j endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice in ocena po Geboesu $\leq 3,1$ (kar pomeni prisotnost nevtrofilne infiltracije v $< 5\%$ kripta, odsotnost uničenja strukture kripta, odsotnost erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

Preglednica 6: Delež bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji ASTRO

Cilj opazovanja	placebo %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 100 mg 1x/8 tednov subkutane injekcije ^a %	guselkumab 400 mg subkutana indukcija→ 200 mg 1x/4 tedne subkutane injekcije ^b %	razlika med načinoma zdravljenja (primerjava s placebom) (95% IZ) ^c	
				guselkumab 100 mg	guselkumab 200 mg
Klinična remisija ^d					
celotna populacija	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Endoskopska zazdravitev ^h					
celotna populacija	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili, zaviralci JAK ali S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

- ^a guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov
- ^b guselkumab 400 mg kot subkutana indukcija v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne
- ^c prilagojena razlika med načinoma zdravljenja in intervali zaupanja izhajajo iz skupne razlike tveganja z uporabo stratumov z utežmi po metodi Mantel-Haenszel in Satojeve cenilke variance. Za stratifikacijo so uporabili naslednje spremenljivke: predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom, zaviralcem JAK in/ali S1PRM (da ali ne) in endoskopsko podoceno po lestvici Mayo ob izhodišču (zmerna [2] ali huda prizadetost [3])
- ^d podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene, podocena krvavitve iz danke 0 in endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice
- ^e $p < 0,001$
- ^f dodatni 4 bolniki v skupini s placebom, 1 bolnik v skupini z guselkumabom 100 mg in 2 bolnika v skupini z guselkumabom 200 mg so bili predhodno že izpostavljeni biološkemu zdravilu, zaviralcu JAK ali S1PRM, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

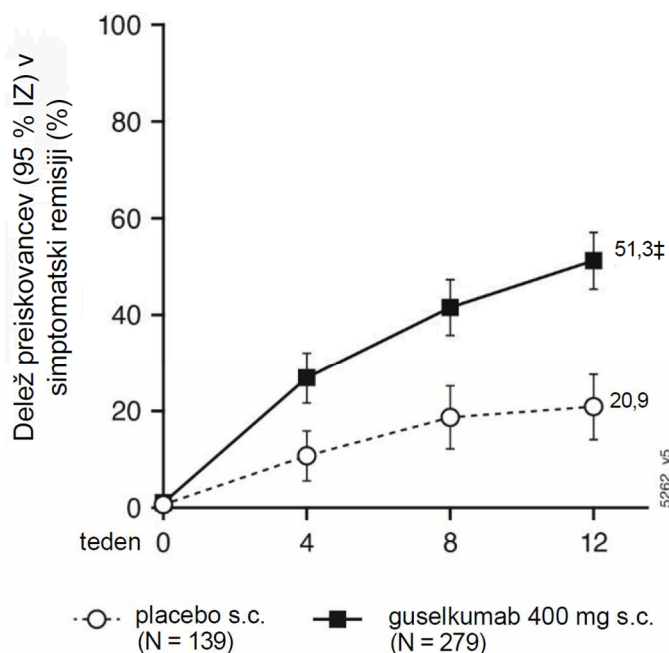
^g vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab), zaviralca JAK in/ali S1PRM pri zdravljenju ulceroznega kolitisa

^h endoskopska podocena 0 ali 1 brez povečane ranljivosti sluznice

Časovni potek doseganja simptomatske remisije

V študiji ASTRO je bila simptomatska remisija opredeljena kot podocena frekvence odvajanja blata 0 ali 1 brez povečanja od izhodiščne ocene in podocena krvavitve iz danke 0 in so jo opazovali do 12. tedna. Simptomatsko remisijo je dosegel večji delež bolnikov iz skupin zdravljenih z guselkumabom kot iz skupine, ki je prejela placebo (Slika 2):

Slika 2: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 12. tedna v študiji ASTRO



†p<0,001

Podoceni krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata

Zmanjšanje podocen krvavitve iz danke in frekvence odvajanja blata so opazili že v 2. tednu pri bolnikih, zdravljenih z guselkumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Histološka in endoskopska ocena

Histološko remisijo je do 12. tedna doseglo 44% bolnikov zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, v primerjavi z 20% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Endoskopsko normalizacijo je do 24. tedna doseglo 21% bolnikov, ki so prejeli subkutano indukcijo z guselkumabom 400 mg in nato subkutane injekcije 100 mg guselkumaba v 16. tednu in nato vsakih 8 tednov, in 26% bolnikov, ki so po subkutani indukciji prejeli subkutane injekcije 200 mg guselkumaba v 12. tednu in nato vsake 4 tedne, v primerjavi z 4% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Bolečine v trebuhu in potreba po takojšnjem odvajanju blata

V skupini bolnikov, zdravljenih s 400 mg guselkumaba s subkutano indukcijo, je bil v 12. tednu brez bolečin v trebuhu (56% v primerjavi z 31%) in brez težav zaradi potrebe po takojšnjem odvajanju blata (49% v primerjavi s 24%) večji delež bolnikov kot v skupini s placebo.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Za bolezen specifično z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali s pomočjo vprašalnika IBDQ. V združeni skupini bolnikov s subkutanimi injekcijami guselkumaba 400 mg je do 12. tedna remisijo po vprašalniku IBDQ dosegel večji delež bolnikov (61%) kot v skupini s placebo (34%).

Crohnova bolezen

Učinkovitost in varnost guselkumaba so ocenjevali v treh kliničnih študijah faze III pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali pa niso prenašali peroralnih kortikosteroidov, konvencionalnih imunomodulatorjev (AZA, 6-MP, metotreksat) in/ali bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab): to sta bili dve identično zasnovani 48-tedenski multicentrični randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovani (ustekinumab) študiji z vzporednimi skupinami (študiji GALAXI 2 in GALAXI 3) in ena 24-tedenska multicentrična randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednimi skupinami (študija GRAVITI). Zasnove vseh treh študij so vključevale zdravljenje z istim zdravilom v celotnem poteku študije (treat-through study design): bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje guselkumaba (ali ustekinumaba v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3), so dodeljeno vrsto zdravljenja obdržali v celotnem poteku študije.

Študiji GALAXI 2 in GALAXI 3

V obeh študijah faze III (GALAXI 2 in GALAXI 3) je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 in ≤ 450 in z enostavno endoskopsko oceno izraženosti Crohnove bolezni (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma). Med drugimi kriteriji za vključitev v študiji GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili povprečna dnevna frekvenca odvajanja blata (SF - stool frequency) > 3 ali povprečna dnevna ocena bolečin v trebuhu (AP - abdominal pain score) > 1 .

V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so bolnike randomizirali v razmerju 2:2:2:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne, na prejemanje guselkumaba 200 mg kot intravenske indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje ustekinumaba približno 6 mg/kg z intravensko indukcijo v tednu 0 in nato vzdrževalno zdravljenje z ustekinumabom 90 mg subkutano vsakih 8 tednov ali na prejemanje placeba. Bolniki brez odziva na placebo so od 12. tedna dalje prejeli ustekinumab.

V obeh študijah so opazovali skupno 1021 bolnikov: v študiji GALAXI 2 508 in v študiji GALAXI 3 513. Mediana starost bolnikov je bila 34 let (od 18 do 83 let), 57,6% bolnikov je bilo moškega spola in 74,3% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,3% kot pripadnikov azijske rase, 1,5% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GALAXI 2 se je 52,8% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 7,5% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,9% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 5,3% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 37,4% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 29,9% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

V študiji GALAXI 3 se je 51,9% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom (50,3% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z najmanj enim zaviralcem TNF α , 9,6% jih ni prenašalo zdravljenja ali je bilo neučinkovito predhodno zdravljenje z vedolizumabom), 41,5% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 6,6% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 36,1% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 30,2% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 so prikazani v preglednicah 7 (12. teden) in 8 (48. teden). Rezultati glavnih sekundarnih ciljev opazovanja v 48. tednu za primerjavo z ustekinumabom so prikazani v preglednicah 9 in 10.

Preglednica 7: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %	placebo %	guselkumab intravenska indukcija ^a %
Enakovredno primarni cilji opazovanja				
Klinična remisija^b v 12. tednu				
celotna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Endoskopski odziv^e v 12. tednu				
celotna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti				
PRO-2 remisija^f v 12. tednu				
celotna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odziv glede utrujenosti^g v 12. tednu				
celotna populacija	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h v 12. tednu				
celotna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
predhodno nezdavljani z biološkimi zdravili ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 – v tem stolpcu so zduženi podatki dveh študijskih skupin z guselkumabom, ker so bolniki obeh skupin pred 12. tednom prejeli isti intravenski indukcijski režim odmerjanja
- ^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150
- ^c še 9 bolnikov v skupini s placebom in 38 bolnikov v skupini z intravenskim odmerjanjem guselkumaba 200 mg je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
- ^d vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
- ^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^f PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti
- ^g odziv glede utrujenosti je bil opredeljen kot izboljšanje ocene po vprašalniku PROMIS Fatigue Short Form 7a za ≥ 7 točk
- ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Preglednica 8: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	placebo	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b	placebo (N=72)	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov^c v 48. tednu^f						
celotna populacija	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Endoskopski odziv^d v 48. tednu^f						
celotna populacija	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 kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
- ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
- ^c klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v v 48. tednu
- ^d endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
- ^e $p < 0,001$
- ^f bolnike, ki so ustrezali kriterijem za nezadosten odziv v 12. tednu, so v 48. tednu šteli med neodzivne bolnike ne glede na študijsko skupino

Preglednica 9: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom v študijah GALAXI 2 in GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo ^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo ^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu						
celotna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odziv^e v 48. tednu^l						
celotna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopska remisija^f v 48. tednu						
celotna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Klinična remisija^g v 48. tednu						
celotna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinična remisija brez kortikosteroidov^h v 48. tednu^l						
celotna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Dolgotrajna klinična remisijaⁱ v 48. tednu						
celotna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 remisija^j v 48. tednu						
celotna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov

^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne

^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj

^e endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2

^f endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2

^g klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^h klinična remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena z oceno CDAI < 150 v 48. tednu brez prejemanja kortikosteroidov v 48. tednu

ⁱ dolgotrajna klinična remisija je bila opredeljena z oceno < 150 pri $\geq 80\%$ vseh študijskih obiskov med 12. in 48. tednom (pri najmanj 8 od 10 obiskov), kar mora vključevati obisk v 48. tednu

^j PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

^k $p < 0,05$

^l odzive v 48. tednu so ocenjevali ne glede na dosežen klinični odziv v 12. tednu

Preglednica 10: Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli kriterije ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi z ustekinumabom po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3

	ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^a	guselkumab intravenska indukcija → 100 mg 1x/8 tednov s subkutano injekcijo^b	guselkumab intravenska indukcija → 200 mg 1x/4 tedne s subkutano injekcijo^c
Klinična remisija v 48. tednu in endoskopski odziv^d v 48. tednu			
celotna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odziv^g v 48. tednu			
celotna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h v 48. tednu			
celotna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Klinična remisijaⁱ v 48. tednu			
celotna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^a ustekinumab 6 mg/kg kot intravenska indukcija v tednu 0 in nato do 48 tednov ustekinumab 90 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^b guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 100 mg s subkutano injekcijo vsakih 8 tednov
 - ^c guselkumab 200 mg kot intravenska indukcija v tednu 0, tednu 4 in tednu 8 in nato do 48 tednov guselkumab 200 mg s subkutano injekcijo vsake 4 tedne
 - ^d kombinacija klinične remisije in endoskopskega odziva, kot sta opredeljena spodaj
 - ^e še 14 bolnikov v skupini z ustekinumabom, 21 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 200 mg vsake 4 tedne in 17 bolnikov v skupini s subkutanim odmerjanjem guselkumaba 100 mg vsakih 8 tednov je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno
 - ^f vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF, vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni
 - ^g endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne ali ocena SES-CD ≤ 2
 - ^h endoskopska remisija je bila opredeljena z oceno SES-CD ≤ 2
 - ⁱ klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

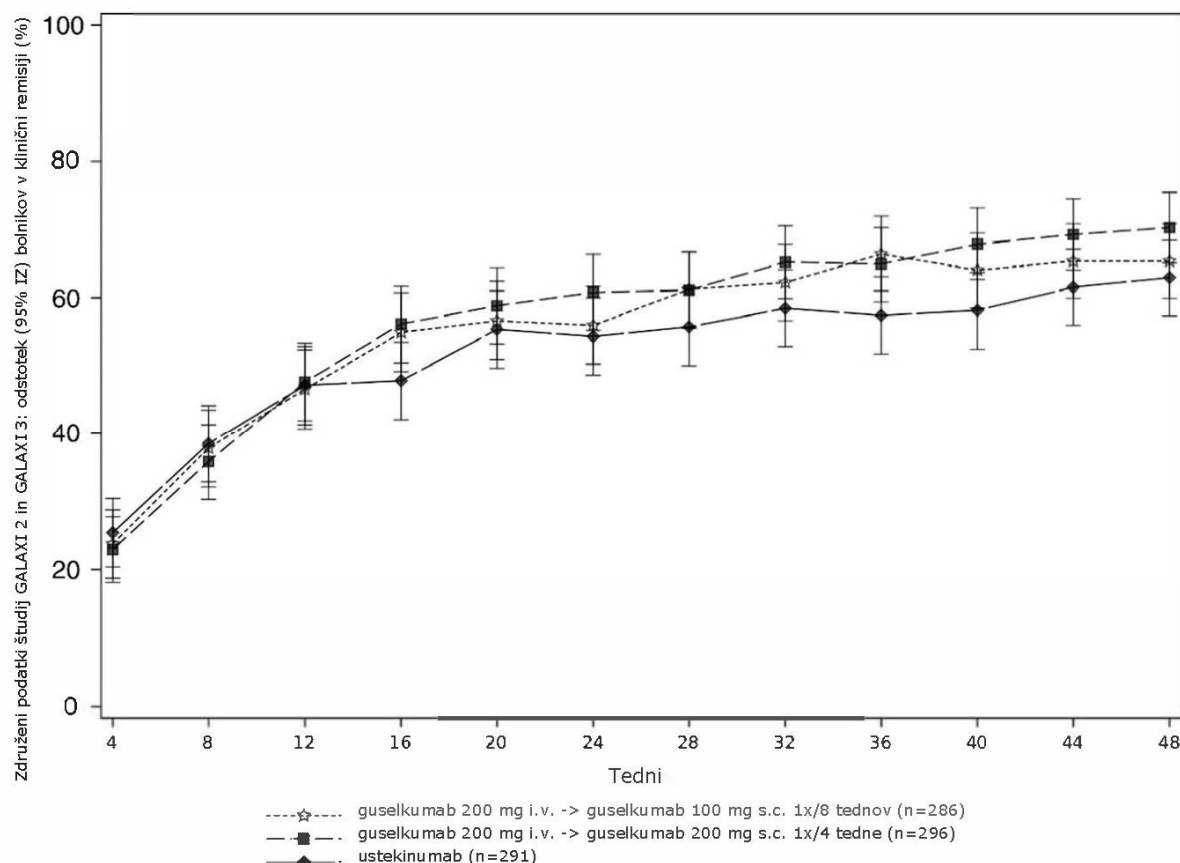
V študijah GALAXI 2 in GALAXI 3 sta bili učinkovitost in varnost guselkumaba dokazani neodvisno od starosti, spola, rase in telesne mase.

V analizi podskupin po združenih podatkih študij GALAXI faze III so imeli bolniki z visoko stopnjo vnetja po zaključenem indukcijskem odmerjanju več koristi od vzdrževalnega režima z guselkumabom v odmerku 200 mg subkutano vsake 4 tedne kot od režima z guselkumabom 100 mg subkutano vsakih 8 tednov. Pri bolnikih s koncentracijo CRP > 5 mg/l po zaključenem indukcijskem odmerjanju so med skupinama bolnikov s prvim oziroma drugim načinom odmerjanja guselkumaba opazili klinično pomembne razlike pri naslednjih ciljih opazovanja: pri klinični remisiji v 48. tednu (54,1% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 71,0% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne), pri endoskopskem odzivu v 48. tednu (36,5% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi s 50,5% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne) in pri PRO-2 remisiji v 48. tednu (51,8% v skupini s 100 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 61,7% v skupini z 200 mg vsake 4 tedne).

Časovni potek doseganja klinične remisije

Ocene CDAI so zabeležili pri vsakem obisku v študiji. Na sliki 3 so prikazani deleži bolnikov, ki so bili v klinični remisiji v času do 48. tedna.

Slika 3: Delež bolnikov v simptomatski remisiji v času do 48. tedna po združenih podatkih študij GALAXI 2 in GALAXI 3



Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 12. tednu so se v primerjavi z bolniki s placebom pri bolnikih, ki so prejeli guselkumab, pokazala večja izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v primerjavi z izhodiščno oceno. Izboljšanja so se v obeh študijah ohranila vse do 48. tedna.

Študija GRAVITI

V študiji faze III GRAVITI je bila zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen opredeljena z oceno CDAI ≥ 220 in ≤ 450 , z oceno izraženosti Crohnove bolezni (SES-CD) ≥ 6 (oziroma ≥ 4 pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ileuma) ter s povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) ≥ 4 ali povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) ≥ 2 .

V študiji GRAVITI so bolnike randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejemanje bodisi guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje s 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov, na prejemanje guselkumaba 400 mg kot subkutane indukcije v tednih 0, 4 in 8 in nato vzdrževalno zdravljenje z 200 mg guselkumaba subkutano vsake 4 tedne ali na prejemanje placeba. Vsi bolniki iz skupine s placebom, ki so ustrezali kriterijem za reševanje, so prejeli indukcijsko subkutano odmerjanje guselkumaba 400 mg v tednih 16, 20 in 24 in nato 100 mg guselkumaba subkutano vsakih 8 tednov.

V študiji so opazovali skupno 347 bolnikov. Mediana starost bolnikov je bila 36 let (od 18 do 83 let), 58,5% bolnikov je bilo moškega spola in 66% je bilo opredeljenih kot belcev, 21,9% kot pripadnikov azijske rase, 2,6% pa kot pripadnikov črne rase.

V študiji GRAVITI se je 46,4% bolnikov predhodno neuspešno zdravilo z najmanj enim biološkim zdravilom, 46,4% jih predhodno še ni prejelo bioloških zdravil, 7,2% pa jih je predhodno že prejelo biološko zdravilo, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno. Ob izhodišču je 29,7% bolnikov prejelo peroralne kortikosteroide, 28,5% bolnikov pa je prejelo konvencionalne imunomodulatorje.

Rezultati enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za primerjavo s placebom v 12. tednu so prikazani v preglednici 11.

Preglednica 11: Delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli kriterije enakovredno primarnih ciljev opazovanja in glavnih sekundarnih ciljev opazovanja za oceno učinkovitosti guselkumaba v primerjavi s placebom v študiji GRAVITI

	placebo	guselkumab 400 mg s subkutano injekcijo ^a
Enakovredno primarni cilji opazovanja		
Klinična remisija^b v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odziv^f v 12. tednu		
celotna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavni sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti		
Klinični odziv^g v 12. tednu		
celotna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 remisija^h v 12. tednu		
celotna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
predhodno neuspešno zdravljenje z biološkim zdravilom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a guselkumab 400 mg subkutano v tednu 0, tednu 4 in tednu 8

^b klinična remisija je bila opredeljena z oceno CDAI < 150

^c p < 0,001

^d še 8 bolnikov v skupini s placebom in 17 bolnikov v skupini z guselkumabom 400 mg subkutano je bilo predhodno že izpostavljenih biološkemu zdravlilu, pri čemer zdravljenje ni bilo neuspešno

^e vključuje nezadosten odziv, izgubo odziva in neprenašanje bioloških zdravil (zaviralci TNF ali vedolizumab) pri zdravljenju Crohnove bolezni

^f endoskopski odziv je bil opredeljen kot ≥ 50-odstotno izboljšanje ocene SES-CD od izhodiščne

^g klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje ocene CDAI za ≥ 100 točk od izhodiščne ali ocena CDAI < 150

^h PRO-2 remisija je bila opredeljena s povprečno dnevno oceno bolečin v trebuhu (AP) 1 ali manj in povprečno dnevno frekvenco odvajanja blata (SF) 3 ali manj brez poslabšanja ocen AP ali SF od izhodiščnih vrednosti

Klinično remisijo v 24. tednu je dosegel statistično značilno večji delež bolnikov iz skupine, v kateri so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne, v primerjavi z deležem takih bolnikov iz skupine s placebom (60,9% oziroma 58,3% v primerjavi z 21,4%, obe vrednosti p sta bili < 0,001). Klinično remisijo v 48. tednu je doseglo 60% oziroma 66,1% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili < 0,001).

Endoskopski odziv v 48. tednu je doseglo 44,3% oziroma 51,3% bolnikov, ki so prejeli guselkumab 400 mg kot subkutano indukcijo in nato guselkumab 100 mg subkutano vsakih 8 tednov ali 200 mg subkutano vsake 4 tedne (obe vrednosti p za primerjavo s placebom sta bili $< 0,001$).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V študiji GRAVITI so opazili klinično pomembna izboljšanja kakovosti življenja pri vnetni črevesni bolezni glede na skupno oceno po vprašalniku IBDQ v 12. tednu in 14. tednu v primerjavi z ocenami pri uporabi placeba.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z guselkumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratni 100 mg subkutani injekciji je guselkumab pri zdravih preiskovancih dosegel povprečno najvišjo serumsko koncentracijo (C_{max}) 8,09 $\mu\text{g/ml}$ (s standardno deviacijo $\pm 3,68 \mu\text{g/ml}$) približno 5,5 dni po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost guselkumaba po enkratni 100-miligramski subkutani injekciji je bila pri zdravih preiskovancih ocenjena na približno 49%.

Pri bolnikih s psoriazo s plaki je po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov guselkumab dosegel serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja do konca 20. tedna. V dveh študijah faze III pri bolnikih s psoriazo s plaki sta bili povprečni najnižji serumski koncentraciji guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja 1,15 $\mu\text{g/ml}$ s standardno deviacijo $\pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ oziroma 1,23 $\mu\text{g/ml}$ s standardno deviacijo $\pm 0,84 \mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je bila farmakokinetika guselkumaba podobna kot pri bolnikih s psoriazo. Tudi pri teh bolnikih je bila po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba v tednih 0 in 4 in nato vsakih 8 tednov povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutanem odmerjanju 100 mg guselkumaba na vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila farmakokinetika guselkumaba približno enaka kot pri tistih s Crohnovo boleznijo. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem intravenskem režimu odmerjanja 200 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 68,27 $\mu\text{g/ml}$, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 70,5 $\mu\text{g/ml}$.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila po priporočenem subkutanem indukcijskem režimu odmerjanja 400 mg guselkumaba v tednih 0, 4 in 8 ocenjena povprečna najvišja koncentracija guselkumaba v serumu v 8. tednu 28,8 $\mu\text{g/ml}$, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 27,7 $\mu\text{g/ml}$. Po priporočenem indukcijskem režimu odmerjanja je bila celotna sistemska izpostavljenost (AUC) po subkutanem odmerjanju približno enaka kot po intravenskem odmerjanju.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih z ulceroznim kolitisom povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,4 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 10,7 $\mu\text{g/ml}$.

Po subkutanem vzdrževalnem odmerjanju 100 mg guselkumaba vsakih 8 tednov ali 200 mg guselkumaba vsake 4 tedne je bila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo povprečna najnižja serumska koncentracija guselkumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,2 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 10,1 $\mu\text{g/ml}$.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku je bil pri zdravih preiskovancih povprečni volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) v študijah od približno 7 do 10 l.

Biotransformacija

Natančna pot presnove guselkumaba ni bila opisana. Glede na to, da je guselkumab človeško monoklonsko protitelo, je mogoče pričakovati, da se razgradi na manjše peptide in aminokisline preko kataboličnih procesov tako kot endogena protitelesa IgG.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku je pri zdravih preiskovancih povprečni sistemski očistek (CL) v študijah znašal od 0,288 do 0,479 l/dan. Povprečni razpolovni čas ($T_{1/2}$) guselkumaba v študijah je bil pri zdravih preiskovancih približno 17 dni, pri bolnikih s psoriazo s plaki približno 15 do 18 dni in pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo približno 17 dni.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike so pokazali, da sočasna uporaba NSAID, AZA, 6-MP, peroralnih kortikosteroidov in csDMARD, kot je MTX, ne vpliva na očistek guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni subkutani injekciji odmerkov od 10 mg do 300 mg se je pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s psoriazo s plaki sistemska izpostavljenost guselkumabu (C_{max} in AUC) povečevala približno sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so bile po intravenskem odmerjanju koncentracije guselkumaba v serumu približno sorazmerne z odmerkom.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetike guselkumaba pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo niso ocenjevali.

Starejši

Pri starejših bolnikih niso opravili posebnih študij. Med 1384 bolniki s psoriazo s plaki, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo 70 bolnikov starih 65 let ali več, vključno s 4 bolniki, ki so bili stari 75 let ali več. Med 746 bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so bili izpostavljeni guselkumabu v kliničnih študijah faze III, je bilo skupno 38 bolnikov starih 65 let ali več, pri tem pa noben od bolnikov ni bil star 75 let ali več. Med 859 bolniki z ulceroznim kolitisom, ki so bili v kliničnih študijah faze II/III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 52 bolnikov starih 65 let ali več, 9 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Med 1009 bolniki s Crohnovo boleznijo, ki so bili v kliničnih študijah faze III izpostavljeni guselkumabu in vključeni v analizo populacijske farmakokinetike, je bilo skupno 39 bolnikov starih 65 let ali več, 5 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazo s plaki, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so pokazali, da pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo očitnih sprememb ocene navideznega očistka (CL/F) v primerjavi z bolniki, ki so bili mlajši od 65 let, kar nakazuje, da prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Za ugotavljanje vpliva okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko guselkumaba, niso opravili posebnih študij. Pričakovati je, da izločanje nespremenjenega guselkumaba, monoklonskega protitelesa IgG, skozi ledvice poteka v majhnem obsegu in je manj pomembno. Podobno tudi okvara jeter predvidoma

ne vpliva na izločanje guselkumaba iz telesa, ker se monoklonska protitelesa IgG izločajo predvsem z znotrajceličnim katabolizmom. Po podatkih analize populacijske farmakokinetike očistek kreatinina in jetrna funkcija ne vplivata pomembno na očistek guselkumaba.

Telesna masa

Očistek in volumen porazdelitve guselkumaba se povečujeta z večanjem telesne mase, vendar podatki iz kliničnih študij kažejo, da prilagajanje odmerjanja na telesno maso ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in na prenatalni in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah cinomolgus so živali dobro prenašale intravensko ali subkutano dani guselkumab. Enkrat tedenski subkutani odmerki 50 mg/kg so pri opicah povzročili izpostavljenost zdravilu (AUC), ki je bila 23-krat tolikšna kot največja klinična izpostavljenost po prejemu 200 mg intravensko. Poleg tega pri izvajanju študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in v usmerjeni farmakološki študiji kardiovaskularne varnosti pri opicah cinomolgus niso opazili neželenih imunotoksičnih učinkov ali neželenih farmakoloških učinkov na varnost kardiovaskularnega sistema.

Pri histopatoloških preiskavah na živalih, ki so jim zdravilo dajali do največ 24 tednov, ali po 12-tedenskem obdobju premora, v katerem so še vedno lahko zaznali koncentracijo učinkovine v serumu, niso opazili nobenih prekancerogenih sprememb.

Študij mutagenosti ali kancerogenosti z guselkumabom niso izvajali.

V mleku opic cinomolgus 28 dni po porodu niso zaznali prisotnosti guselkumaba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

EDTA dinatrijeva sol dihidrat
histidin
histidinijev klorid monohidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Zdravilo Tremfya se lahko redči samo z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Zdravila Tremfya se ne sme infundirati istočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Razredčena raztopina za infundiranje

Razredčeno raztopino za infundiranje se sme hraniti pri sobni temperaturi do 25 °C največ 10 ur. Čas shranjevanja pri sobni temperaturi začne teči takoj, ko je razredčena raztopina pripravljena. Infundiranje je treba zaključiti v 10 urah po razredčevanju v infuzijski vrečki.

Ne zamrzujte.

Del raztopine za infundiranje, ki ga ne porabite, zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zaprta viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčevanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

200 mg koncentrata za raztopino za infundiranje v viali iz prozornega stekla tipa I z butilnim gumijastim zamaškom, aluminijastim zaporko in polipropilenskim dvižnim pokrovčkom.

Zdravilo Tremfya je na voljo v pakiranju z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Tremfya raztopino za intravensko infundiranje mora razredčiti, pripraviti in infundirati zdravstveno osebje v aseptičnih pogojih. Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preverite izgled zdravila Tremfya glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina, ki lahko vsebuje nekaj majhnih prozornih delcev. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje večje delce ali če je drugačne barve ali motna.

Navodila za razredčevanje in odmerjanje

Zdravilo Tremfya dodajte v 250-mililitrsko intravensko infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje po naslednjih navodilih:

1. Iz 250-mililitrske infuzijske vrečke odvezmite in nato zavržite 20 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kar ustreza volumnu zdravila Tremfya, ki ga je treba dodati.
2. Iz viala izvlecite 20 ml zdravila Tremfya in jih dodajte v 250-mililitrsko intravensko infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje, tako da bo končna koncentracija raztopine 0,8 mg/ml. Razredčeno raztopino nežno premešajte. Vialo skupaj z morebitnim preostankom raztopine zavržite.
3. Pred infundiranjem vizualno preglejte razredčeno raztopino glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure.
4. Uporabite lahko samo infuzijski komplet z vstavljenim linijskim sterilnim apirogenim filtrom z nizko vezavo beljakovin (z velikostjo por 0,2 mikrometra).
5. Zdravila Tremfya se ne sme infundirati istočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.
6. Neporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1234/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
ZDA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irska

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemska

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
guselkumab
Za otroke, stare 6 let in več in s telesno maso manj kot 40 kg.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg guselkumaba v 0,45 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik (VarioJect)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA ZA PEDIATRIČNO UPORABO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremfya 45 mg/0,45 ml injekcija
guselkumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,45 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 2 napolnjeni injekcijski brizgi (2 pakiranj po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/004 (2 pakiranj, vsako vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga
Del skupnega pakiranja. Posamezni deli se ne smejo prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremfya 100 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

Pred uporabo v celoti preberite Navodila za injiciranje.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 2 napolnjena injekcijska peresnika (2 pakiranja po 1 napolnjen injekcijski peresnik)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/003 (2 pakiranja, vsako vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

Sestavni del skupnega pakiranja. Posamezni zavitki se ne smejo prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

Pred uporabo v celoti preberite Navodila za injiciranje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremfya 100 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 2 napolnjena injekcijska peresnika (2 pakiranja po 1 napolnjen injekcijski peresnik)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/011 (2 pakiranja, vsako vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik
Sestavni del skupnega pakiranja. Posamezni zavitki se ne smejo prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremfya 100 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 2 napolnjeni injekcijski brizgi (2 pakiranj po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/007 (2 pakiranja, vsako vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga
Del skupnega pakiranja. Posamezni deli se ne smejo prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremfya 200 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

PushPen

1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

PushPen

Skupno pakiranje: 2 napolnjena injekcijska peresnika (2 pakiranja po 1 napolnjen injekcijski peresnik)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/009 (2 pakiranja, vsako vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

PushPen

1 napolnjen injekcijski peresnik

Sestavni del skupnega pakiranja. Posamezni zavitki se ne smejo prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tremfya 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremfya 200 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA VIALE****1. IME ZDRAVILA**

Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
guselkumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 200 mg guselkumaba v 20 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, metionin, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
200 mg/20 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po razredčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1234/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tremfya 200 mg sterilni koncentrat
guselkumab

2. POSTOPEK UPORABE

Za intravensko uporabo po razredčenju.
Ne stresajte.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tremfya 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku guselkumab

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke! To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Tremfya dajal otroku, vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya
3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremfya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremfya vsebuje učinkovino guselkumab. To je vrsta beljakovine, ki jo imenujemo monoklonsko protitelo.

To zdravilo deluje tako, da nevtralizira aktivnost beljakovine, ki jo imenujemo IL-23. Pri ljudeh s psoriazo je koncentracija IL-23 povečana.

Psoriaza s plaki pri otrocih

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje otrok, ki so stari 6 let ali več in imajo zmerno do hudo psoriazo s plaki. Psoriaza s plaki je vnetna bolezen, ki prizadene kožo.

Zdravilo Tremfya lahko izboljša stanje kože ter zmanjša znake in simptome, kot so luščenje kože in rdečina.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya

Ne uporabljajte zdravila Tremfya

- če ste alergični na guselkumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom.
- če imate aktivno okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tremfya se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite zaradi okužbe;
- če imate okužbo, ki je dolgotrajna ali ponavljajoča;

- če imate tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki ima tuberkulozo;
- če menite, da imate okužbo ali simptome okužbe (glejte "Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije");
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali če morate prejeti cepivo med zdravljenjem z zdravilom Tremfya. Otroci morajo opraviti vsa za svojo starost primerna cepljenja pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tremfya.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Tremfya lahko povzroča resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. V času prejemanja zdravila Tremfya morate biti pozorni na znake takih težav.

Med znaki in simptomi okužbe so lahko zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi, bolečine v mišicah, kašelj, zadihanost, pekoč občutek pri uriniranju ali uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, kri v izmečku (izkašljani sluzi), hujšanje, driska ali bolečine v trebuhu, vroča, rdeča ali boleča koža ali rane oziroma spremembe na koži, ki so drugačne od vaših psoriatičnih sprememb.

Pri uporabi zdravila Tremfya je prišlo do resnih alergijskih reakcij. Simptomi takih reakcij so lahko: oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju in dihanju, občutek slabosti pred omedlevico ali omotičnost ter koprivnica (glejte pod naslovom "Resni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če opazite katerekoli znake, ki bi lahko pomenili, da je prišlo do resne alergijske reakcije ali okužbe, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in **takoj** obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.

Otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 6 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Tremfya

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Tremfya vam ne smejo dati nekaterih vrst cepiv (živa cepiva).

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Tremfya ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker vpliv tega zdravila pri nosečnicah ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se zaščitite pred zanositvijo, zato morate med uporabo zdravila Tremfya in še najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pogovorite z zdravnikom.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa prejeli zdravilo Tremfya.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Tremfya je malo verjetno, da bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,3 mg polisorbata 80 v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tremfya je treba dajati in kako dolgo

Vaš zdravnik bo presodil, kako dolgo boste potrebovali zdravilo Tremfya.

Psoriaza s plaki pri otrocih, starih najmanj 6 let

Otroci s telesno maso manj kot 40 kg:

- Priporočeni odmerek zdravila Tremfya za otroke s telesno maso manj kot 40 kg je odvisen od njihove telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, kateri odmerek morate uporabljati.
- Ta odmerek zdravila boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika, ki vsebuje 45 mg/0,45 ml zdravila Tremfya. Injekcijo vam lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne, nato pa boste zdravilo prejeli enkrat na 8 tednov.

Otroci s telesno maso 40 kg ali več:

- Za otroke s telesno maso 40 kg ali več je na voljo 100-miligramska napolnjena injekcijska brizga.

Najprej vam bosta injekcije zdravila Tremfya dajala zdravnik ali medicinska sestra. Zdravnik lahko presodi, da vam zdravilo Tremfya lahko daje vaš skrbnik, vendar ga mora pred tem poučiti in ustrezno usposobiti za dajanje injekcij zdravila Tremfya. Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Pred uporabo zdravila za natančna navodila za uporabo zdravila Tremfya skrbno preberite "Navodila za injiciranje", ki so priložena v škatli.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Tremfya, kot bi smeli

Če se prejeli več zdravila Tremfya, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli pred predvidenim rokom, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tremfya

Če ste pozabili injicirati odmerek zdravila Tremfya, obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tremfya

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tremfya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Tremfya, se vam simptomi lahko ponovno pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in takoj obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč:

Možnost resne alergijske reakcije (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) - znaki ali simptomi lahko vključujejo:

- oteženo dihanje ali požiranje
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla oziroma žrela

- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi kožnimi spremembami
- občutek slabosti pred omedlevico, znižan krvni tlak ali omotičnost

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so blagi do zmerni. Če kateri od navedenih neželenih učinkov postane resen, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe dihal

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bolečina v sklepih (artralgija)
- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- kožni izpuščaj
- rdečina, draženje ali bolečina na mestu injiciranja zdravila

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- okužbe z virusom herpesa simpleksa
- glivična okužba kože, na primer med prsti nog (atletsko stopalo)
- trebušna gripa (vnetje želodčne in črevesne sluznice)
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremfya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika in na zunanji škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je vsebina motna, obarvana ali vsebuje večje delce. Pred uporabo vzemite škatlo iz hladilnika in napolnjen injekcijski peresnik pustite v škatli ter počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

To zdravilo je namenjeno enkratni uporabi. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremfya

- Učinkovina je guselkumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg guselkumaba v 0,45 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2 “Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbit 80”).

Izgled zdravila Tremfya in vsebina pakiranja

Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija). Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo po en napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

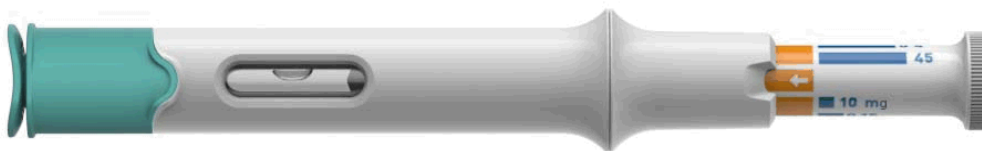
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za injiciranje
Tremfya 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Za pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 40 kg

MEDICINSKI PRIPOMOČEK ZA ENKRATNO UPORABO

Ta Navodila za injiciranje vsebujejo informacije o tem, kako injicirati zdravilo Tremfya.



Poznati morate svoj odmerek.

Pomembne informacije, ki jih morate poznati pred injiciranjem zdravila Tremfya

Zdravilo Tremfya je na voljo v obliki napolnjenega injekcijskega peresnika za enkratno uporabo, ki omogoča ročno nastavitev določenega predpisanega odmerka.

Če ne veste zagotovo, kateri odmerek je pravi, se pred injiciranjem posvetujte z zdravnikom, ki vam je zdravilo predpisal.

Če zdravnik presodi, da vam zdravilo Tremfya lahko doma injicira vaš skrbnik, **ga mora še pred začetkom uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika naučiti, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Tremfya.** Če vaš skrbnik za to še ni usposobljen ali imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na zdravnika.

Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Tremfya in vsakokrat, ko dobite nov napolnjen injekcijski peresnik, preberite ta Navodila za injiciranje. V navodilih so lahko navedene nove informacije.

Ta navodila ne nadomeščajo pogovora z zdravnikom o vaši bolezni in zdravljenju.

Preden začnete z injiciranjem, si skrbno preberite tudi Navodilo za uporabo in se o morebitnih vprašanjih pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vsak napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite samo enkrat. Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik zavržete po injiciranju enega odmerka, tudi če je v njem ostalo še nekaj zdravila.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** ponovno uporabiti.



Navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** zamrzujte.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** stresajte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in mehanskimi poškodbami.

Zdravilo Tremfya in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!



Potrebujete pomoč?

Pokličite svojega zdravnika in pri njem poiščite odgovore na svoja vprašanja. Če potrebujete dodatno pomoč, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v vaši državi.

Sestavni deli



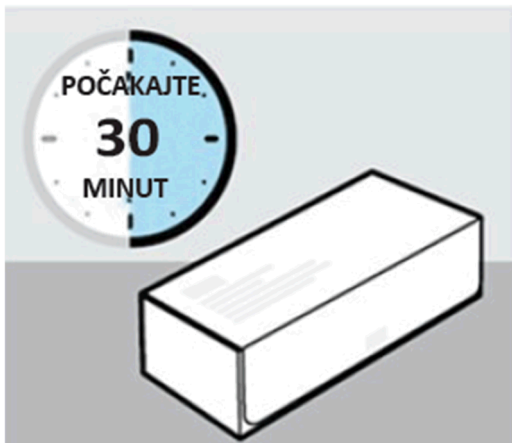
Potrebovali boste naslednje:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik

V škatli niso priloženi:

- alkoholni zloženec
- kosem vate ali zloženec iz gaze
- samolepilni obliž
- posoda za odstranjevanje ostrih predmetov

1. Pripravite vse za injiciranje



Pustite zdravilo Tremfya, da se ogreje na sobno temperaturo in preglejte škatlo

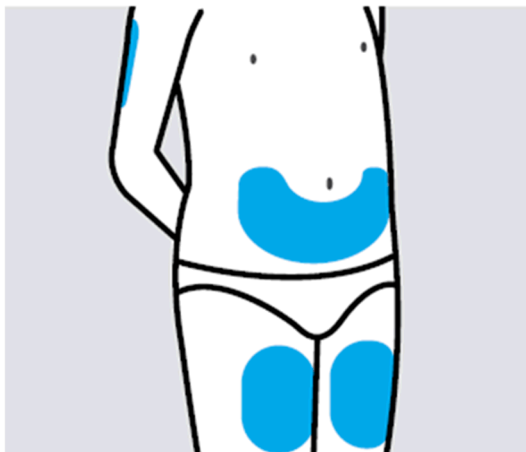
Škatlo vzemite iz hladilnika, jo položite na ravno površino in pustite, da zdravilo pred uporabo stoji na sobni temperaturi približno **30 minut**.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** ogrevajte ga na noben drug način.

Preverite datum izteka uporabnosti ('EXP'), ki je napisan na škatli.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je potekel rok uporabnosti ali je škatla poškodovana. Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam priskrbita nov napolnjen injekcijski peresnik.

2. Pripravite se na injiciranje zdravila Tremfya



Izberite mesto injiciranja

Izberite med naslednjimi mesti za injiciranje:

- sprednji del stegen
- spodnji del trebuha, vendar ne injicirajte v območje manj kot 5 cm stran od popka
- zadnji del nadlakti

Zdravila **ne** injicirajte v mesta, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda, zadebeljena ali se lušči, kjer so na koži brazgotine ali spremembe zaradi psoriaze.

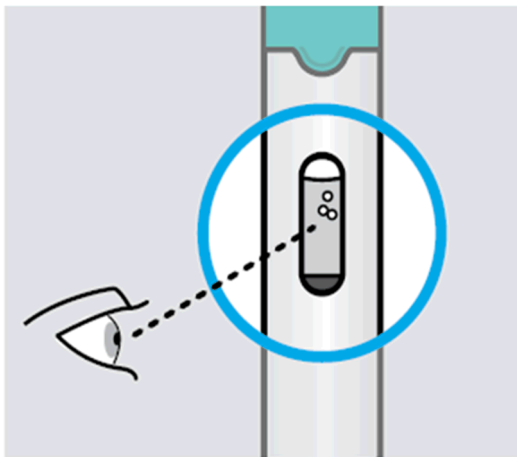


Umijte si roke in očistite mesto injiciranja

Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.

Izbrano mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.

Ko ste mesto injiciranja očistili, se ga **ne** dotikajte in **ne** sušite s fenom ali pihanjem.

**Preglejte tekočino v opazovalnem okencu**

Napolnjen injekcijski peresnik vzemite iz škatle.

Tekočino preglejte skozi opazovalno okence. Biti mora bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta in lahko vsebuje drobne bele ali prosojne delce.

Opazite lahko tudi zračne mehurčke.

To je normalno.

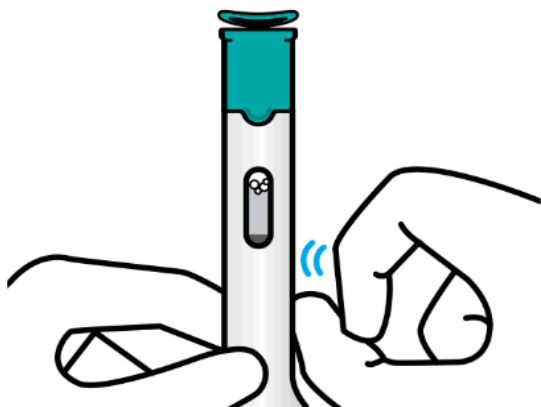
Ne injicirajte zdravila, če je tekočina:

- motna ali
- obarvana ali
- vsebuje večje delce

Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam priskrbita nov napolnjen injekcijski peresnik

3. Odstranjevanje zračnih mehurčkov

Pri tem koraku držite napolnjen injekcijski peresnik obrnjen navzgor.

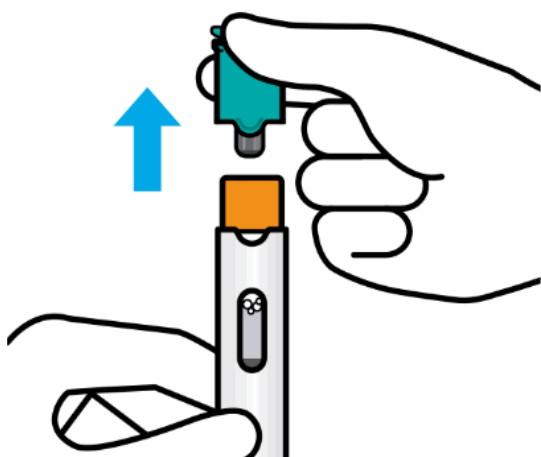


Nežno potrkajte po napolnjenem injekcijskem peresniku, da bodo zračni mehurčki splavali na vrh. To storite tudi, če ne opazite nobenega zračnega mehurčka.

Napolnjen injekcijski peresnik držite tako, da bo **modrozelen pokrovček obrnjen navzgor**.

Nežno potrkajte po površini blizu opazovalnega okenca, da bodo zračni mehurčki splavali na vrh.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odlagajte na podlago, dokler ne odstranite zračnih mehurčkov.



Snemite pokrovček

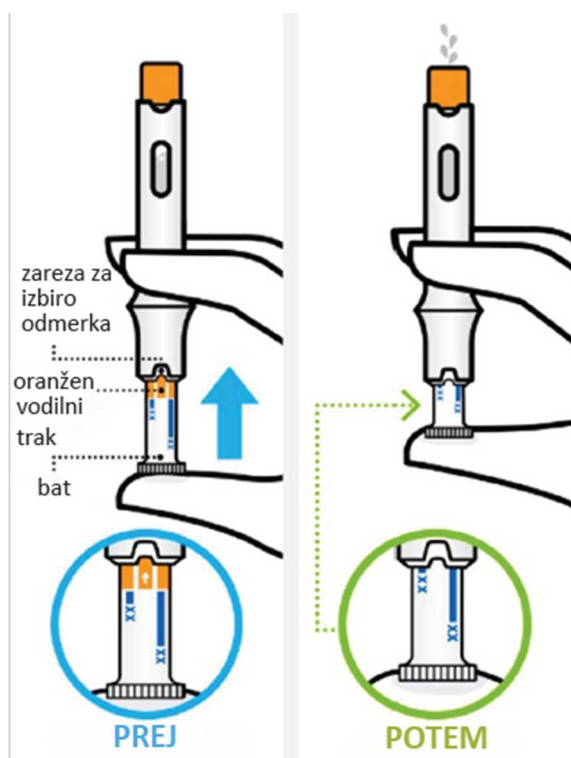
Napolnjen injekcijski peresnik še naprej držite tako, da bo modrozelen pokrovček obrnjen navzgor, in **potegnite** pokrovček s peresnika.

Po tem, ko snamete pokrovček, se ne dotikajte oranžnega varovala igle.

Če predčasno pritisnete na varovalo igle, se napolnjen injekcijski peresnik lahko zaskoči, tako da ne morete injicirati celotnega odmerka.

Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj. S tem bi lahko poškodovali iglo.

Če vam napolnjen injekcijski peresnik po odstranitvi pokrovčka pade iz rok, ga **ne** uporabite. Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam priskrbita nov napolnjen injekcijski peresnik.



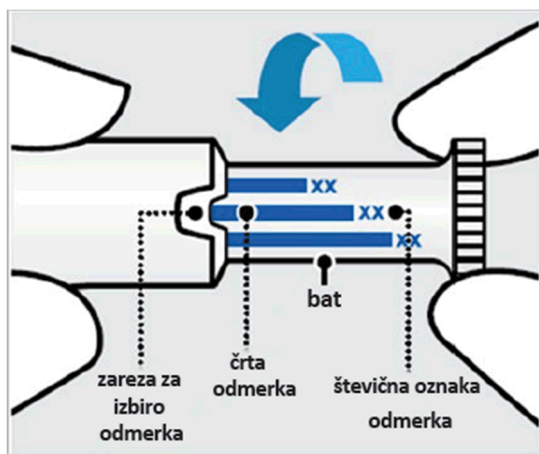
Potisnite bat, dokler se ne ustavi, da boste iztisnili zračne mehurčke.

Napolnjen injekcijski peresnik še naprej držite tako, da bo oranžen vodilni trak obrnjen navzgor.

Ko oranžen vodilni trak ne bo več viden v zarezi za izbiro odmerka, boste vedeli, da so iztisnjeni vsi zračni mehurčki.

Pri tem lahko iz peresnika izteče nekaj tekočine. To je normalno.

4. Nastavite odmerek



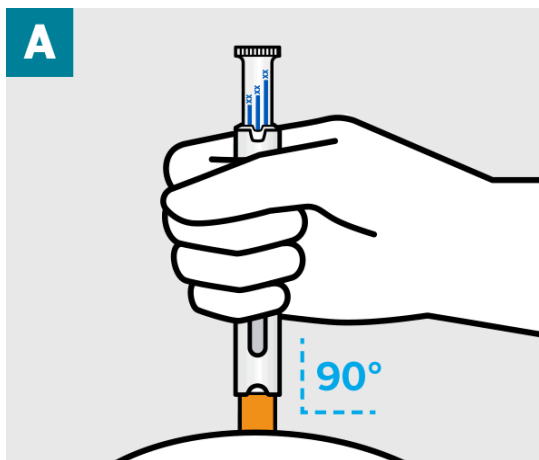
Zavrtite bat, da nastavite odmerek

Vrtite bat, dokler se črta in številčna oznaka, ki ustreza predpisani velikosti odmerka (glejte spodnjo preglednico), ne poravnata z zarezo za izbiro odmerka, kot je prikazano na zgornji sliki.

Predpisan odmerek	Zavrtite bat do številke:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

5. Injicirajte zdravilo Tremfya

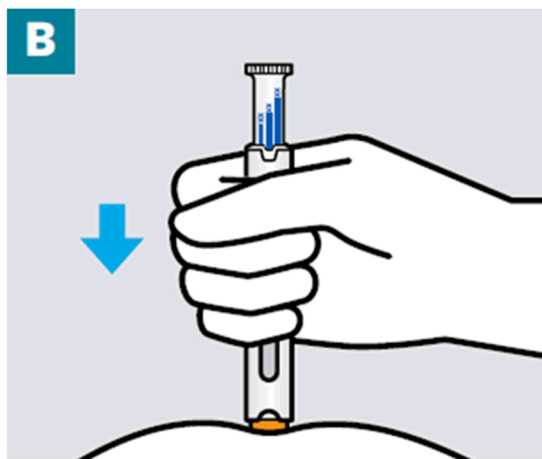
Pred injiciranjem preglejte vse podstopnje tega koraka od A do D.



Napolnjen injekcijski peresnik postavite navpično na mesto injiciranja

Napolnjen injekcijski peresnik postavite navpično na mesto injiciranja tako, da bo oranžno varovalo igle obrnjeno proti koži, opazovalno okence pa proti vam.

Pritisnite napolnjen injekcijski peresnik navzdol in ga še nekaj časa pritiskajte proti koži.

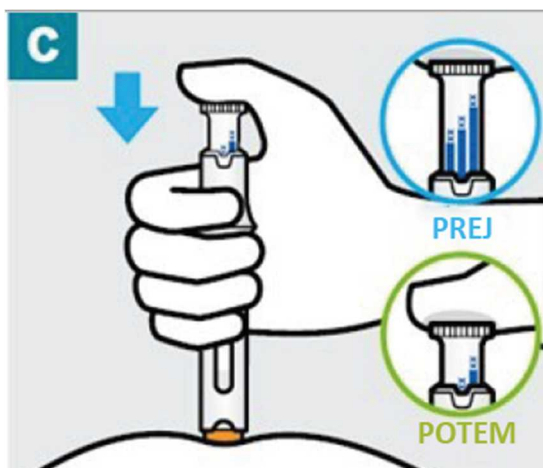


Napolnjen injekcijski peresnik pritisnite navzdol, tako da potisne iglo v kožo, in ga nekaj časa držite v tem položaju.

V tem trenutku še **ne** pritiskajte bata.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** dvigujte s kože.

Napolnjen injekcijski peresnik pritiskajte navzdol, dokler oranžno vodilo igle ne preneha potiskati igle v kožo. Pri tem bo še vedno viden del oranžnega vodila.



Za injiciranje zdravila Tremfya počasi pritiskajte bat navzdol do konca, dokler se ne ustavi.

Med injiciranjem **ne** dvigujte napolnjenega injekcijskega peresnika s kože.
Če to storite, se bo varovalo igle zaskočilo in ne boste mogli injicirati celotnega odmerka.

Ko boste pritiskali bat navzdol, boste čutili nekaj upora. To je normalno.
Če nastavite majhen odmerek, se bo bat le malo premaknil.



Držite in se prepričajte, da je injiciranje zaključeno

Napolnjen injekcijski peresnik držite na istem mestu in ga pritiskajte proti koži še **5 sekund**.

Da je injiciranje zaključeno, lahko veste zato, ker:

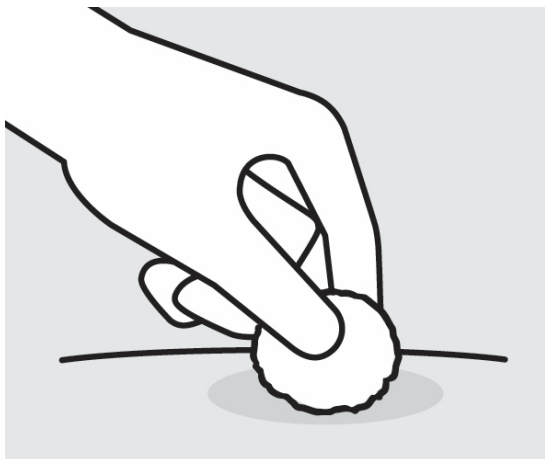
- **bata ne morete potisniti še bolj navzdol,**
- **izbrana modra črta ni več vidna,**
- **ob zarezi za izbiro odmerka pa lahko vidite le še izbrano številčno oznako odmerka.**

Ko se prepričate, da je injiciranje zaključeno, dvignite napolnjen injekcijski peresnik stran od kože.

Oranžno vodilo igle se bo sprožilo in zaskočilo.

Normalno je, da v opazovalnem okencu vidite nekaj preostale tekočine.

6. Po injiciranju



Preglejte mesto injiciranja

Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi ali tekočine. Na to mesto nežno pritiskajte kosem vate ali zloženec iz gaze, dokler se morebitna krvavitev ne ustavi.

Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Če je potrebno, pokrijte mesto injiciranja z obližem.



Zavržite uporabljen napolnjen injekcijski peresnik

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik takoj po uporabi odložite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odvrzite med gospodinjske odpadke.

Ko bo posoda za odstranjevanje ostrih predmetov polna, poskrbite, da jo boste zavrgli v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne smete** reciklirati.

Navodilo za uporabo

Tremfya 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi guselkumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya
3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremfya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremfya vsebuje učinkovino guselkumab. To je vrsta beljakovine, ki jo imenujemo monoklonsko protitelo.

To zdravilo deluje tako, da nevtralizira aktivnost beljakovine, ki jo imenujemo IL-23. Pri ljudeh s psoriazo, psoriatičnim artritism, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana.

Psoriaza s plaki

Odrasli

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo psoriazo s plaki. Psoriaza s plaki je vnetna bolezen, ki prizadene kožo in nohte.

Zdravilo Tremfya lahko izboljša stanje kože in izgled nohtov ter zmanjša simptome psoriaze, kot so luščenje kože, drobno luščenje ali luščenje zaplat kože, srbenje, bolečina in sklenjenje.

Otroci

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje otrok, ki so stari 6 let ali več in imajo zmerno do hudo psoriazo s plaki. Psoriaza s plaki je vnetna bolezen, ki prizadene kožo.

Zdravilo Tremfya lahko izboljša stanje kože ter zmanjša znake in simptome, kot so luščenje kože in rdečina.

Psoriatični artritis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje bolezni z imenom "psoriatični artritis", ki je vnetna bolezen sklepov s pogosto pridruženo psoriazo s plaki. Če imate psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ne bo prišlo do dobrega odziva na ta zdravila ali v primeru neprenašanja boste za zmanjševanje znakov in simptomov te bolezni dobili zdravilo Tremfya. Zdravilo Tremfya je mogoče jemati samostojno ali skupaj z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat.

Pri psoriatičnem artritisu vam bo uporaba zdravila Tremfya koristila, saj ublaži znake in simptome bolezni, upočasni razvoj okvar hrustanca in kostnine v sklepih in izboljša zmogljivost za opravljanje običajnih vsakodnevnih dejavnosti.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju ulceroznega kolitisa lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, med drugim pojavljanje krvi v blatu, potrebo po takojšnjem odvajanju blata, pogostnost odvajanja blata, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju Crohnove bolezni lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, kot so driska, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya

Ne uporabljajte zdravila Tremfya

- če ste alergični na guselkumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom.
- Če imate aktivno okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tremfya se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite zaradi okužbe;
- če imate okužbo, ki je dolgotrajna ali ponavljajoča;
- če imate tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki ima tuberkulozo;
- če menite, da imate okužbo ali simptome okužbe (glejte "Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije");
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali če morate prejeti cepivo v času zdravljenja z zdravilom Tremfya. Otroci morajo opraviti vsa za svojo starost primerna cepljenja pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tremfya.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred in med uporabo zdravila Tremfya boste morda morali opraviti krvne preiskave, na katere vas bo napotil zdravnik, da bo preveril, ali imate zvišane koncentracije jetrnih encimov. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Tremfya na vsake 4 tedne, pride do zvišanja koncentracije jetrnih encimov bolj pogosto kot pri tistih, ki prejemajo zdravilo Tremfya na vsakih 8 tednov (glejte "Kako uporabljati zdravilo Tremfya" v poglavju 3).

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Tremfya lahko povzroča resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. V času prejemanja zdravila Tremfya morate biti pozorni na znake takih težav.

Med znaki in simptomi okužbe so lahko zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi, bolečine v mišicah, kašelj, zadihanost, pekoč občutek pri uriniranju ali uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, kri v izmečku (izkašljani sluzi), hujšanje, driska ali bolečine v trebuhu, vroča, rdeča ali boleča koža ali rane oziroma spremembe na koži, ki so drugačne od vaših psoriatičnih sprememb.

Pri uporabi zdravila Tremfya je prišlo do resnih alergijskih reakcij. Simptomi takih reakcij so lahko: oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju in dihanju, občutek slabosti pred omedlevico ali omotičnost ter koprivnica (glejte pod naslovom "Resni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če opazite katerekoli znake, ki bi lahko pomenili, da je prišlo do resne alergijske reakcije ali okužbe, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in **takoj** obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, ki so mlajši od 6 let in imajo psoriaro s plaki ali otrokom, ki so mlajši od 18 let in imajo psoriatični artritis, ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen, ker ga v teh starostnih skupinah niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Tremfya

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Tremfya vam ne smejo dati nekaterih vrst cepiv (živa cepiva).

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Tremfya ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker vpliv tega zdravila pri nosečnicah ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se zaščitite pred zanositvijo, zato morate med uporabo zdravila Tremfya in še najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pogovorite z zdravnikom.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa prejeli zdravilo Tremfya.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Tremfya je malo verjetno, da bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tremfya je treba dajati in kako dolgo

Vaš zdravnik bo presodil, kako dolgo boste potrebovali zdravilo Tremfya.

Psoriza s plaki

Odrasli:

- Prvi odmerek 100 mg (vsebinsko eno napolnjeno injekcijsko brizgo) boste prejeli s podkožno injekcijo (subkutano), ki vam jo bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste naslednji odmerek prejeli čez 4 tedne, nadaljne odmerke pa boste prejeli na vsakih 8 tednov.

Otroci:

- Za otroke s telesno maso 40 kg ali več je primeren odmerek 100 mg (vsebinsko eno napolnjeno injekcijsko brizgo), ki ga otrok prejme z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo). Injekcijo mu lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Za otroke s telesno maso manj kot 40 kg je na voljo napolnjen injekcijski peresnik 45 mg/0,45 ml.
- Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne, nato pa boste zdravilo prejeli enkrat na 8 tednov.

Psoriatični artritis

- Prvi odmerek je 100 mg (vsebinsko eno napolnjeno injekcijsko brizgo) in ga boste prejeli s podkožno injekcijo (subkutano). Injiciral vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste naslednji odmerek prejeli čez 4 tedne, nadaljne odmerke pa boste prejeli na vsakih 8 tednov. Nekateri bolniki lahko po prvem odmerku nadaljnje odmerke zdravila Tremfya prejema na vsake 4 tedne. Kako pogosto boste prejeli zdravilo Tremfya, bo določil zdravnik.

Ulcerozni kolitis

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejmete bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanom (podkožnim) dajanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano dajanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Crohnova bolezen

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejmete bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanom (podkožnim) odmerjanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano odmerjanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Skupaj z zdravnikom se lahko odločita, da si boste zdravilo Tremfya injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Tremfya injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro. Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali medicinska sestra.

Otroci, ki so mlajši od 18 let, si zdravila Tremfya ne smejo injicirati sami. Zdravnik lahko presodi, da vam zdravilo Tremfya lahko daje vaš skrbnik, vendar ga mora pred tem poučiti in ustrezno usposobiti za dajanje injekcij zdravila Tremfya.

Pred uporabo zdravila, za natančna navodila za uporabo zdravila Tremfya skrbno preberite "Navodila za injiciranje", ki so priložena v škatli.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Tremfya kot bi smeli

Če se prejeli več zdravila Tremfya, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli pred predvidenim rokom, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tremfya

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Tremfya, obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tremfya

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tremfya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Tremfya, se vam simptomi lahko ponovno pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in takoj obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč:

Možnost resne alergijske reakcije (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) - znaki ali simptomi lahko vključujejo:

- oteženo dihanje ali požiranje
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla oziroma žrela
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi kožnimi spremembami
- občutek slabosti pred omedlevico, znižan krvni tlak ali omotičnost

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so blagi do zmerni. Če kateri od navedenih neželenih učinkov postane resen, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe dihal

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečina v sklepih (artralgija)
- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- kožni izpuščaj
- rdečina, draženje ali bolečina na mestu injiciranja zdravila

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- okužbe z virusom herpesa simpleksa
- glivična okužba kože, na primer med prsti nog (atletsko stopalo)
- trebušna gripa (vnetje želodčne in črevesne sluznice)
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremfya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki injekcijske brizge in na zunanji škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je vsebina motna, obarvana ali vsebuje večje delce. Pred uporabo vzemite škatlo iz hladilnika in napolnjeno injekcijsko brizgo pustite v škatli ter počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

To zdravilo je namenjeno enkratni uporabi. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremfya

- Učinkovina je guselkumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.

- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbata 80 (E433), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80").

Izgled zdravila Tremfya in vsebina pakiranja

Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija). Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo po eno napolnjeno injekcijsko brizgo, in v skupnih pakiranjih, ki vključujejo dve škatli, od katerih vsaka vsebuje po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

**Navodila za injiciranje
zdravila Tremfya
100-miligramska napolnjena injekcijska brizga**



MEDICINSKI PRIPOMOČEK ZA ENKRATNO UPORABO

Pomembno

Če zdravnik presodi, da ste si sposobni zdravilo Tremfya injicirati sami oziroma da vam ga lahko doma injicira vaš skrbnik, vas mora naučiti, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Tremfya z napolnjeno injekcijsko brizgo, preden si ga poskušate injicirati. Zdravila si ne poskušajte injicirati sami, dokler vam zdravnik ne pokaže, kako pravilno dati injekcijo.

Pediatričnim bolnikom naj zdravilo Tremfya dajejo zdravnik, medicinska sestra ali skrbnik, ki mu je zdravnik pokazal, kako pravilno dati injekcijo.

Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge zdravila Tremfya in vsakokrat, ko obnovite zalogo zdravil, preberite ta Navodila za injiciranje. V navodilih so lahko navedene nove informacije. Ta navodila ne nadomeščajo pogovora o vaši bolezni in zdravljenju z zdravnikom. Preden začnete z injiciranjem, si skrbno preberite tudi Navodilo za uporabo in se o morebitnih vprašanjih pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Tremfya v napolnjeni injekcijski brizgi je namenjeno injiciranju pod kožo in ne v mišico ali v veno. Po končanem injiciranju se bo igla pomaknila nazaj v telo brizge in se tam zaskočila.



Navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. **Ne zamrzujte.**

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in mehanskimi poškodbami.

Zdravilo Tremfya in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!

Napolnjene injekcijske brizge nikoli **ne** stresajte.

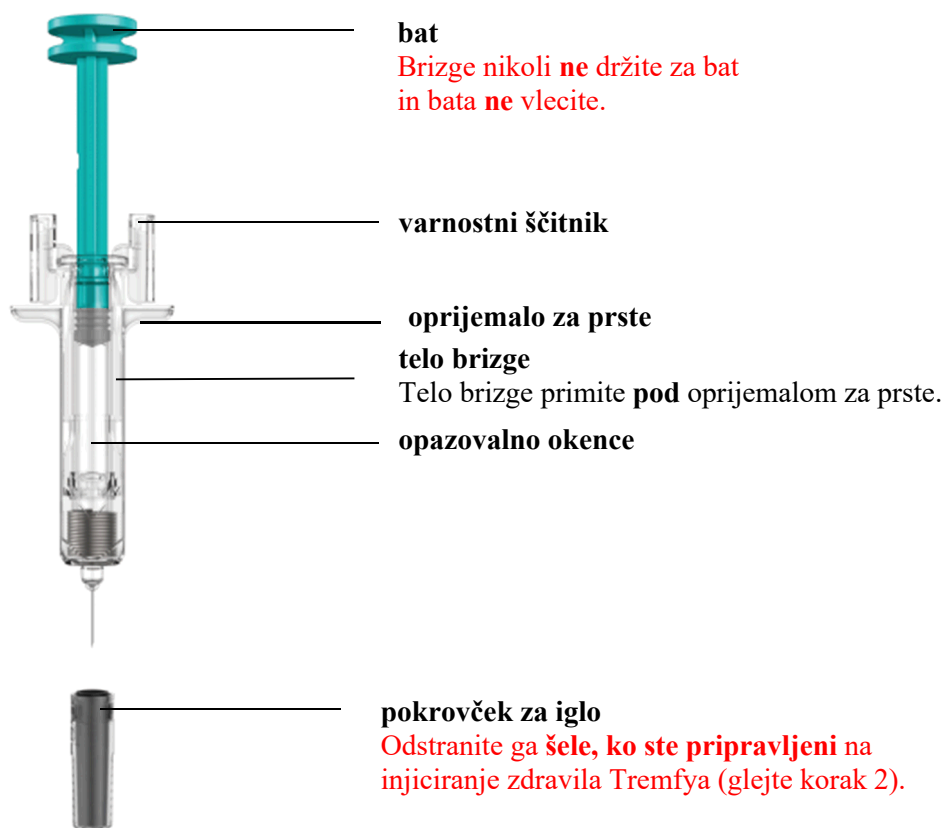


Potrebujete pomoč?

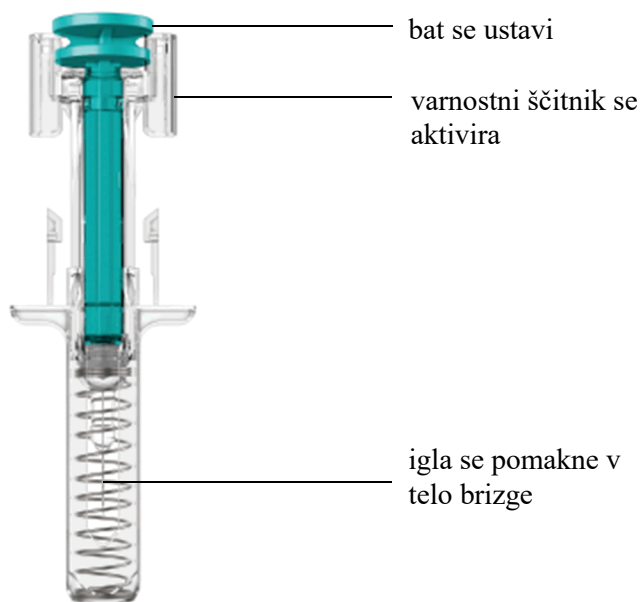
Pokličite svojega zdravnika in pri njem poiščite odgovore na svoja vprašanja. Če potrebujete dodatno pomoč ali bi radi povedali svoje mnenje, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v vaši državi.

Kako izgleda napolnjena injekcijska brizga

Pred injiciranjem



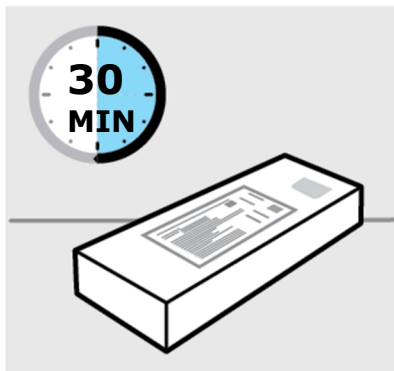
Po injiciranju



Potrebovali boste naslednje:

- **1 alkoholni zloženec**
- **1 kosom vate ali zloženec iz gaze**
- **1 samolepilni obliž**
- **1 posodo za odstranjevanje ostrih predmetov (glejte korak 3)**

1. Pripravite vse za injiciranje



Preglejte vsebino škatle

Škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika in jo položite na vodoravno površino. Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite v škatli. Pred uporabo naj stoji na sobni temperaturi **najmanj 30 minut**.

Ne ogrevajte na noben drug način.

Preverite datum izteka roka uporabnosti (EXP) na zadnji strani škatle.

Če je rok uporabnosti potekel, zdravila **ne** uporabite.

Če je perforacija na škatli pretrgana, **ne** injicirajte zdravila.

Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam zdravilo zamenja z novim.



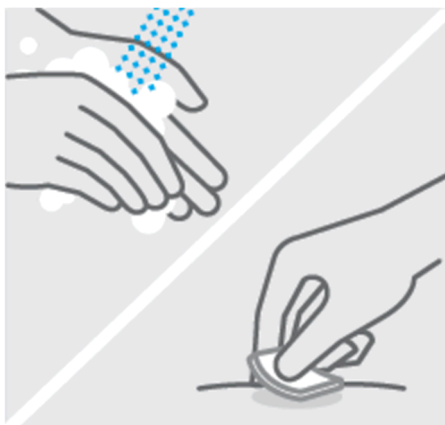
Izberite mesto injiciranja

Izberite med naslednjimi mesti za injiciranje:

- **sprednji del stegen** (priporočljivo)
- spodnji del trebuha
Ne injicirajte v območje manj kot 5 cm stran od popka.
- zadnji del nadlakti (če vam zdravilo injicira skrbnik)

Zdravila **ne** injicirajte v mesta, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči.

Zdravila **ne** injicirajte v predele, kjer so brazgotine ali strije.

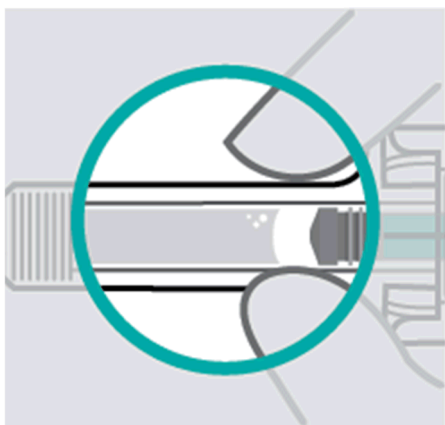


Očistite mesto injiciranja

Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.

Izbrano mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.

Ko ste mesto injiciranja očistili, se ga **ne** dotikajte in **ne** sušite s fenom ali pihanjem.



Preverite tekočino

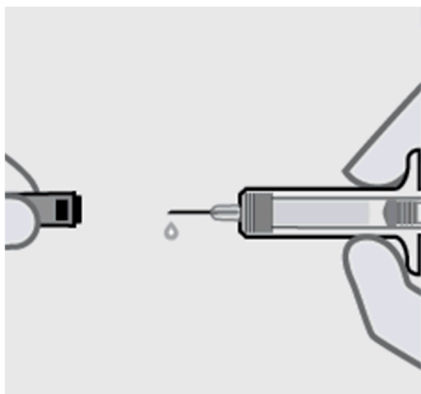
Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz škatle.

Tekočino preglejte skozi opazovalno okence, mora biti bistra do rahlo rumenkasta in lahko vsebuje drobne bele ali prosojne delce. Opazite lahko enega ali več zračnih mehurčkov.

To je normalno.

Ne injicirajte zdravila, če je tekočina motna ali obarvana ali če vsebuje večje delce. Če ste v dvomu, pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam zdravilo zamenja z novim.

2. Injicirajte zdravilo Tremfya z napolnjeno injekcijsko brizgo



Snemite pokrovček z igle

Primate telo brizge in potegnite pokrovček naravnost stran.

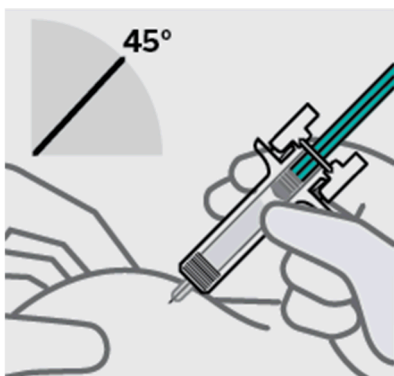
Normalno je, da se pri tem pojavi kapljica tekočine.

Zdravilo injicirajte v 5 minutah po snetju pokrovčka z igle.

Pokrovčka za iglo **ne** nameščajte nazaj, s tem bi lahko poškodovali iglo.

Ne dotikajte se igle in se z njo **ne** dotikajte drugih površin.

Če vam napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Tremfya pade iz rok, je **ne** uporabite. Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam zdravilo zamenja z novim.



Primate injekcijsko brizgo in iglo potisnite v kožo

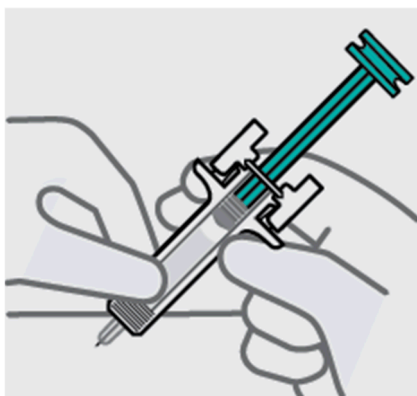
Palec, kazalec in sredinec položite **tik pod držalo za prste**, kot kaže slika.

Ne dotikajte se bata oziroma delov nad oprijemalom za prste, saj bi to lahko sprožilo varnostni mehanizem za zaščito igle.

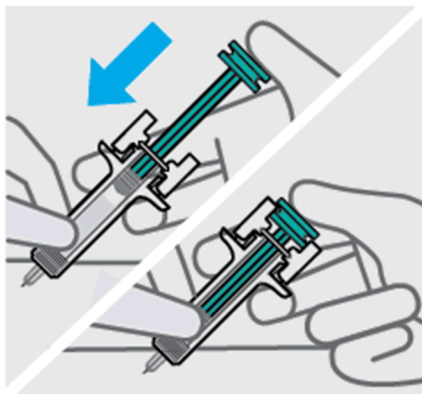
Z drugo roko na mestu injiciranja stisnite kožo v gubo. Injekcijsko brizgo postavite proti koži pod kotom 45 stopinj.

Pomembno je, da naredite dovolj veliko kožno gubo, da boste zdravilo **injicirali pod kožo** in ne v mišico.

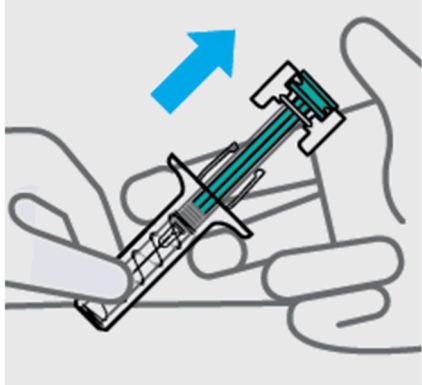
Iglo potisnite v kožo s hitrim sunkovitim gibom.



Sprostite kožno gubo in premestite roko
S prosto roko primite telo injekcijske brizge.



Pritisnite bat
Palec druge roke postavite na bat in ga **potisnite čisto do konca, dokler se ne ustavi.**



Prenehajte pritiskati na bat
Varnostni ščitnik bo potegnil iglo iz kože, jo pokril in se zaskočil.

3. Po injiciranju

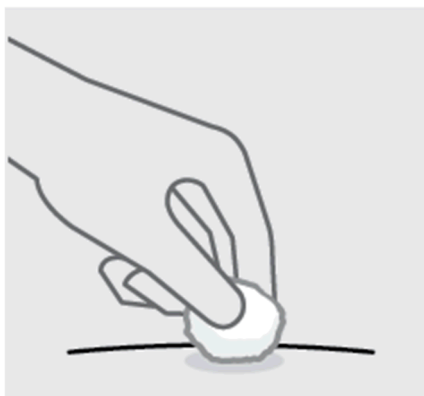


Zavržite uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo

Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi odložite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov.

Napolnjene injekcijske brizge **ne** zavržite med gospodinjske odpadke.

Ko bo posoda za odstranjevanje ostrih predmetov polna, poskrbite, da jo boste zavrgli v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.



Preglejte mesto injiciranja

Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi ali tekočine. Na kožo pritisnite kosem vate ali zloženec iz gaze in ga držite tako dolgo, da se morebitna krvavitev ustavi.

Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Če je potrebno, pokrijte mesto injiciranja z obližem.

S tem ste zaključili injiciranje.

Navodilo za uporabo

Tremfya 100 mg OnePress raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku guselkumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya
3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremfya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremfya vsebuje učinkovino guselkumab. To je vrsta beljakovine, ki jo imenujemo monoklonsko protitelo.

To zdravilo deluje tako, da nevtralizira aktivnost beljakovine, ki jo imenujemo IL-23. Pri ljudeh s psoriazo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana.

Psoriza s plaki

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo psorizo s plaki. Psoriza s plaki je vnetna bolezen, ki prizadene kožo in nohte.

Zdravilo Tremfya lahko izboljša stanje kože in izgled nohtov ter zmanjša simptome psorize, kot so luščenje kože, drobno luščenje ali luščenje zaplat kože, srbenje, bolečina in sklenje.

Psoriatični artritis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje bolezni z imenom "psoriatični artritis", ki je vnetna bolezen sklepov s pogosto pridruženo psorizo s plaki. Če imate psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ne bo prišlo do dobrega odziva na ta zdravila ali v primeru neprenašanja boste za zmanjševanje znakov in simptomov te bolezni dobili zdravilo Tremfya. Zdravilo Tremfya je mogoče prejemati samostojno ali skupaj z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat.

Pri psoriatičnem artritisu vam bo uporaba zdravila Tremfya koristila, saj ublaži znake in simptome bolezni, upočasni razvoj okvar hrustanca in kostnine v sklepih in izboljša zmogljivost za opravljanje običajnih vsakodnevnih dejavnosti.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda dobili zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju ulceroznega kolitisa lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, med drugim pojavljanje krvi v blatu, potrebo po takojšnjem odvajanju blata, pogostnost odvajanja blata, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju Crohnove bolezni lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, kot so driska, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya

Ne uporabljajte zdravila Tremfya

- če ste alergični na guselkumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom.
- Če imate aktivno okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tremfya se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite zaradi okužbe;
- če imate okužbo, ki je dolgotrajna ali ponavljajoča;
- če imate tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki ima tuberkulozo;
- če menite, da imate okužbo ali simptome okužbe (glejte "Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije");
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali če morate prejeti cepivo med zdravljenjem z zdravilom Tremfya.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred in med uporabo zdravila Tremfya boste morda morali opraviti krvne preiskave, na katere vas bo napotil zdravnik, da bo preveril, ali imate zvišane koncentracije jetrnih encimov. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Tremfya na vsake 4 tedne, pride do zvišanja koncentracije jetrnih encimov bolj pogosto kot pri tistih, ki prejema zdravilo Tremfya na vsakih 8 tednov (glejte "Kako uporabljati zdravilo Tremfya" v poglavju 3).

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Tremfya lahko povzroča resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. V času prejemanja zdravila Tremfya morate biti pozorni na znake takih težav.

Med znaki in simptomi okužbe so lahko zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi, bolečine v mišicah, kašelj, zadihanost, pekoč občutek pri uriniranju ali uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, kri v izmečku (izkašljani sluzi), hujšanje, driska ali bolečine v trebuhu, vroča, rdeča ali boleča koža ali rane oziroma spremembe na koži, ki so drugačne od vaših psoriatičnih sprememb.

Pri uporabi zdravila Tremfya je prišlo do resnih alergijskih reakcij. Simptomi takih reakcij so lahko: oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju in dihanju, občutek slabosti pred omedlevico ali omotičnost ter koprivnica (glejte pod naslovom "Resni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če opazite katerekoli znake, ki bi lahko pomenili, da je prišlo do resne alergijske reakcije ali okužbe, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in **takoj** obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali..

Druga zdravila in zdravilo Tremfya

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Tremfya vam ne smejo dati nekaterih vrst cepiv (živa cepiva).

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Tremfya ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker vpliv tega zdravila pri nosečnicah ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se zaščitite pred zanositvijo, zato morate med uporabo zdravila Tremfya in še najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pogovorite s svojim zdravnikom.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa prejeli zdravilo Tremfya.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Tremfya je malo verjetno, da bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tremfya je treba dajati in kako dolgo

Vaš zdravnik bo presodil, kako dolgo boste potrebovali zdravilo Tremfya.

Psoriaza s plaki

- Prvi odmerek 100 mg (vsebinsko enega napolnjenega injekcijskega peresnika) boste prejeli s podkožno injekcijo (subkutano), ki vam jo bo injiciral vaš zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste naslednji odmerek prejeli čez 4 tedne, nadaljne odmerke pa boste prejeli na vsakih 8 tednov.

Psoriatični artritis

- Prvi odmerek je 100 mg (vsebinsko enega napolnjenega injekcijskega peresnika) in ga boste prejeli s podkožno injekcijo (subkutano). Injiciral vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste naslednji odmerek prejeli čez 4 tedne, nadaljne odmerke pa boste prejeli na vsakih 8 tednov. Nekateri bolniki lahko po prvem odmerku nadaljnje odmerke zdravila Tremfya prejema na vsake 4 tedne. Kako pogosto boste prejeli zdravilo Tremfya, bo določil zdravnik.

Ulcerozni kolitis

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) dajanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano dajanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Crohnova bolezen

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) odmerjanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano odmerjanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Skupaj z zdravnikom se lahko odločita, da si boste zdravilo Tremfya injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Tremfya injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro. Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali medicinska sestra.

Pred uporabo zdravila, za natančna navodila za uporabo zdravila Tremfya skrbno preberite "Navodila za injiciranje", ki so priložena v škatli.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Tremfya kot bi smeli

Če se prejeli več zdravila Tremfya, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli pred predvidenim rokom, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tremfya

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Tremfya, obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tremfya

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tremfya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Tremfya, se vam simptomi lahko ponovno pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in takoj obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč:

Možnost resne alergijske reakcije (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)- znaki ali simptomi lahko vključujejo:

- oteženo dihanje ali požiranje
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla oziroma žrela
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi kožnimi spremembami
- občutek slabosti pred omedlevico, znižan krvni tlak ali omotičnost

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so blagi do zmerni. Če kateri od navedenih neželenih učinkov postane resen, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe dihal

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečina v sklepih (artralgija)
- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- kožni izpuščaj
- rdečina, draženje ali bolečina na mestu injiciranja zdravila

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- okužbe z virusom herpesa simpleksa
- glivična okužba kože, na primer med prsti nog (atletsko stopalo)
- trebušna gripa (vnetje želodčne in črevesne sluznice)
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremfya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika in na zunanji škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je vsebina motna, obarvana ali vsebuje večje delce. Pred uporabo vzemite škatlo iz hladilnika in napolnjen injekcijski peresnik pustite v škatli ter počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

To zdravilo je namenjeno enkratni uporabi. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremfya

- Učinkovina je guselkumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbat 80").

Izgled zdravila Tremfya in vsebina pakiranja

Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija). Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo po en napolnjen injekcijski peresnik, in v skupnih pakiranjih, ki vključujejo 2 škatli, od katerih vsaka vsebuje po 1 napolnjen injekcijski peresnik. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemska

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

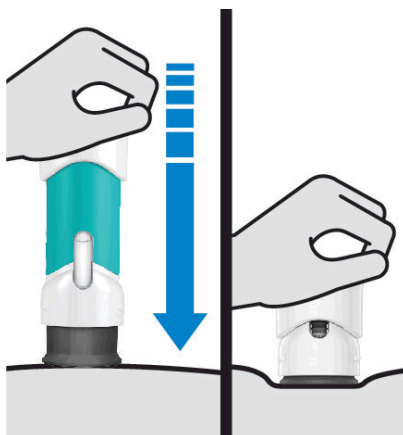
Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

**Navodila za injiciranje
zdravila Tremfya
100-miligramski OnePress napolnjen injekcijski peresnik**



MEDICINSKI PRIPOMOČEK ZA ENKRATNO UPORABO

Pomembno

Če zdravnik presodi, da ste si sposobni zdravilo Tremfya injicirati sami oziroma da vam ga lahko doma injicira vaš skrbnik, vas mora naučiti, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Tremfya z napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Tremfya in vsakokrat, ko dobite nov napolnjen injekcijski peresnik, preberite ta Navodila za injiciranje. V navodilih so lahko navedene nove informacije. Ta navodila ne nadomeščajo pogovora o vaši bolezni in zdravljenju z zdravnikom. Preden začnete z injiciranjem, si skrbno preberite tudi Navodilo za uporabo in se o morebitnih vprašanjih pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Da boste injicirali celoten odmerek, morate med injiciranjem potiskati držalo navzdol do konca, dokler zeleno telo ni več vidno.

Med injiciranjem NE DVIGUJTE NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA. Če ga boste dvignili, se bo napolnjen injekcijski peresnik zaskočil, vi pa ne boste prejeli celotnega odmerka.



Navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzujte.

Napolnjenega injekcijskega peresnika nikoli **ne** stresajte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in mehanskimi poškodbami.

Zdravilo Tremfya in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!



Potrebujete pomoč?

Pokličite svojega zdravnika in pri njem poiščite odgovore na svoja vprašanja. Če potrebujete dodatno pomoč ali bi radi povedali svoje mnenje, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v vaši državi.

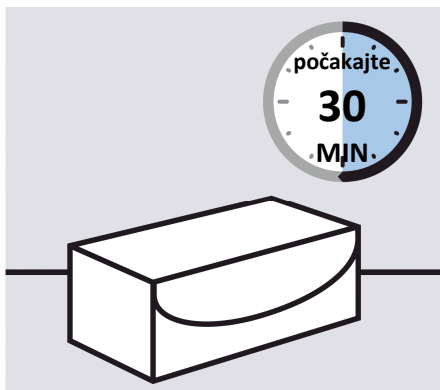
Kako izgleda napolnjen injekcijski peresnik



Potrebovali boste naslednje:

- 1 alkoholni zloženec
- 1 kos vate ali zloženec iz gaze
- 1 samolepilni obliž
- 1 posodo za odstranjevanje ostrih predmetov (glejte korak 3)

1. Pripravite vse za injiciranje

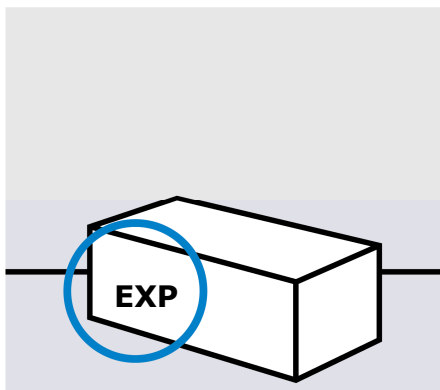


Preglejte vsebino škatle in pustite zdravilo Tremfya, da se ogreje na sobno temperaturo

Škatlo z napolnjenim injekcijskim peresnikom vzemite iz hladilnika.

Napolnjen injekcijski peresnik pustite v škatli na ravni površini. Pred uporabo naj stoji na sobni temperaturi **približno 30 minut**.

Ne ogrevajte ga na noben drug način.



Preverite datum izteka roka uporabnosti (EXP), ki je napisan na škatli.

Če je rok uporabnosti potekel, zdravila **ne** uporabite.

Če je škatla poškodovana ali ni več originalno zaprta, **ne** injicirajte zdravila.

Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam priskrbita nov napolnjen injekcijski peresnik.

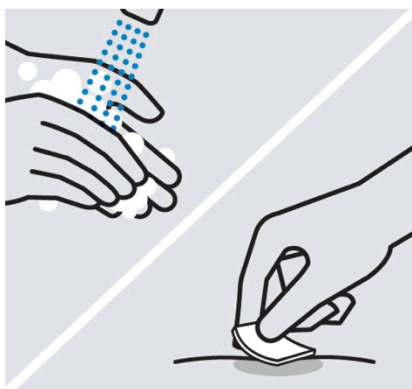


Izberite mesto injiciranja

Izberite med naslednjimi mesti za injiciranje:

- **sprednji del stegen** (priporočljivo)
- spodnji del trebuha
Ne injicirajte v območje manj kot 5 cm stran od popka.
- zadnji del nadlakti (če vam zdravilo injicira skrbnik)

Zdravila **ne** injicirajte v mesta, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči oziroma kjer so brazgotine ali strije.



Umijte si roke

Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.

Očistite mesto injiciranja

Izbrano mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.

Ko ste mesto injiciranja očistili, se ga **ne** dotikajte in **ne** sušite s fenom ali pihanjem.



Preverite tekočino v okencu

Napolnjen injekcijski peresnik vzemite iz škatle.

Skozi okence si oglejte tekočino. Biti mora bistra do rahlo rumenkasta in lahko vsebuje drobne bele ali prosojne delce. Opazite lahko tudi enega ali več zračnih mehurčkov.

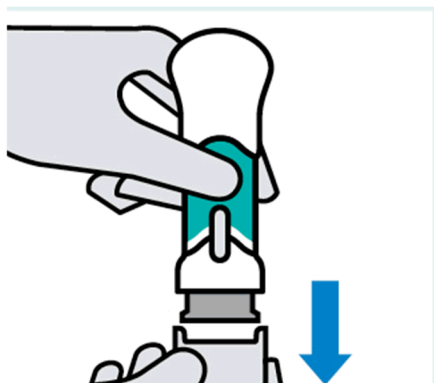
To je normalno.

Ne injicirajte zdravila:

- če je tekočina motna
- ali obarvana
- ali če vsebuje večje delce.

Če ste v dvomu, pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam priskrbita nov napolnjen injekcijski peresnik.

2. Injicirajte zdravilo Tremfya z napolnjenim injekcijskim peresnikom



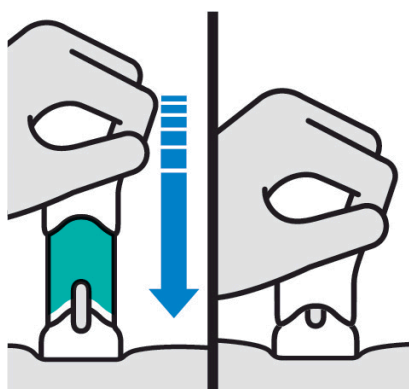
Pokrovček potegnite s peresnika, ko ste pripravljeni na injiciranje

Ko je pokrovček odstranjen, pazite, da se z rokami ne dotaknete varovala igle. Normalno je, da se pojavi nekaj kapljic tekočine.

Zdravilo injicirajte v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka.

Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj. S tem bi lahko poškodovali iglo.

Če vam napolnjen injekcijski peresnik po odstranitvi pokrovčka pade iz rok, ga **ne** uporabite. Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam priskrbita nov napolnjen injekcijski peresnik.



Napolnjen injekcijski peresnik postavite navpično na kožo

Držalo potisnite navzdol do konca, dokler zeleno telo ni več vidno

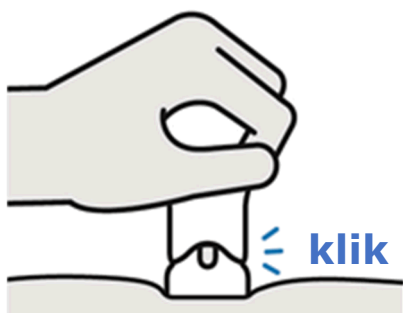
MED INJICIRANJEM NE DVIGUJTE NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA!

Če ga boste dvignili, se bo varovalo igle zaskočilo in pokazal se bo rumen obroč, vi pa ne boste prejeli celotnega odmerka.

Ko se injiciranje začne, lahko zaslišite klik. Nadaljujte s potiskanjem držala.

Če začutite upor, potiskajte še naprej. To je normalno.

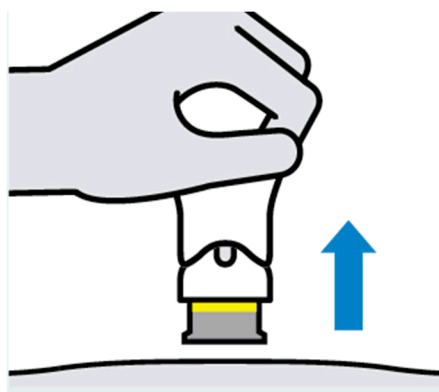
Medtem ko potiskate držalo navzdol, se zdravilo injicira. Držalo potiskajte tako hitro, kot vam najbolj ustreza.



Preverite, ali je injiciranje zaključeno

Injiciranje je zaključeno:

- **ko zeleno telo ni več vidno,**
- ko držala ne morete več potisniti naprej
- in ko lahko zaslišite klik.



Injekcijski peresnik dvignite naravnost s kože

Prikaže se rumen obroč, ki potrjuje, da se je varovalo igle zaskočilo.

3. Po injiciranju



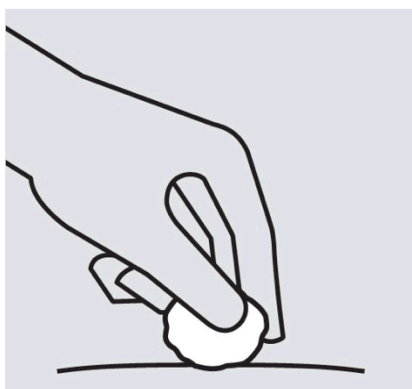
Zavržite uporabljen napolnjen injekcijski peresnik

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik takoj po uporabi odložite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov.

Ko bo posoda za odstranjevanje ostrih predmetov polna, poskrbite, da jo boste zavrgli v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** zavržite med gospodinjske odpadke.

Posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne** odlagajte med odpadke za recikliranje.



Preglejte mesto injiciranja

Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi ali tekočine. Na kožo pritisnite kosem vate ali zloženec iz gaze in ga držite tako dolgo, da se morebitna krvavitev ustavi.

Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Če je potrebno, pokrijte mesto injiciranja z obližem.

S tem ste zaključili injiciranje.

Navodilo za uporabo

Tremfya 100 mg PushPen raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku guselkumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya
3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremfya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremfya vsebuje učinkovino guselkumab. To je vrsta beljakovine, ki jo imenujemo monoklonsko protitelo.

To zdravilo deluje tako, da nevtralizira aktivnost beljakovine, ki jo imenujemo IL-23. Pri ljudeh s psoriazijo, psoriatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana.

Psoriza s plaki

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo psoriazijo s plaki. Psoriza s plaki je vnetna bolezen, ki prizadene kožo in nohte.

Zdravilo Tremfya lahko izboljša stanje kože in izgled nohtov ter zmanjša simptome psorijeze, kot so luščenje kože, drobno luščenje ali luščenje zaplat kože, srbenje, bolečina in sklenjenje.

Psoriatični artritis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje bolezni z imenom "psoriatični artritis", ki je vnetna bolezen sklepov s pogosto pridruženo psoriazijo s plaki. Če imate psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ne bo prišlo do dobrega odziva na ta zdravila ali v primeru neprenašanja boste za zmanjševanje znakov in simptomov te bolezni dobili zdravilo Tremfya. Zdravilo Tremfya je mogoče prejemati samostojno ali skupaj z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat.

Pri psoriatičnem artritisu vam bo uporaba zdravila Tremfya koristila, saj ublaži znake in simptome bolezni, upočasni razvoj okvar hrustanca in kostnine v sklepih in izboljša zmogljivost za opravljanje običajnih vsakodnevnih dejavnosti.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda dobili zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju ulceroznega kolitisa lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, med drugim pojavljanje krvi v blatu, potrebo po takojšnjem odvajanju blata, pogostnost odvajanja blata, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju Crohnove bolezni lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, kot so driska, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya

Ne uporabljajte zdravila Tremfya

- če ste alergični na guselkumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom.
- Če imate aktivno okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tremfya se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite zaradi okužbe;
- če imate okužbo, ki je dolgotrajna ali ponavljajoča;
- če imate tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki ima tuberkulozo;
- če menite, da imate okužbo ali simptome okužbe (glejte "Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije");
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali če morate prejeti cepivo med zdravljenjem z zdravilom Tremfya.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred in med uporabo zdravila Tremfya boste morda morali opraviti krvne preiskave, na katere vas bo napotil zdravnik, da bo preveril, ali imate zvišane koncentracije jetrnih encimov. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Tremfya na vsake 4 tedne, pride do zvišanja koncentracije jetrnih encimov bolj pogosto kot pri tistih, ki prejema zdravilo Tremfya na vsakih 8 tednov (glejte "Kako uporabljati zdravilo Tremfya" v poglavju 3).

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Tremfya lahko povzroča resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. V času prejemanja zdravila Tremfya morate biti pozorni na znake takih težav.

Med znaki in simptomi okužbe so lahko zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi, bolečine v mišicah, kašelj, zadihanost, pekoč občutek pri uriniranju ali uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, kri v izmečku (izkašljani sluzi), hušanje, driska ali bolečine v trebuhu, vroča, rdeča ali boleča koža ali rane oziroma spremembe na koži, ki so drugačne od vaših psoriatičnih sprememb.

Pri uporabi zdravila Tremfya je prišlo do resnih alergijskih reakcij. Simptomi takih reakcij so lahko: oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju in dihanju, občutek slabosti pred omedlevico ali omotičnost ter koprivnica (glejte pod naslovom "Resni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če opazite katerekoli znake, ki bi lahko pomenili, da je prišlo do resne alergijske reakcije ali okužbe, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in **takoj** obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Tremfya

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Tremfya vam ne smejo dati nekaterih vrst cepiv (živa cepiva).

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Tremfya ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker vpliv tega zdravila pri nosečnicah ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se zaščitite pred zanositvijo, zato morate med uporabo zdravila Tremfya in še najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pogovorite s svojim zdravnikom.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa prejeli zdravilo Tremfya.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Tremfya je malo verjetno, da bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tremfya je treba dajati in kako dolgo

Vaš zdravnik bo presodil, kako dolgo boste potrebovali zdravilo Tremfya.

Psoriaza s plaki

- Prvi odmerek 100 mg (vsebinsko enega napolnjenega injekcijskega peresnika) boste prejeli s podkožno injekcijo (subkutano), ki vam jo bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste naslednji odmerek prejeli čez 4 tedne, nadaljne odmerke pa boste prejeli na vsakih 8 tednov.

Psoriatični artritis

- Prvi odmerek je 100 mg (vsebinsko enega napolnjenega injekcijskega peresnika) in ga boste prejeli s podkožno injekcijo (subkutano). Injiciral vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste naslednji odmerek prejeli čez 4 tedne, nadaljne odmerke pa boste prejeli na vsakih 8 tednov. Nekateri bolniki lahko po prvem odmerku nadaljnje odmerke zdravila Tremfya prejema na vsake 4 tedne. Kako pogosto boste prejeli zdravilo Tremfya, bo določil zdravnik.

Ulcerozni kolitis

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) dajanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano dajanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Crohnova bolezen

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) odmerjanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano odmerjanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Skupaj z zdravnikom se lahko odločita, da si boste zdravilo Tremfya injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Tremfya injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro. Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali medicinska sestra.

Pred uporabo zdravila, za natančna navodila za uporabo zdravila Tremfya skrbno preberite "Navodila za injiciranje", ki so priložena v škatli.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Tremfya kot bi smeli

Če se prejeli več zdravila Tremfya, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli pred predvidenim rokom, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tremfya

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Tremfya, obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tremfya

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tremfya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Tremfya, se vam simptomi lahko ponovno pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in takoj obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč:

Možnost resne alergijske reakcije (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)- znaki ali simptomi lahko vključujejo:

- oteženo dihanje ali požiranje
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla oziroma žrela
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi kožnimi spremembami
- občutek slabosti pred omedlevico, znižan krvni tlak ali omotičnost

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so blagi do zmerni. Če kateri od navedenih neželenih učinkov postane resen, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe dihal

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečina v sklepih (artralgija)
- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- kožni izpuščaj
- rdečina, draženje ali bolečina na mestu injiciranja zdravila

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- okužbe z virusom herpesa simpleksa
- glivična okužba kože, na primer med prsti nog (atletsko stopalo)
- trebušna gripa (vnetje želodčne in črevesne sluznice)
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremfya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika in na zunanji škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je vsebina motna, obarvana ali vsebuje večje delce. Pred uporabo vzemite škatlo iz hladilnika in napolnjen injekcijski peresnik pustite v škatli ter počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

To zdravilo je namenjeno enkratni uporabi. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremfya

- Učinkovina je guselkumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg guselkumaba v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2 “Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbat 80”).

Izgled zdravila Tremfya in vsebina pakiranja

Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija). Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo po en napolnjen injekcijski peresnik, in v skupnih pakiranjih, ki vključujejo 2 škatli, od katerih vsaka vsebuje po 1 napolnjen injekcijski peresnik.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemska

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

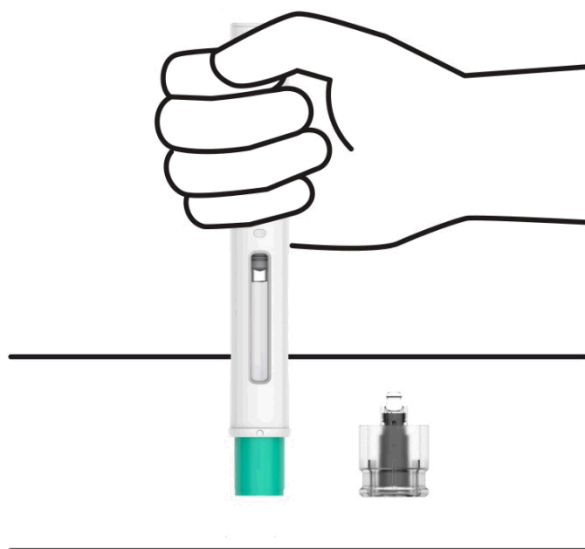
Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

**Navodila za injiciranje
zdravila Tremfya
100 mg PushPen napolnjen injekcijski peresnik**



MEDICINSKI PRIPOMOČEK ZA ENKRATNO UPORABO

Pomembno

Zdravilo Tremfya je na voljo napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki vsebuje en odmerek 100 mg.

Če vaš zdravnik presodi, da ste si sposobni zdravilo Tremfya injicirati sami oziroma da vam ga lahko doma injicira vaš skrbnik, vas mora naučiti, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Tremfya z napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Tremfya in vsakokrat, ko dobite nov napolnjen injekcijski peresnik, preberite ta Navodila za injiciranje. V navodilih so lahko navedene nove informacije. Ta navodila ne nadomeščajo pogovora o vaši bolezni in zdravljenju z zdravnikom. Preden začnete z injiciranjem, si skrbno preberite tudi Navodilo za uporabo in se o morebitnih vprašanjih pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vsak napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Tremfya lahko uporabite samo enkrat. Po injiciranju enega odmerka zavrzite uporabljen napolnjen injekcijski peresnik (glejte korak 4), tudi če je v njem še nekaj zdravila. Uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Tremfya ne smete ponovno uporabiti.



Navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2° C do 8° C.

Ne zamrzujte.

Napolnjenega injekcijskega peresnika nikoli **ne** stresajte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in mehanskimi poškodbami.

Zdravilo Tremfya in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!



Potrebujete pomoč?

Pokličite svojega zdravnika in pri njem poiščite odgovore na svoja vprašanja. Če potrebujete dodatno pomoč ali bi radi povedali svoje mnenje, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v vaši državi.

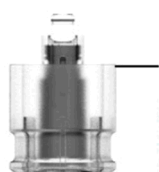
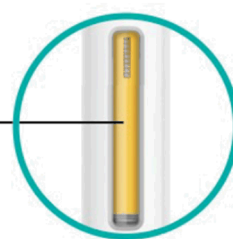
Kako izgleda napolnjen injekcijski peresnik

Pred uporabo



Po uporabi

rumeni bat zapolni
opazovalno okence



pokrovček za iglo
Odstranite ga šele, ko
boste pripravljeni na
injiciranje
(glejte korak 3)

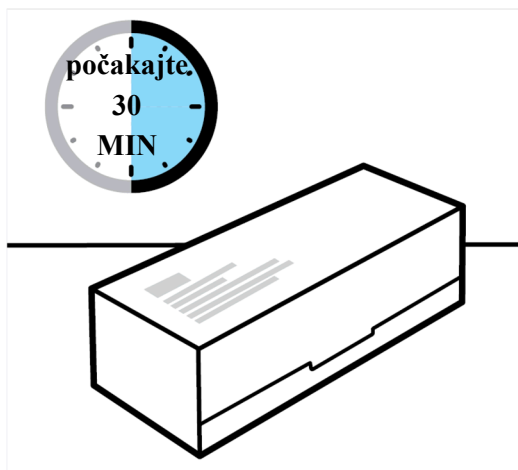
Potrebovali boste naslednje:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik

V škatli niso priloženi:

- alkoholni zloženci
- kosmi vate ali zloženci iz gaze
- samolepilni obliži
- posoda za odstranjevanje ostrih predmetov (glejte korak 4)

1. Pripravite vse za injiciranje



Pustite zdravilo Tremfya, da se ogreje na sobno temperaturo

Škatlo z injekcijskim peresnikom vzemite iz hladilnika. Napolnjen injekcijski peresnik pustite v škatli na ravni površini. Pred uporabo naj stoji na sobni temperaturi **približno 30 minut**.

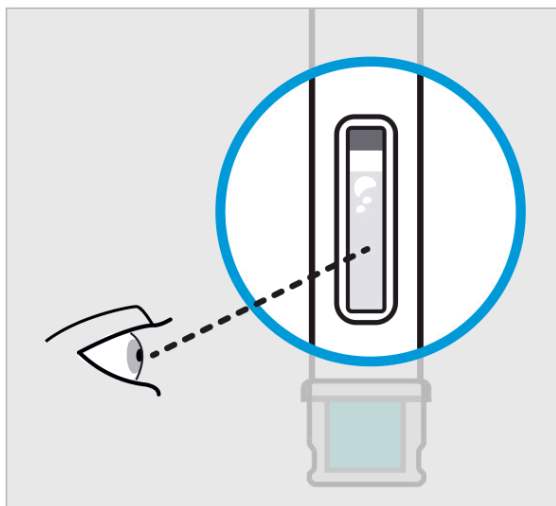
Ne ogrevajte ga na noben drug način.

Preverite datum izteka uporabnosti ('EXP'), ki je napisan na škatli.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je potekel rok uporabnosti ali je škatla poškodovana.

Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam priskrbita nov napolnjen injekcijski peresnik.

2. Pripravite vse za injiciranje



Prepričajte se, da je tekočina bistra do rahlo rumenkasta.

Napolnjen injekcijski presnik vzemite iz škatle.

Tekočino preglejte skozi opazovalno okence. Biti mora bistra do rahlo rumenkasta in lahko vsebuje drobne bele ali prosojne delce. Opazite lahko tudi zračne mehurčke.

To je normalno.

Ne injicirajte zdravila, če je tekočina:

- motna ali
- obarvana ali
- vsebuje večje delce.

Če vam napolnjen injekcijski peresnik pade iz rok, ga **ne** uporabite.

Če ste v dvomu, pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjen injekcijski peresnik zamenja z novim.



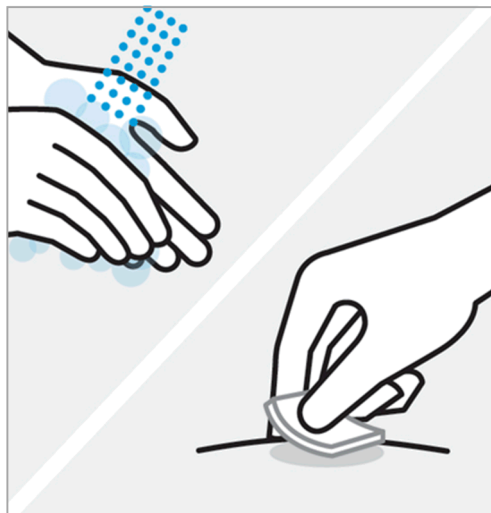
Izberite mesto injiciranja.

Izberite med naslednjimi mesti za injiciranje:

- sprednji del stegen
- spodnji del trebuha
- zadnji del nadlakti (če vam zdravilo injicira skrbnik)

Ne injicirajte v območje manj kot 5 cm stran od popka.

Zdravila **ne** injicirajte v mesta, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči. Izogibajte se predelom, kjer so na koži brazgotine ali strije.



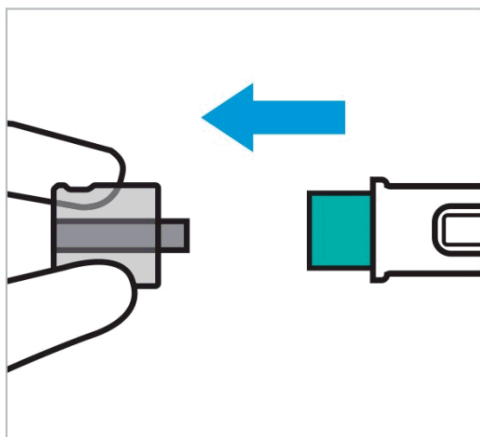
Umijte si roke in očistite mesto injiciranja.

Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.

Izbrano mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.

Ko ste mesto injiciranja očistili, se ga **ne** dotikajte in **ne** sušite s fenom ali pihanjem.

3. Injicirajte zdravilo Tremfya z napolnjenim injekcijskim peresnikom



Pokrovček snemite z igle tik pred injiciranjem.

Ne dotikajte se zelenega varovala igle!

S tem bi lahko sprožili injiciranje, odmerka pa ne bi prejeli.

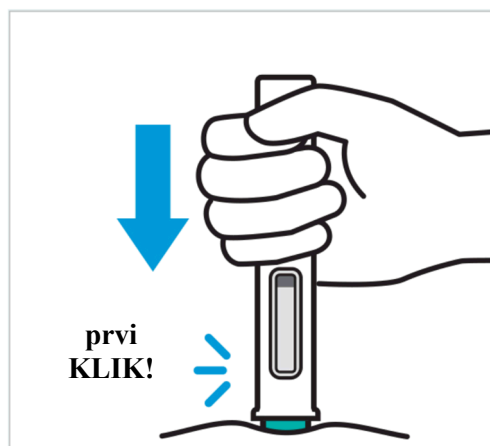
Pokrovček potegnite naravnost stran. It Normalno je, da se pri tem pojavi nekaj kapljic tekočine.

Zdravilo Tremfya injicirajte v 5 minutah po snetju pokrovčka z igle.

Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na iglo, ker jo lahko poškodujete.

Če vam napolnjen injekcijski peresnik pade iz rok po snetju pokrovčka, ga **ne** uporabite

Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjen injekcijski peresnik zamenja z novim.



Napolnjen injekcijski peresnik postavite navpično na mesto injiciranja in ga nato pritisnite proti koži in zadržite v tem položaju.

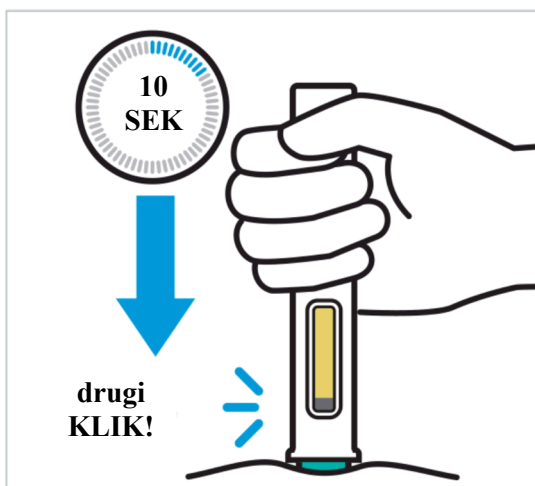
Med injiciranjem ne dvigujte napolnjenega injekcijskega peresnika!

Če ga boste dvignili, se bo zeleno varovalo igle zaskočilo, vi pa ne boste prejeli celotnega odmerka.

Napolnjen injekcijski peresnik postavite navpično na mesto injiciranja tako, da bo zeleno varovalo igle obrnjeno proti koži, opazovalno okence pa proti vam.

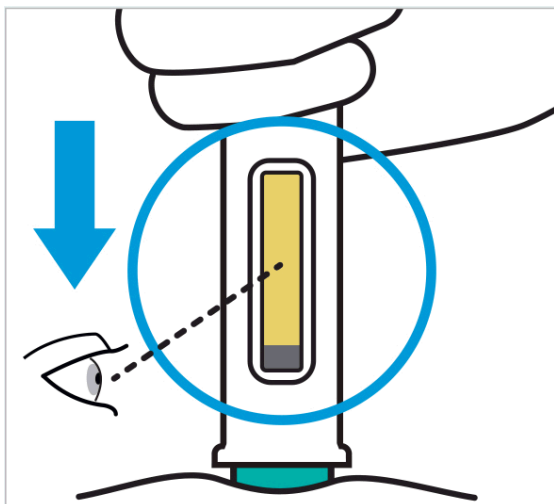
Pritisnite napolnjen injekcijski peresnik navzdol in ga še nekaj časa pritiskajte navzdol proti koži.

Zaslišali boste prvi klik.



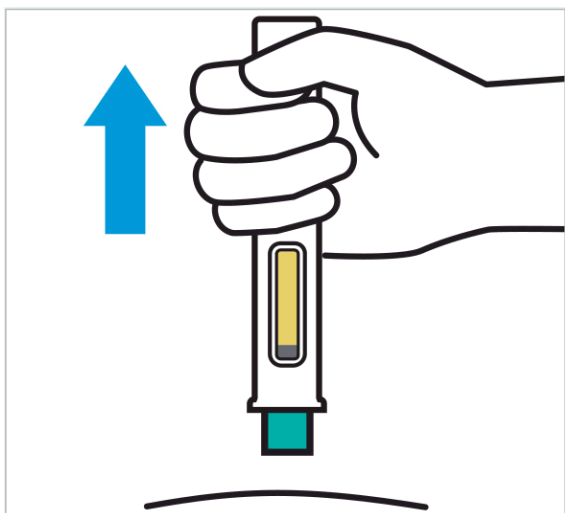
Napolnjen injekcijski peresnik še naprej pritiskajte proti koži približno 10 sekund, da zaslišite drugi klik.

Injiciranje je skoraj končano.



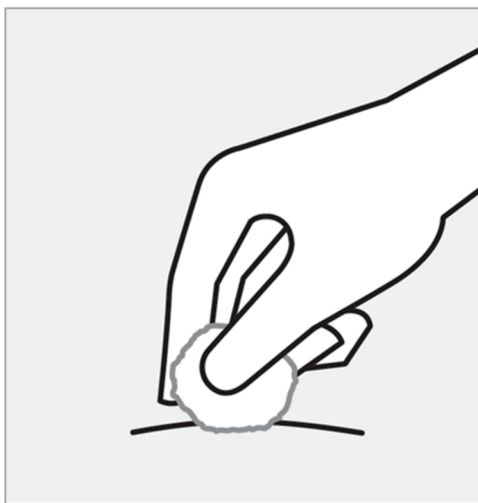
Napolnjen injekcijski peresnik še nekaj časa močno pritiskajte proti koži in se prepričajte, da je injiciranje zaključeno.

Injiciranje je zaključeno, ko se rumeni bat preneha premikati in zapolni opazovalno okence.



Napolnjen injekcijski peresnik dvignite naravnost s kože.

4. Po injiciranju



Preglejte mesto injiciranja

Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi ali tekočine. Na to mesto nežno pritiskajte kosem vate ali zloženec iz gaze, dokler se morebitna krvavitev ne ustavi.

Mesta injiciranja **ne** drgnite. Če je potrebno, pokrijte mesto injiciranja z obližem.

S tem ste zaključili injiciranje.



Zavržite uporabljen napolnjen injekcijski peresnik in pokrovček

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik in pokrovček takoj po uporabi odložite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov.

Ko bo posoda za odstranjevanje ostrih predmetov polna, poskrbite, da jo boste zavrgli v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odvrzite med gospodinjske odpadke.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne** smete reciklirati.

Navodilo za uporabo

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi guselkumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya
3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremfya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremfya vsebuje učinkovino guselkumab. To je vrsta beljakovine, ki jo imenujemo monoklonsko protitelo.

To zdravilo deluje tako, da nevtralizira aktivnost beljakovine, ki jo imenujemo IL-23. Pri ljudeh z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju ulceroznega kolitisa lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, med drugim pojavljanje krvi v blatu, potrebo po takojšnjem odvajanju blata, pogostnost odvajanja blata, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju Crohnove bolezni lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, kot so driska, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya

Ne uporabljajte zdravila Tremfya

- če ste alergični na guselkumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom.
- Če imate aktivno okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tremfya se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite zaradi okužbe;
- če imate okužbo, ki je dolgotrajna ali ponavljajoča;
- če imate tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki ima tuberkulozo;
- če menite, da imate okužbo ali simptome okužbe (glejte "Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije");
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali če morate prejeti cepivo v času zdravljenja z zdravilom Tremfya.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred in med uporabo zdravila Tremfya boste morda morali opraviti krvne preiskave, na katere vas bo napotil zdravnik, da bo preveril, ali imate zvišane koncentracije jetrnih encimov. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Tremfya na vsake 4 tedne, pride do zvišanja koncentracije jetrnih encimov bolj pogosto kot pri tistih, ki prejema zdravilo Tremfya na vsakih 8 tednov (glejte "Kako uporabljati zdravilo Tremfya" v poglavju 3).

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Tremfya lahko povzroča resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. V času prejemanja zdravila Tremfya morate biti pozorni na znake takih težav.

Med znaki in simptomi okužbe so lahko zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi, bolečine v mišicah, kašelj, zadihanost, pekoč občutek pri uriniranju ali uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, kri v izmečku (izkašljani sluzi), hujšanje, driska ali bolečine v trebuhu, vroča, rdeča ali boleča koža ali rane oziroma spremembe na koži.

Pri uporabi zdravila Tremfya je prišlo do resnih alergijskih reakcij. Simptomi takih reakcij so lahko: oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju in dihanju, občutek slabosti pred omedlevico ali omotičnost ter koprivnica (glejte pod naslovom "Resni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če opazite katerekoli znake, ki bi lahko pomenili, da je prišlo do resne alergijske reakcije ali okužbe, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in **takoj** obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Tremfya

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Tremfya vam ne smejo dati nekaterih vrst cepiv (živa cepiva).

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Tremfya ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker vpliv tega zdravila pri nosečnicah ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se zaščitite pred zanositvijo, zato morate med uporabo zdravila Tremfya in še najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pogovorite z zdravnikom.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa prejeli zdravilo Tremfya.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Tremfya je malo verjetno, da bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 1 mg polisorbata 80 v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tremfya je treba dajati in kako dolgo

Vaš zdravnik bo presodil, kako dolgo boste potrebovali zdravilo Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) dajanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano dajanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Crohnova bolezen

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) odmerjanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano odmerjanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejemali:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Skupaj z zdravnikom se lahko odločita, da si boste zdravilo Tremfya injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Tremfya injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro. Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali medicinska sestra.

Pred uporabo zdravila, za natančna navodila za uporabo zdravila Tremfya skrbno preberite "Navodila za injiciranje", ki so priložena v škatli.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Tremfya kot bi smeli

Če se prejeli več zdravila Tremfya, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli pred predvidenim rokom, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tremfya

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Tremfya, obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tremfya

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tremfya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Tremfya, se vam simptomi lahko ponovno pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in takoj obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč:

Možnost resne alergijske reakcije (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) - znaki ali simptomi lahko vključujejo:

- oteženo dihanje ali požiranje
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla oziroma žrela
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi kožnimi spremembami
- občutek slabosti pred omedlevico, znižan krvni tlak ali omotičnost

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so blagi do zmerni. Če kateri od navedenih neželenih učinkov postane resen, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe dihal

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečina v sklepih (artralgija)

- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- kožni izpuščaj
- rdečina, draženje ali bolečina na mestu injiciranja zdravila

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- okužbe z virusom herpesa simpleksa
- glivična okužba kože, na primer med prsti nog (atletsko stopalo)
- trebušna gripa (vnetje želodčne in črevesne sluznice)
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremfya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki injekcijske brizge in na zunanji škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je vsebina motna, obarvana ali vsebuje večje delce. Pred uporabo vzemite škatlo iz hladilnika in napolnjeno injekcijsko brizgo pustite v škatli ter počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

To zdravilo je namenjeno enkratni uporabi. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremfya

- Učinkovina je guselkumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbit 80").

Izgled zdravila Tremfya in vsebina pakiranja

Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija). Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo po eno napolnjeno injekcijsko brizgo, in v skupnih pakiranjih, ki vključujejo dve škatli, od katerih vsaka vsebuje po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

**Navodila za injiciranje
zdravila Tremfya
200-miligramska napolnjena injekcijska brizga**



MEDICINSKI PRIPOMOČEK ZA ENKRATNO UPORABO

Pomembno

Zdravilo Tremfya je na voljo napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki vsebuje en odmerek 200 mg.

Zdravnik vam bo povedal, ali boste morali vsakokrat uporabiti eno ali dve napolnjeni injekcijski brizgi.

Če vaš zdravnik presodi, da ste si sposobni zdravilo Tremfya injicirati sami oziroma da vam ga lahko doma injicira vaš skrbnik, vas mora naučiti, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Tremfya z napolnjeno injekcijsko brizgo,

Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge zdravila Tremfya in vsakokrat, ko obnovite zalogo zdravil, preberite ta Navodila za injiciranje. V navodilih so lahko navedene nove informacije. Ta navodila ne nadomeščajo pogovora o vaši bolezni in zdravljenju z zdravnikom. Preden začnete z injiciranjem, si skrbno preberite tudi Navodilo za uporabo in se o morebitnih vprašanjih pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Tremfya lahko uporabite samo enkrat. Po injiciranju enega odmerka zavrzite uporabljen napolnjeno injekcijsko brizgo (glejte korak 4), tudi če je v njej še nekaj zdravila. Uporabljene napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Tremfya ne smete ponovno uporabiti.

Zdravilo Tremfya v napolnjeni injekcijski brizgi je namenjeno injiciranju pod kožo in ne v mišico ali v veno. Po končanem injiciranju se bo igla pomaknila nazaj v telo brizge in se tam zaskočila.



Navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge **ne stresajte**.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in mehanskimi poškodbami.

Zdravilo Tremfya in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!

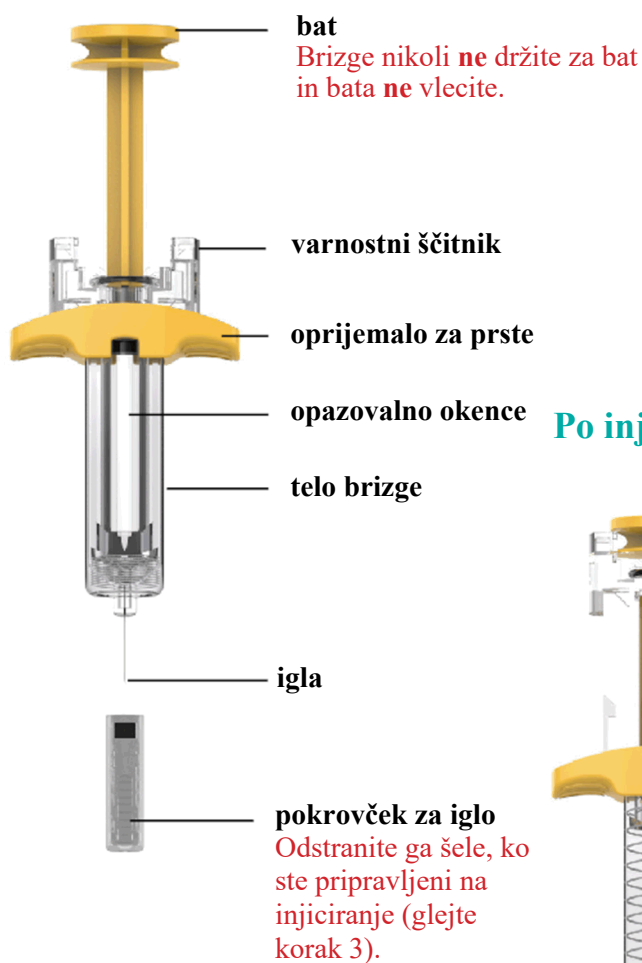


Potrebujete pomoč?

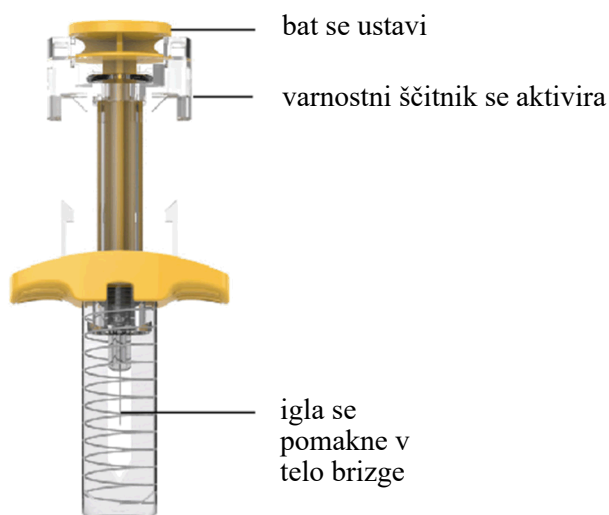
Pokličite svojega zdravnika in pri njem poiščite odgovore na svoja vprašanja. Če potrebujete dodatno pomoč ali bi radi povedali svoje mnenje, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v vaši državi.

Kako izgleda napolnjena injekcijska brizga

Pred injiciranjem



Po injiciranju



Potrebovali boste naslednje:

- 1 ali 2 napolnjeni injekcijski brizgi glede na odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik

V škatli niso priloženi:

- alkoholni zloženci
- kosmi vate ali zloženci iz gaze
- samolepilni obliži
- posoda za odstranjevanje ostrih

1. Pripravite se

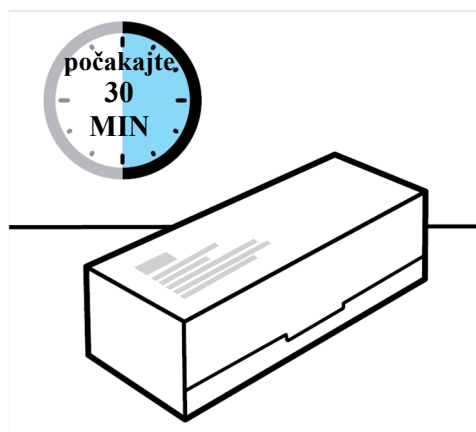


Preverite, kateri odmerek potrebujete, da boste vedeli, ali morate uporabiti 1 ali 2 napolnjeni injekcijski brizgi, in preglejte eno ali dve škatli z zdravilom.

Eno ali dve škatli z napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika.

Preverite datum izteka roka uporabnosti ('EXP').

Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabite, če je potekel rok uporabnosti ali je škatla poškodovana. Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjeno injekcijsko brizgo zamenja z novo.

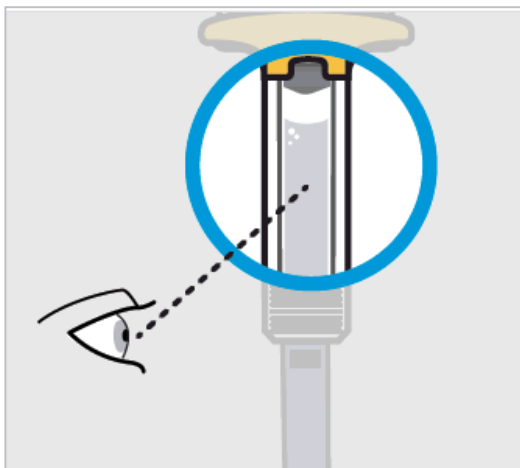


Pustite zdravilo Tremfya, da se ogreje na sobno temperaturo.

Položite eno ali dve škatli na ravno površino in pustite, da pred uporabo stoji (stojita) na sobni temperaturi približno **30 minut**.

Napolnjenih injekcijskih brizg **ne** ogrevajte na noben drug način.

2. Pripravite vse za injiciranje



Prepričajte se, da je tekočina bistra do rahlo rumenkasta.

Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz škatle.

Tekočino preglejte skozi opazovalno okence: biti mora bistra do rahlo rumenkasta in lahko vsebuje drobne bele ali prosojne delce. Opazite lahko tudi zračne mehurčke. To je normalno.

Ne injicirajte zdravila, če je tekočina:

- motna ali
- obarvana ali
- vsebuje večje delce.

Če vam napolnjena injekcijska brizga pade iz rok, je **ne** uporabite.

Če ste v dvomu, pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjeno injekcijsko brizgo zamenja z novo.



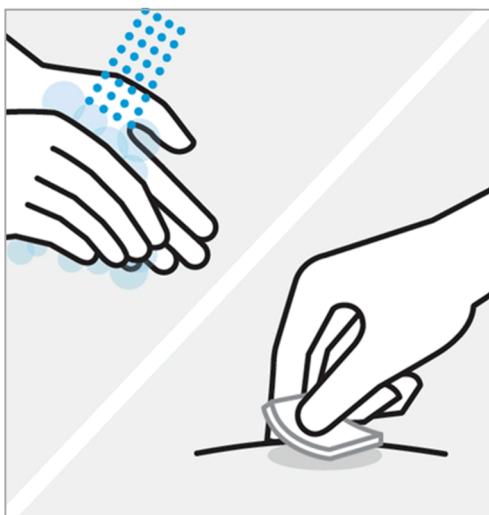
Izberite mesto injiciranja.

Izberite med naslednjimi mesti za injiciranje:

- sprednji del stegen
 - spodnji del trebuha
 - zadnji del nadlakti (če vam zdravilo injicira skrbnik)
- Ne injicirajte v območje manj kot 5 cm stran od popka.

Če morate za celoten odmerek dati 2 injekciji, si za vsako izberite drug predel ali dve mesti injiciranja, ki sta med seboj oddaljeni najmanj 5 centimetrov.

Zdravila **ne** injicirajte v mesta, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči. Izogibajte se predelom, kjer so na koži brazgotine ali strije.



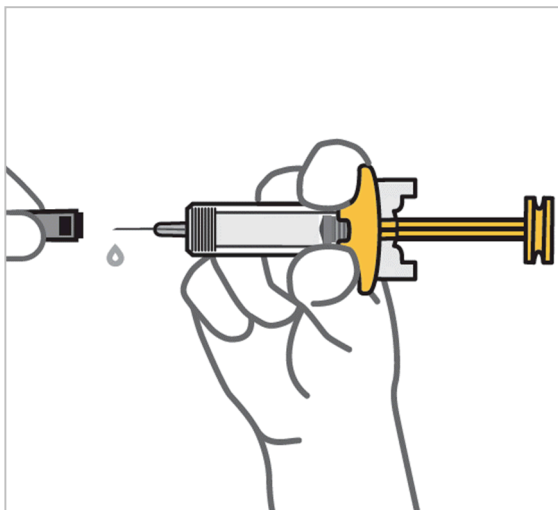
Umijte si roke in očistite mesto injiciranja.

Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.

Izbrano mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.

Ko ste mesto injiciranja očistili, se ga **ne** dotikajte in **ne** sušite s fenom ali pihanjem.

3. Injicirajte zdravilo Tremfya z napolnjeno injekcijsko brizgo



Pokrovček snemite z igle tik pred injiciranjem.

Primite telo napolnjene injekcijske brizge in potegnite pokrovček naravnost stran.

Normalno je, da se pri tem pojavi nekaj kapljic tekočine.

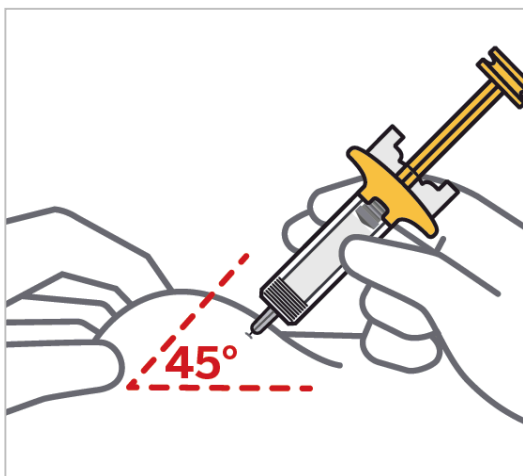
Zdravilo Tremfya injicirajte v 5 minutah po snetju pokrovčka z igle.

Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na iglo, saj bi s tem lahko poškodovali iglo ali se nehote zbadli.

Ne dotikajte se igle in se z njo **ne** dotikajte drugih površin.

Če vam napolnjena injekcijska brizga pade iz rok, je **ne** uporabite. Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjeno injekcijsko brizgo zamenja z novo.

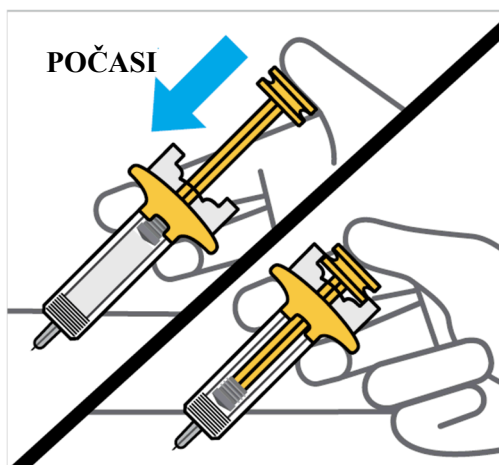
Napolnjene injekcijske brizge nikoli ne držite za bat in bata ne vlecite.



Kožo stisnite v gubo in iglo potisnite v kožo pod kotom približno 45 stopinj.

Pomembno je, da naredite dovolj veliko kožno gubo, da boste zdravilo injicirali pod kožo in ne v mišico.

Iglo potisnite v kožo s hitrim sunkovitim gibom.



Počasi potiskajte bat čisto do konca, dokler se ne ustavi, da boste injicirali vso tekočino.
 Povsem normalno je, če pri tem čutite, da se bat nekoliko upira potiskanju.

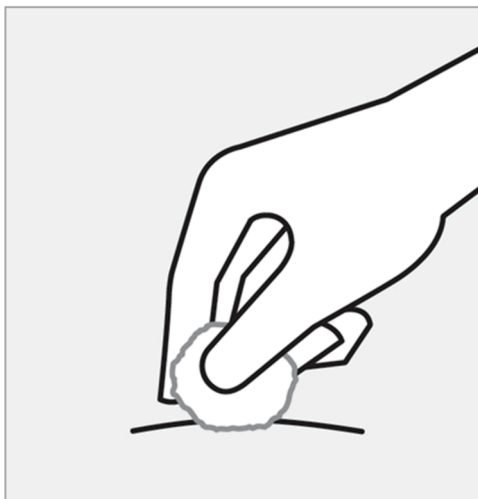


Prenehajte pritiskati na bat, da se igla povleče iz kože.

Igla se bo pomaknila v telo brizge in se tam zaskočila.

Če za prejem predpisanega odmerka potrebujete dve injekciji, z drugo napolnjeno injekcijsko brizgo ponovite korake 2 do 4.

4. Po injiciranju



Preglejte mesto injiciranja.

Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi ali tekočine. Na to mesto nežno pritiskajte kosem vate ali zloženec iz gaze, dokler se morebitna krvavitev ne ustavi.

Mesta injiciranja **ne** drgnite. Če je potrebno, pokrijte mesto injiciranja z obližem.

S tem ste zaključili injiciranje.



Zavržite uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo.

Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi odložite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov.

Ko bo posoda za odstranjevanje ostrih predmetov polna, poskrbite, da jo boste zavrgli v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Napolnjene injekcijske brizge **ne** odvrzite med gospodinjske odpadke.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne** smete reciklirati.

Navodilo za uporabo

Tremfya 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku guselkumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya
3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremfya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremfya vsebuje učinkovino guselkumab. To je vrsta beljakovine, ki jo imenujemo monoklonsko protitelo.

To zdravilo deluje tako, da nevtralizira aktivnost beljakovine, ki jo imenujemo IL-23. Pri ljudeh z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda dobili zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju ulceroznega kolitisa lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, med drugim pojavljanje krvi v blatu, potrebo po takojšnjem odvajanju blata, pogostnost odvajanja blata, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju Crohnove bolezni lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, kot so driska, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya

Ne uporabljajte zdravila Tremfya

- če ste alergični na guselkumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom.
- Če imate aktivno okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tremfya se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite zaradi okužbe;
- če imate okužbo, ki je dolgotrajna ali ponavljajoča;
- če imate tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki ima tuberkulozo;
- če menite, da imate okužbo ali simptome okužbe (glejte "Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije");
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali če morate prejeti cepivo med zdravljenjem z zdravilom Tremfya.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred in med uporabo zdravila Tremfya boste morda morali opraviti krvne preiskave, na katere vas bo napotil zdravnik, da bo preveril, ali imate zvišane koncentracije jetrnih encimov. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Tremfya na vsake 4 tedne, pride do zvišanja koncentracije jetrnih encimov bolj pogosto kot pri tistih, ki prejemajo zdravilo Tremfya na vsakih 8 tednov (glejte "Kako uporabljati zdravilo Tremfya" v poglavju 3).

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Tremfya lahko povzroča resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. V času prejemanja zdravila Tremfya morate biti pozorni na znake takih težav.

Med znaki okužbe so lahko zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi, bolečine v mišicah, kašelj, zadihanost, pekoč občutek pri uriniranju ali uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, kri v izmečku (izkašljani sluzi), hujšanje, driska ali bolečine v trebuhu, vroča, rdeča ali boleča koža ali rane oziroma spremembe na koži.

Pri uporabi zdravila Tremfya je prišlo do resnih alergijskih reakcij, ki so lahko vključevale naslednje simptome, otekllost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju in dihanju, občutek slabosti pred omedlevico ali omotičnost ter koprivnica (glejte pod naslovom "Resni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če opazite katerekoli znake, ki bi lahko pomenili, da je prišlo do resne alergijske reakcije ali okužbe, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in **takoj** obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Tremfya

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Tremfya vam ne smejo dati nekaterih vrst cepiv (živa cepiva).

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Tremfya ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker vpliv tega zdravila pri nosečnicah ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se zaščitite pred zanositvijo, zato morate med uporabo zdravila Tremfya in še najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pogovorite s svojim zdravnikom.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa prejeli zdravilo Tremfya.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Tremfya je malo verjetno, da bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 1 mg polisorbata 80 v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tremfya je treba dajati in kako dolgo

Vaš zdravnik bo presodil, kako dolgo boste potrebovali zdravilo Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) dajanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano dajanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Crohnova bolezen

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejimate bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) odmerjanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano odmerjanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejemali:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov.
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Skupaj z zdravnikom se lahko odločita, da si boste zdravilo Tremfya injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Tremfya injicirate sami. Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro. Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali medicinska sestra.

Pred uporabo zdravila, za natančna navodila za uporabo zdravila Tremfya skrbno preberite "Navodila za injiciranje", ki so priložena v škatli.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Tremfya kot bi smeli

Če se prejeli več zdravila Tremfya, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli pred predvidenim rokom, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tremfya

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Tremfya, obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tremfya

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tremfya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Tremfya, se vam simptomi lahko ponovno pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in takoj obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč:

Možnost resne alergijske reakcije (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)- znaki lahko vključujejo:

- oteženo dihanje ali požiranje
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla oziroma žrela
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi kožnimi spremembami
- občutek slabosti pred omedlevico, znižan krvni tlak ali omotičnost

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so blagi do zmerni. Če kateri od navedenih neželenih učinkov postane resen, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe dihal

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečina v sklepih (artralgija)

- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- kožni izpuščaj
- rdečina, draženje ali bolečina na mestu injiciranja zdravila

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- okužbe z virusom herpesa simpleksa
- glivična okužba kože, na primer med prsti nog (atletsko stopalo)
- trebušna gripa (vnetje želodčne in črevesne sluznice)
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremfya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika in na zunanji škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je vsebina motna, obarvana ali vsebuje večje delce. Pred uporabo vzemite škatlo iz hladilnika in napolnjen injekcijski peresnik pustite v škatli ter počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

To zdravilo je namenjeno enkratni uporabi. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremfya

- Učinkovina je guselkumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg guselkumaba v 2 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbata 80 (E433), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80").

Izgled zdravila Tremfya in vsebina pakiranja

Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za injiciranje (injekcija). Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo po en napolnjen injekcijski peresnik, in v skupnih pakiranjih, ki vključujejo 2 škatli, od katerih vsaka vsebuje po 1 napolnjen injekcijski peresnik. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemska

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

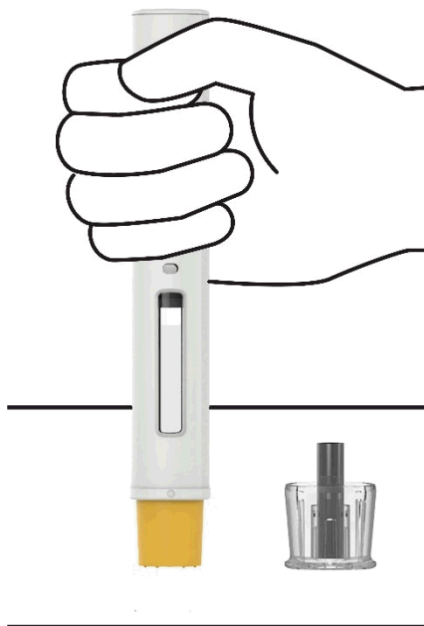
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

**Navodila za injiciranje
zdravila Tremfya
200 mg v napolnjenem injekcijskem peresniku**



MEDICINSKI PRIPOMOČEK ZA ENKRATNO UPORABO

Pomembno

Zdravilo Tremfya je na voljo napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki vsebuje en odmerek 200 mg.

Zdravnik vam bo povedal, ali boste morali vsakokrat uporabiti en ali dva napolnjena injekcijska peresnika.

Če vaš zdravnik presodi, da ste si sposobni zdravilo Tremfya injicirati sami oziroma da vam ga lahko doma injicira vaš skrbnik, vas mora naučiti, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Tremfya z napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Tremfya in vsakokrat, ko dobite nov napolnjen injekcijski peresnik, preberite ta Navodila za injiciranje. V navodilih so lahko navedene nove informacije. Ta navodila ne nadomeščajo pogovora o vaši bolezni in zdravljenju z zdravnikom. Preden začnete z injiciranjem, si skrbno preberite tudi Navodilo za uporabo in se o morebitnih vprašanjih pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vsak napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Tremfya lahko uporabite samo enkrat. Po injiciranju enega odmerka zavrzite uporabljen napolnjen injekcijski peresnik (glejte korak 4), tudi če je v njem še nekaj zdravila. Uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete ponovno uporabiti.



Navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzujte.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne stresajte**.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in mehanskimi poškodbami.

Zdravilo Tremfya in vsa druga zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!

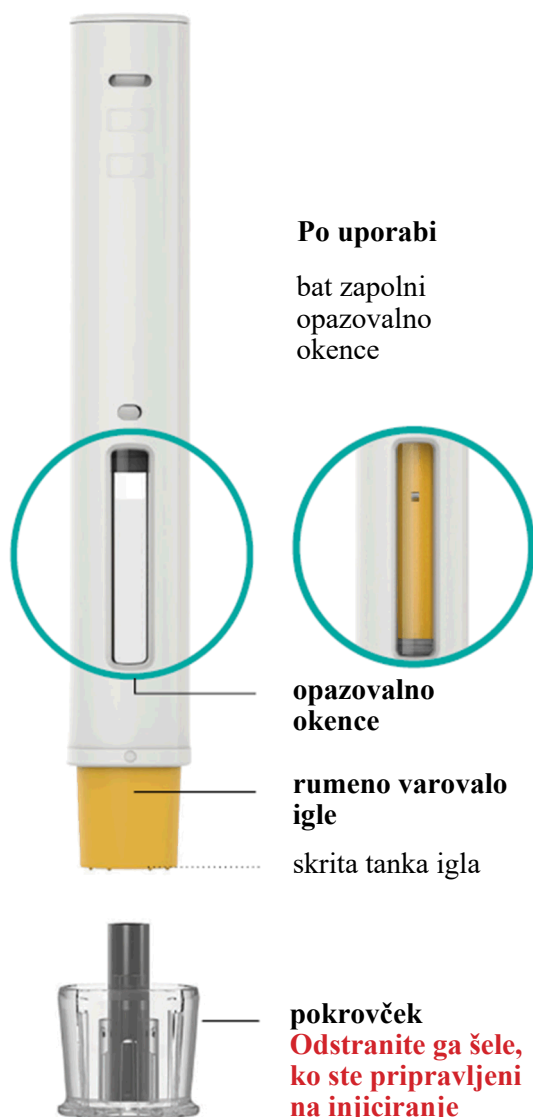


Potrebujeate pomoč?

Pokličite svojega zdravnika in pri njem poiščite odgovore na svoja vprašanja. Če potrebujete dodatno pomoč ali bi radi povedali svoje mnenje, v Navodilu za uporabo poiščite kontaktne podatke predstavništva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v vaši državi.

Kako izgleda napolnjen injekcijski peresnik

Pred uporabo



Po uporabi

bat zapolni
opazovalno
okence



opazovalno
okence

rumeno varovalo
igle

skrita tanka igla



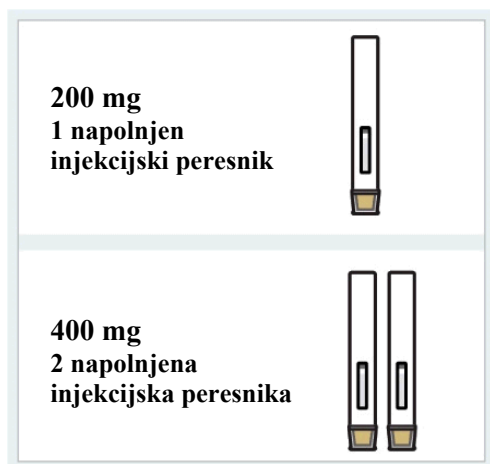
pokrovček

**Odstranite ga šele,
ko ste pripravljeni
na injiciranje
(glejte korak 3).**

Potrebovali boste:

- 1 ali 2 napolnjena injekcijska peresnika glede na odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik
- V škatli niso priloženi:
- alkoholni zloženci
 - kosmi vate ali zloženci iz gaze
 - samolepilni obliži
 - posoda za odstranjevanje ostrih predmetov (glejte korak 4)

1. Pripravite se



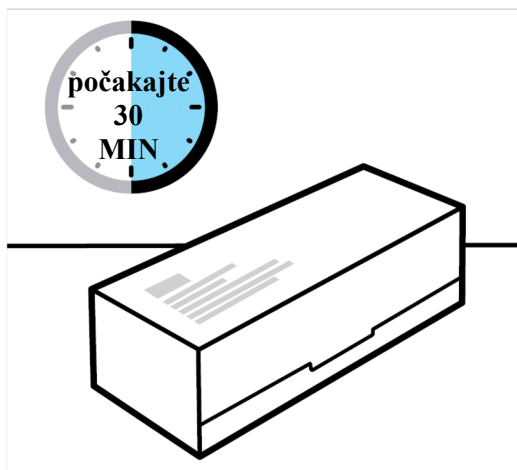
Preverite, kateri odmerek potrebujete, da boste vedeli, ali morate uporabiti 1 ali 2 napolnjena injekcijska peresnika, in preglejte eno ali dve škatli z zdravilom.

Eno ali dve škatli z napolnjenim injekcijskim peresnikom vzemite iz hladilnika.

Preverite datum izteka roka uporabnosti ('EXP') na vsaki škatli.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je potekel rok uporabnosti ali je škatla poškodovana.

Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjen injekcijski peresnik zamenja z novim.

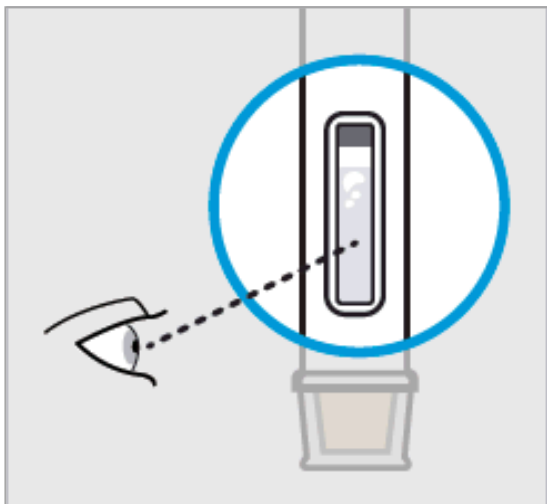


Pustite zdravilo Tremfya, da se ogreje na sobno temperaturo.

Položite eno ali dve škatli na ravno površino in pustite, da pred uporabo stoji (stojita) na sobni temperaturi približno **30 minut**.

Napolnjenih injekcijskih peresnikov **ne** ogrevajte na noben drug način.

2. Pripravite vse za injiciranje



Preglejte tekočino v okencu in se prepričajte, da je bistra do rahlo rumenkastata.

Napolnjen injekcijski peresnik vzemite iz škatle.

Tekočino preglejte skozi opazovalno okence: biti mora bistra do rahlo rumenkasta in lahko vsebuje drobne bele ali prosojne delce. Opazite lahko tudi zračne mehurčke.

To je normalno.

Ne injicirajte zdravila, če je tekočina:

- motna ali
- obarvana ali
- vsebuje večje delce.

Če ste v dvomu, pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjen injekcijski peresnik zamenja z novim.



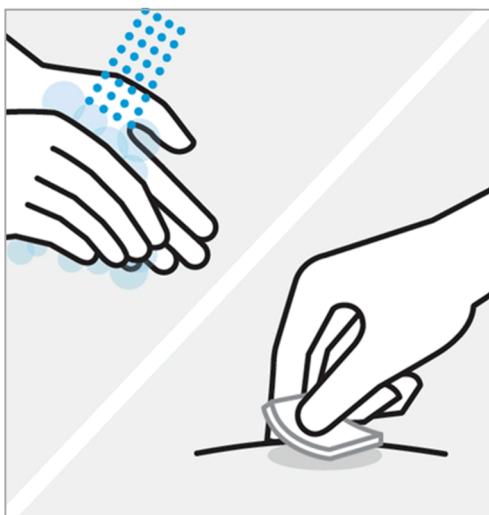
Izberite mesto injiciranja.

Izberite med naslednjimi mesti za injiciranje:

- sprednji del stegen
 - spodnji del trebuha
 - zadnji del nadlakti (če vam zdravilo injicira skrbnik)
- Ne injicirajte v območje manj kot 5 cm stran od popka.

Če morate za celoten odmerek dati 2 injekciji, si za vsako izberite drug predel ali dve mesti injiciranja, ki sta med seboj oddaljeni najmanj 5 centimetrov.

Zdravila **ne** injicirajte v mesta, kjer je koža občutljiva, podpluta, rdeča, trda ali se lušči. Izogibajte se predelom, kjer so na koži brazgotine ali strije.



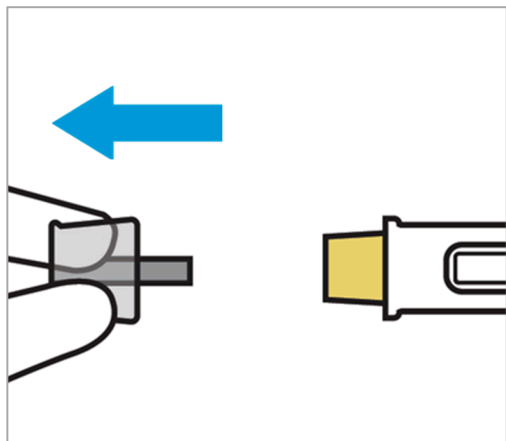
Umijte si roke in očistite mesto injiciranja.

Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.

Izbrano mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.

Ko ste mesto injiciranja očistili, se ga **ne** dotikajte in **ne** sušite s fenom ali pihanjem.

3. Injicirajte zdravilo Tremfya z napolnjenim injekcijskim peresnikom



Pokrovček snemite tik pred injiciranjem.

Ne dotikajte se rumenega varovala igle!

S tem bi lahko sporožili injiciranje, odmerka pa ne bi prejeli.

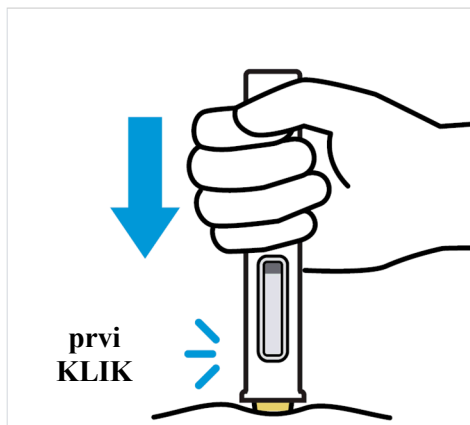
Pokrovček potegnite naravnost stran. It Normalno je, da se pri tem pojavi nekaj kapljic tekočine.

Zdravilo Tremfya injicirajte v 5 minutah po snetju pokrovčka.

Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj, saj bi s tem lahko poškodovali iglo.

Če vam napolnjen injekcijski peresnik po odstranitvi pokrovčka pade iz rok, ga **ne** uporabite.

Pokličite zdravnika ali farmacevta, da vam napolnjen injekcijski peresnik zamenja z novim.



Napolnjen injekcijski peresnik postavite navpično na mesto injiciranja in ga nato pritisnite proti koži in zadržite v tem položaju.

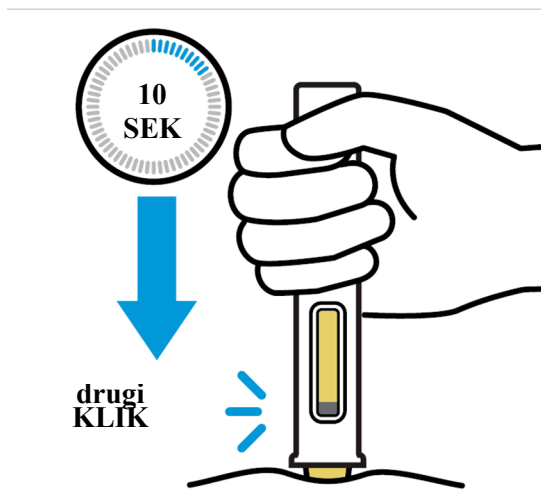
Med injiciranjem ne dvigujte napolnjenega injekcijskega peresnika!

Če ga boste dvignili, se bo rumeno varovalo igle zaskočilo, vi pa ne boste prejeli celotnega odmerka.

Napolnjen injekcijski peresnik postavite navpično na mesto injiciranja tako, da bo rumeno varovalo igle obrnjeno proti koži, opazovalno okence pa proti vam.

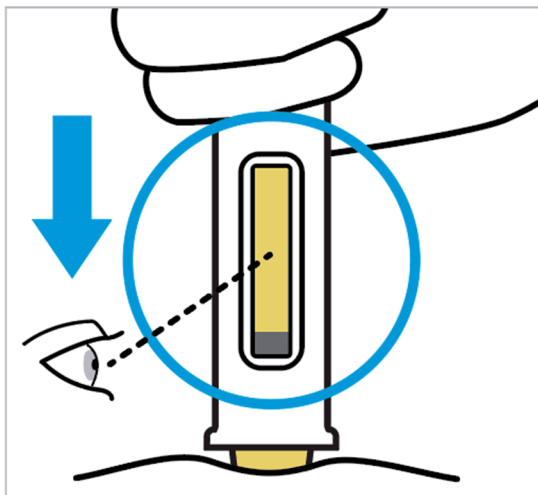
Pritisnite napolnjen injekcijski peresnik navzdol in ga še nekaj časa pritiskajte navzdol proti koži.

Zaslišali boste prvi klik.



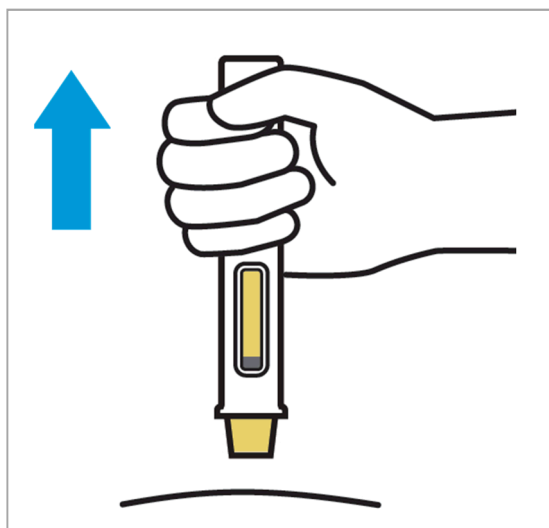
Napolnjen injekcijski peresnik še naprej pritiskajte proti koži približno 10 sekund, da zaslišite drugi klik.

Injiciranje je skoraj končano.



Napolnjen injekcijski peresnik še nekaj časa močno pritiskajte proti koži in se prepričajte, da je injiciranje zaključeno.

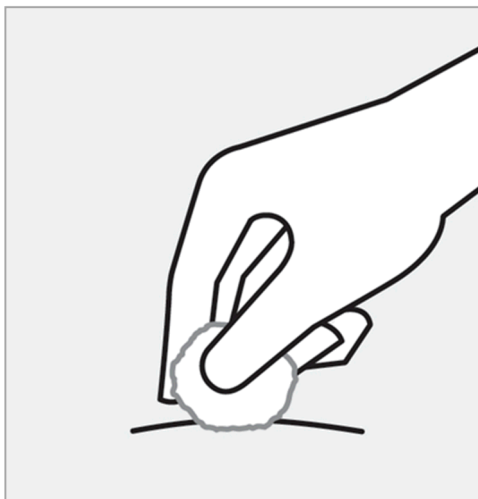
Injiciranje je zaključeno, ko se bat preneha premikati in zapolni opazovalno okence.



Napolnjen injekcijski peresnik dvignite naravnost s kože.

Če za prejem predpisanega odmerka potrebujete dve injekciji, z drugim napolnjenim injekcijskim peresnikom ponovite korake 2 do 4.

4. Po injiciranju



Preglejte mesto injiciranja.

Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi ali tekočine. Na to mesto nežno pritiskajte kosem vate ali zloženec iz gaze, dokler se morebitna krvavitev ne ustavi.

Mesta injiciranja **ne** drgnite. Če je potrebno, pokrijte mesto injiciranja z obližem.

S tem ste zaključili injiciranje.



Zavržite uporabljen napolnjen injekcijski peresnik in pokrovček.

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik in pokrovček takoj po uporabi odložite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov.

Ko bo posoda za odstranjevanje ostrih predmetov polna, poskrbite, da jo boste zavrgli v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odvrzite med gospodinjske odpadke.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne** smete reciklirati.

Navodilo za uporabo

Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje guselkumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya
3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tremfya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tremfya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tremfya vsebuje učinkovino guselkumab. To je vrsta beljakovine, ki jo imenujemo monoklonsko protitelo.

To zdravilo deluje tako, da nevtralizira aktivnost beljakovine, ki jo imenujemo IL-23. Pri ljudeh z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je koncentracija IL-23 povečana.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda dobili zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju ulceroznega kolitisa lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, med drugim pojavljanje krvi v blatu, potrebo po takojšnjem odvajanju blata, pogostnost odvajanja blata, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

Crohnova bolezen

Zdravilo Tremfya se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, ki je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na zdravljenje ne boste dobro odzvali ali teh zdravil ne boste prenašali, boste morda prejeli zdravilo Tremfya.

Uporaba zdravila Tremfya vam pri zdravljenju Crohnove bolezni lahko pomaga ublažiti znake in simptome bolezni, kot so driska, bolečine v trebuhu in vnetje črevesne sluznice. Ti učinki lahko izboljšajo vaše zmožnosti za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tremfya

Ne uporabljajte zdravila Tremfya

- če ste alergični na guselkumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom.
- Če imate aktivno okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tremfya se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite zaradi okužbe;
- če imate okužbo, ki je dolgotrajna ali ponavljajoča;
- če imate tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z osebo, ki ima tuberkulozo;
- če menite, da imate okužbo ali simptome okužbe (glejte "Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije");
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali če morate prejeti cepivo med zdravljenjem z zdravilom Tremfya.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred začetkom uporabe zdravila Tremfya posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred in med uporabo zdravila Tremfya boste morda morali opraviti krvne preiskave, na katere vas bo napotil zdravnik, da bo preveril, ali imate zvišane koncentracije jetrnih encimov. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Tremfya na vsake 4 tedne, pride do zvišanja koncentracije jetrnih encimov bolj pogosto kot pri tistih, ki prejemajo zdravilo Tremfya na vsakih 8 tednov (glejte "Kako uporabljati zdravilo Tremfya" v poglavju 3).

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Tremfya lahko povzroča resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. V času prejemanja zdravila Tremfya morate biti pozorni na znake takih težav.

Med znaki okužbe so lahko zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi, bolečine v mišicah, kašelj, zadihanost, pekoč občutek pri uriniranju ali uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, kri v izmečku (izkašljani sluzi), hujšanje, driska ali bolečine v trebuhu, vroča, rdeča ali boleča koža ali rane oziroma spremembe na koži.

Pri uporabi zdravila Tremfya je prišlo do resnih alergijskih reakcij, ki so lahko vključevale naslednje simptome, otekllost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju in dihanju, občutek slabosti pred omedlevico ali omotičnost ter koprivnica (glejte pod naslovom "Resni neželeni učinki" v poglavju 4).

Če opazite katerekoli znake, ki bi lahko pomenili, da je prišlo do resne alergijske reakcije ali okužbe, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in **takoj** obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Tremfya

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Tremfya vam ne smejo dati nekaterih vrst cepiv (živa cepiva).

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Tremfya ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker vpliv tega zdravila pri nosečnicah ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, vam svetujemo, da se zaščitite pred zanositvijo, zato morate med uporabo zdravila Tremfya in še najmanj 12 tednov po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pogovorite s svojim zdravnikom.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa prejeli zdravilo Tremfya.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Tremfya je malo verjetno, da bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 10 mg polisorbata 80 v eni viali, kar je enako 0,5 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Zdravilo Tremfya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Preden pa zdravilo Tremfya prejmete, ga je treba zmešati z raztopino, ki vsebuje natrij. Posvetujte se z zdravnikom, če so vam svetovali dieto z majhnim vnosom soli (natrija).

3. Kako uporabljati zdravilo Tremfya

Zdravilo Tremfya je namenjeno uporabi pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni.

Koliko zdravila Tremfya boste prejeli in kako dolgo

Vaš zdravnik bo presodil, kako dolgo boste morali uporabljati zdravilo Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejmete bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) dajanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.
- Subkutano dajanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejeli:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Crohnova bolezen

Začetno zdravljenje:

Začetno zdravljenje lahko prejmete bodisi z intravensko infuzijo ali s subkutanim (podkožnim) odmerjanjem:

- Intravenska infuzija: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 200 mg, dal pa vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra z intravensko infuzijo (s kapljično infuzijo v veno na roki). Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

- Subkutano odmerjanje: Prvi odmerek zdravila Tremfya je 400 mg, prejeli pa ga boste z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo) na različnih mestih na telesu. Po prvem odmerku boste drugi odmerek prejeli čez 4 tedne in tretjega čez nadaljnje 4 tedne.

Vzdrževalno zdravljenje:

Vzdrževalni odmerek zdravila Tremfya boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo), in sicer boste prejeli bodisi 100 mg ali 200 mg zdravila. Zdravnik bo določil, kateri vzdrževalni odmerek boste prejemali:

- odmerek 100 mg bolnik prejme 8 tednov po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsakih 8 tednov,
- odmerek 200 mg bolnik prejme 4 tedne po tretjem odmerku začetnega zdravljenja in nato na vsake 4 tedne.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Tremfya kot bi smeli

Če se prejeli več zdravila Tremfya, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli pred predvidenim rokom, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tremfya

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Tremfya, obvestite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tremfya

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tremfya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Tremfya, se vam simptomi lahko ponovno pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tremfya in takoj obvestite zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč:

Možnost resne alergijske reakcije (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) - znaki ali simptomi lahko vključujejo:

- oteženo dihanje ali požiranje
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla oziroma žrela
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi kožnimi spremembami
- občutek slabosti pred omedlevico, znižan krvni tlak ali omotičnost

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so blagi do zmerni. Če kateri od navedenih neželenih učinkov postane resen, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe dihal

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- bolečina v sklepih (artralgija)
- driska
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- kožni izpuščaj
- rdečina, draženje ali bolečina na mestu injiciranja zdravila

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- okužbe z virusom herpesa simpleksa
- glivična okužba kože, na primer med prsti nog (atletsko stopalo)
- trebušna gripa (vnetje želodčne in črevesne sluznice)
- koprivnica

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tremfya

Zdravilo Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje prejemajo bolniki v bolnišnici ali ambulantni in ga bolnikom ni treba shranjevati ali z njim rokovati.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in na zunanji škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je vsebina motna, obarvana ali vsebuje večje delce.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tremfya

- Učinkovina je guselkumab. Ena viala vsebuje 200 mg guselkumaba v 20 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so EDTA dinatrijeva sol dihidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, metionin, polisorbat 80 (E433), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Tremfya vsebuje polisorbat 80").

Izgled zdravila Tremfya in vsebina pakiranja

Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina za infundiranje.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

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 Ατδ
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

-----><-----

Tremfya 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
guselkumab

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) viala za intravensko infundiranje

Tremfya raztopino za intravensko infundiranje mora razredčiti, pripraviti in infundirati zdravstveno osebje v aseptičnih pogojih. Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preverite izgled zdravila Tremfya glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Zdravilo Tremfya je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina, ki lahko vsebuje nekaj majhnih prozornih delcev. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje večje delce ali če je drugačne barve ali motna.

Navodila za razredčevanje in apliciranje

Zdravilo Tremfya dodajte v 250-mililitrsko intravensko infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje po naslednjih navodilih:

1. Iz 250-mililitrske infuzijske vrečke odvezmite in nato zavržite 20 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kar ustreza volumnu zdravila Tremfya, ki ga je treba dodati.
2. Iz viala izvlecite 20 ml zdravila Tremfya in jih dodajte v 250-mililitrsko intravensko infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje, tako da bo končna koncentracija raztopine 0,8 mg/ml. Razredčeno raztopino nežno premešajte. Vialo skupaj z morebitnim preostankom raztopine zavržite.
3. Pred infundiranjem vizualno preglejte razredčeno raztopino glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure.
4. Uporabite lahko samo infuzijski komplet z vstavljenim linijskim sterilnim apirogenim filtrom z nizko vezavo beljakovin (z velikostjo por 0,2 mikrometra).
5. Zdravila Tremfya se ne sme infundirati istočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.
6. Neporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.