ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg guselkumabu w 0,45 ml roztworu. 1 ml roztworu zawiera 100 mg guselkumabu.

Za pomocą każdego wstrzykiwacza można podać od 0,1 ml do 0,45 ml (co odpowiada od 10 mg do 45 mg guselkumabu) w odstępach co 0,05 ml.

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg polisorbatu 80 (E433) w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (VarioJect)

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka małych, białych lub przezroczystych cząstek, o docelowym pH 5,8 i przybliżonej osmolarności 367,5 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata u dzieci

Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.

Dawkowanie

Wstrzykiwacz zawierający 45 mg/0,45 ml jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych o masie ciała poniżej 40 kg.
Każdy wstrzykiwacz jest przeznaczony do jednorazowego użycia u jednego pacjenta i należy go wyrzucić natychmiast po użyciu.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)
Dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg
Zalecana dawka została przedstawiona poniżej w tabeli 1. i wynosi maksymalnie do 45 mg, podawana w postaci wstrzyknięcia podskórnego w tygodniu 0. i 4., a następnie dawka podtrzymująca podawana jest co 8 tygodni (q8w).

Tabela 1: Zalecana dawka guselkumabu do wstrzyknięcia podskórnego u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg

Masa ciała (kg) (w czasie podania dawki)	**Dawka (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

Dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i większej
Dla dzieci o masie ciała 40 kg i większej dostępna jest ampułko-strzykawka zawierająca 100 mg produktu. Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Tremfya 100 mg w ampułko-strzykawce.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u dzieci i młodzieży, u której nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych grupach pacjentów. Ogólnie nie przewiduje się, aby te stany miały jakikolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, a dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć, fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Produkt Tremfya nie jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez dzieci.
Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych opiekun może podawać produkt Tremfya, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem. Opiekunowie powinni zostać poinstruowani, aby wstrzykiwać przepisane dawki roztworu zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya", dołączonej do opakowania.
W celu zapoznania się z instrukcjami, dotyczącymi przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Guselkumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, wskazujących na wystąpienie klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania guselkumabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych guselkumabem co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych guselkumabem co 8 tygodni (q8w) lub placebo (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich do wieku szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje równocześnie z guselkumabem. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia szczepionką zawierającą żywe wirusy lub bakterie, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość polisorbatu 80
Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg polisorbatu 80 (E433) w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności guselkumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub powstrzymać się od leczenia produktem Tremfya, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Informacje dotyczące przenikania guselkumabu do mleka u zwierząt (makaki *cynomolgus*), patrz punkt 5.3

Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tremfya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (około 8% pacjentów w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 11% pacjentów w badaniach nad chorobą Crohna i 15% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów).

Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem Tremfya jest podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna oraz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 2: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofili

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako działania niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących guselkumab (8,6% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q4w i 8,3% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była ≤3 x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz >3 do ≤5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie guselkumabu q4w niż w grupie guselkumabu q8w (tabela 3). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 3: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów.

	Do tygodnia 24.[a]			**Do 1 roku[b]**	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]
AlAT					
>1 do ≤3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AspAT					
>1 do ≤3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] faza kontrolowana placebo

[b] nie włączono pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo na początku badania i przestawionych do otrzymywania guselkumabu

[c] liczba pacjentów z co najmniej jedną oceną po punkcie wyjściowym dla danego badania laboratoryjnego w danym okresie czasu

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności aminotransferaz wynosiła ≤3 x GGN.

W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie indukcji kontrolowanym placebo (tydzień 0-12), działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) były zgłaszane częściej w grupach leczonych guselkumabem (1,7% pacjentów) niż w grupie placebo (0,6% pacjentów). W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT,

zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowa czynność wątroby i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) zgłoszono u 3,4% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 godziny i u 4,1% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 godzin w porównaniu z 2,4% w grupie placebo.

Na podstawie ocen laboratoryjnych w zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. dotyczących choroby Crohna, częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT lub AspAT była niższa niż obserwowana w badaniach klinicznych fazy 3. dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie kontrolowanym placebo (12. tydzień), u pacjentów leczonych guselkumabem odnotowano zwiększenie aktywności AlAT (<1% pacjentów) i AspAT (<1% pacjentów) ≥ 3x GGN. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ≥ 3x GGN odnotowano u 2,7% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i u 2,6% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz było przemijające i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zmniejszenie liczby neutrofili
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, jako działanie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofili było zgłaszane częściej, w grupie otrzymującej guselkumab (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku działanie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych guselkumabem. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofili we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach guselkumabu niż w grupie placebo; 5 (1,3%) pacjentów w grupie guselkumabu q8w, 4 (1,1%) pacjentów w grupie guselkumabu q4w i 1 (0,3%) pacjent w grupie placebo. U jednego pacjenta przerwano stosowanie guselkumabu z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek pacjentów zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących guselkumab q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

W badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego do 44. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia guselkumabu wynosił 7,9% (2,5% wstrzyknięć) w grupie guselkumabu 200 mg, podawanego

podskórnie co 4 tygodnie (guselkumab 200 mg był podawany jako dwa wstrzyknięcia po 100 mg w badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy braku reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie guselkumabu 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i brak było reakcji ciężkich.

W badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 4,1% (0,8% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, oraz 1,4% (0,6% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Ogólnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne; żadna nie była ciężka.

W badaniu klinicznym fazy 3. dotyczącym choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 7% (1,3% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 4,3% (0,7% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna; żadna nie była ciężka.

Immunogenność
Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu fazy 3. z udziałem dzieci z łuszczycą, u 18% (n=21) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi w okresie do 44. tygodnia. Żaden z pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko lekowi, nie miał przeciwciał sklasyfikowanych jako neutralizujące. Przeciwciała przeciwko guselkumabowi nie były związane ze zmianami farmakokinetyki, skuteczności klinicznej ani wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Jednak liczba pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko guselkumabowi, jest za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu.

W zbiorczych analizach z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u około 12% (n=58) pacjentów leczonych guselkumabem przez okres do 56 tygodni, wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 16% (n=9) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 2% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach fazy 2. i fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 5% (n=30) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 7% (n=2) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 0,3% pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 9% (n=24) pacjentów

leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Wśród tych pacjentów, 13% (n=3) miało przeciwciała sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Łuszczyca plackowata
Bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w badaniu fazy 3. z grupą kontrolną otrzymującą placebo i substancję czynną, z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu przez okres do 52 tygodni u 120 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Profil bezpieczeństwa guselkumabu podawanego podskórnie za pomocą wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml lub ampułko-strzykawki o mocy 100 mg u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa opisanym w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej u dorosłych (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano guselkumab w dawkach dożylnych do 1200 mg, jak również w dawkach podskórnych do 400 mg podczas jednej wizyty, bez toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Mechanizm działania

Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygenu. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy. Wykazano w warunkach *in vitro*, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL-23/Th17 i profili ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA, uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą plackowatą fazy 2. i 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Łuszczyca plackowata u osób dorosłych
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność guselkumabu oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3., z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i aktywnej kontroli, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, postacią łuszczycy plackowatej, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Badania VOYAGE 1 i VOYAGE 2
Dwa badania (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu w porównaniu do stosowania placebo i adalimumabu u 1829 dorosłych pacjentów. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (N=825) otrzymywali dawkę 100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (q8w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 20. (VOYAGE 2). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab (N=582) otrzymywali dawkę 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień (q2w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 23. (VOYAGE 2). W obu badaniach pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo (N=422) otrzymywali 100 mg guselkumabu w tygodniach 16., 20., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 1, wszyscy pacjenci, w tym przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab w tygodniu 0, rozpoczęli przyjmowanie guselkumabu co 8 tygodni w tygodniu 52 w otwartej fazie badania. W badaniu VOYAGE 2 pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab w tygodniu 0., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) w tygodniu 28, byli powtórnie randomizowani, by kontynuować leczenie guselkumabem co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące) lub otrzymywać placebo (odstawienie leczenia). Pacjenci z grupy odstawienia leczenia, gdy doświadczyli co najmniej 50% utraty poprawy PASI w 28. tygodniu, ponownie rozpoczęli leczenie guselkumabem (podawanym w momencie wznowienia leczenia, 4 tygodnie później, a następnie co 8 tygodni). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90, otrzymywali guselkumab w tygodniach 28., 32., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 2 wszyscy pacjenci zaczęli otrzymywać guselkumab co 8 tygodni w otwartej fazie badania w tygodniu 76.

Wyjściowe charakterystyki dotyczące choroby były zgodne w populacjach badań VOYAGE 1 i 2 z medianą powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area,* BSA), wynoszącą, odpowiednio, 22% i 24%, medianą początkowej punktacji PASI, wynoszącą 19 w obu badaniach, medianą początkowej punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia (ang. *Dermatology Quality of Life Index,* DLQI), wynoszącą, odpowiednio, 14 i 14,5, początkowym wynikiem skali ogólnej oceny badacza (ang. *Ivestigator Global Assessment*, IGA) – ciężkie, odpowiednio u 25% i 23% pacjentów oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w wywiadzie, odpowiednio u 19% i 18% pacjentów.

Z wszystkich pacjentów włączonych do badania VOYAGE 1 i 2, odpowiednio, 32% i 29% pacjentów wcześniej nie stosowało, zarówno konwencjonalnej, jak i biologicznej terapii, 54% i 57% otrzymywało wcześniej fototerapię, a 62% i 64% otrzymywało wcześniej konwencjonalną terapię ogólnoustrojową. W obu badaniach 21% otrzymywało wcześniej terapię biologiczną, w tym 11% otrzymało co najmniej jeden lek przeciw czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNFα), a około 10% otrzymywało lek przeciw IL-12/IL-23.

Skuteczność guselkumabu oceniano w odniesieniu do uogólnionych zmian skórnych, zmian skórnych miejscowych (skóra głowy, dłonie, stopy i paznokcie), jakości życia i ocen zgłaszanych przez pacjentów. Dodatkowe punkty końcowe w badaniach VOYAGE 1 i 2 to odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik „czysto" lub „minimalne" w skali IGA (IGA 0/1) i odpowiedź PASI 90 w tygodniu 16., w porównaniu do placebo (patrz Tabela 4).

Uogólnione zmiany skórne

Leczenie guselkumabem powodowało znaczącą poprawę ocen aktywności choroby w porównaniu do placebo i adalimumabu w tygodniu 16. oraz w porównaniu do adalimumabu w tygodniach 24. i 48. Najważniejsze wyniki skuteczności dla pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych badania przedstawiono poniżej w Tabeli 4.

Tabela 4: Zestawienie odpowiedzi klinicznych w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

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

[a] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo.

[b] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z adalimumabem dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

[c] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo dla dodatkowych pierwszorzędowych punktów końcowych.

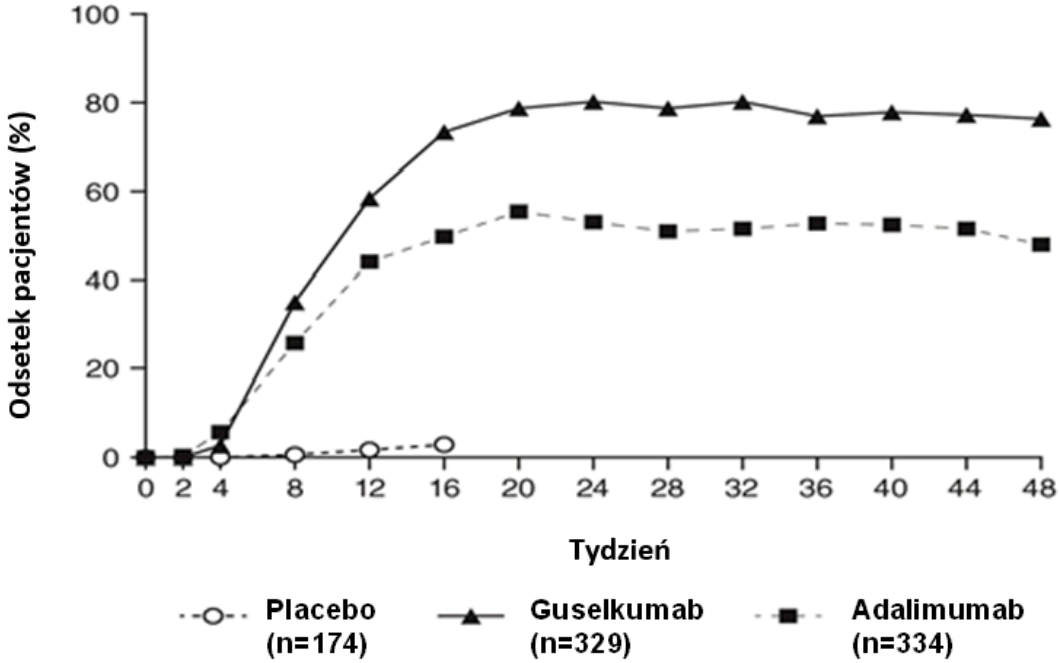
[d] porównania guselkumabu i adalimumabu nie były wykonywane.

[e] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z adalimumabem.

Odpowiedź w czasie

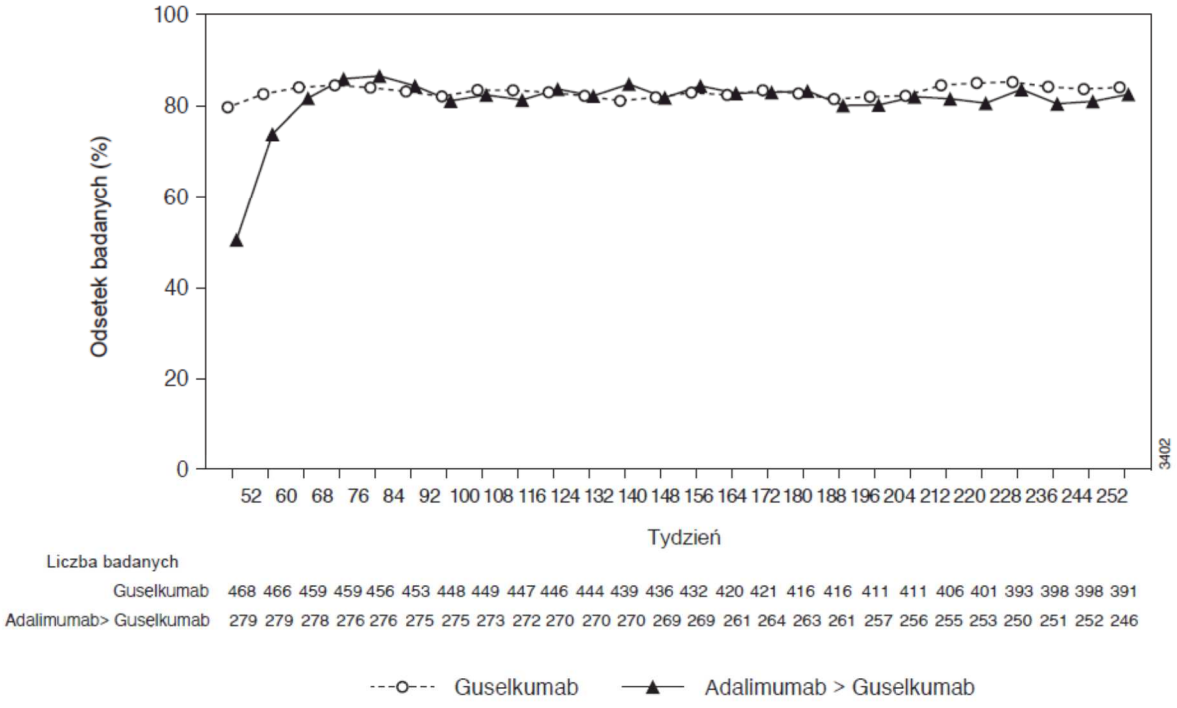
Guselkumab wykazał szybki początek skutecznego działania ze znacząco większym odsetkiem poprawy PASI w porównaniu z placebo, już w tygodniu 2. ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI 90 był liczbowo większy dla guselkumabu niż dla adalimumabu, począwszy od tygodnia 8., z różnicą osiągającą wartość maksymalną około tygodnia 20 (VOYAGE 1 i 2) i utrzymującą się do tygodnia 48 (VOYAGE 1) (patrz wykres 1).

Wykres 1: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 do tygodnia 48. na poszczególnych wizytach (pacjenci randomizowani w tygodniu 0.) w badaniu VOYAGE 1



W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem, odpowiedź PASI 90 utrzymywała się od tygodnia 52. do tygodnia 252. U pacjentów zrandomizowanych do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którym zmieniono leczenie na guselkumab w tygodniu 52, odsetek odpowiedzi PASI 90 zwiększył się od tygodnia 52. do tygodnia 76., a następnie utrzymywał się do tygodnia 252. (patrz wykres 2).

Wykres. 2: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90, wg wizyt w fazie otwartej badania VOYAGE 1



Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała, lokalizacji zmian, początkowego nasilenia PASI, towarzyszącego zapalenia stawów i wcześniejszej terapii biologicznej. Guselkumab był skuteczny u pacjentów wcześniej niestosujących konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej, biologicznej jak i stosujących terapię biologiczną.

W badaniu VOYAGE 2 u 88,6% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą guselkumabem w tygodniu 48. wystąpiła odpowiedź PASI 90 w porównaniu do 36,8% pacjentów, którym przerwano leczenie w tygodniu 28 ($p < 0,001$). Utratę odpowiedzi PASI 90 stwierdzano już po 4 tygodniach po przerwaniu leczenia guselkumabem z medianą czasu do utraty odpowiedzi PASI 90, wynoszącą około 15 tygodni. Wśród pacjentów, którym odstawiono leczenie, a następnie powtórnie rozpoczęto leczenie guselkumabem, 80% ponownie osiągnęło odpowiedź PASI 90 w ocenie po 20 tygodniach od wznowienia leczenia.

W badaniu VOYAGE 2 wśród 112 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania adalimumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28., 66% i 76% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach leczenia guselkumabem. Ponadto, wśród 95 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania guselkumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28, 36% i 41% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po dodatkowych, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach ciągłego leczenia guselkumabem. Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie z adalimumabu na guselkumab.

Miejscowe chorobowe zmiany
W badaniach VOYAGE 1 i 2, stwierdzono znaczącą poprawę objawów łuszczycy na skórze głowy, rąk, stóp i paznokciach (wg skal: ss-IGA [ang. *Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [ang. *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [ang. *Fingernail Physician's Global Assessment*] i NAPSI [ang. *Nail Psoriasis Severity Index*]) u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu do placebo w tygodniu 16 ($p < 0,001$, tabela 5). Guselkumab wykazał wyższość nad adalimumabem w leczeniu łuszczycy skóry głowy, rąk i stóp w tygodniu 24. (VOYAGE 1 i 2) i tygodniu 48. (VOYAGE 1) ($p \leq 0.001$, z wyjątkiem łuszczycy rąk i stóp w tygodniu 24. [VOYAGE 2] i tygodniu 48. [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 5: Zestawienie odpowiedzi w miejscowych zmianach chorobowych w badaniach VOYAGE 1 i 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 (%)						
Tydzień 16	21 (14,5)	231 (83,4)[c]	201 (70,3)[d]	22 (10,9)	329 (80,6)[c]	130 (67,0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Tydzień 16	6 (14,0)	66 (73,3)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	40 (71,4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Tydzień 16	14 (15,9)	68 (39,1)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Odsetek odpowiedzi, średnia (SD)						
Tydzień 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

[a] Obejmuje tylko pacjentów z wynikami ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 na początku lub NAPSI > 0 na początku.

[b] Obejmuje tylko pacjentów osiągających ≥ 2-stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w ss-IGA i (lub) hf-PGA.

[c] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

[d] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

[e] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem / wyniki zgłaszane przez pacjenta
W badaniach VOYAGE 1 i 2 stwierdzono znacząco większą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianą na podstawie DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), jak również

ocenianą na podstawie zgłaszanych przez pacjenta, objawów podmiotowych łuszczycy (świąd, ból, pieczenie, kłucie i napięcie skóry) oraz objawów przedmiotowych (suchość skóry, pękanie, złuszczanie, zaczerwienienie i krwawienie) na podstawie dzienniczka PSSD (ang. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) u pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do placebo w tygodniu 16 (Tabela 6). Poprawa objawów, zgłaszanych przez pacjentów, utrzymywała się do tygodnia 24 (VOYAGE 1 i 2) i tygodnia 48 (VOYAGE 1). W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem, te poprawy utrzymywały się w otwartej fazie badania do tygodnia 252. (tabela 7).

Tabela 6: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w tygodniu 16. w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacjenci, dla których uzyskano wartość początkową	170	322	328	248	495	247
Zmiana od wartości początkowych, średnia (odchylenie standardowe)						
Tydzień 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)[c]	-9,3 (7,8)[b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)[c]	-9,7 (6,8)[b]
Skala objawów podmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową > 0	129	248	273	198	410	200
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]
Skala objawów przedmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową> 0	129	248	274	198	411	201
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

[a] p < 0,001 porównania guselkumabu i placebo.

[b] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

[c] p < 0,001 porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 7: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w otwartej fazie badania VOYAGE 1

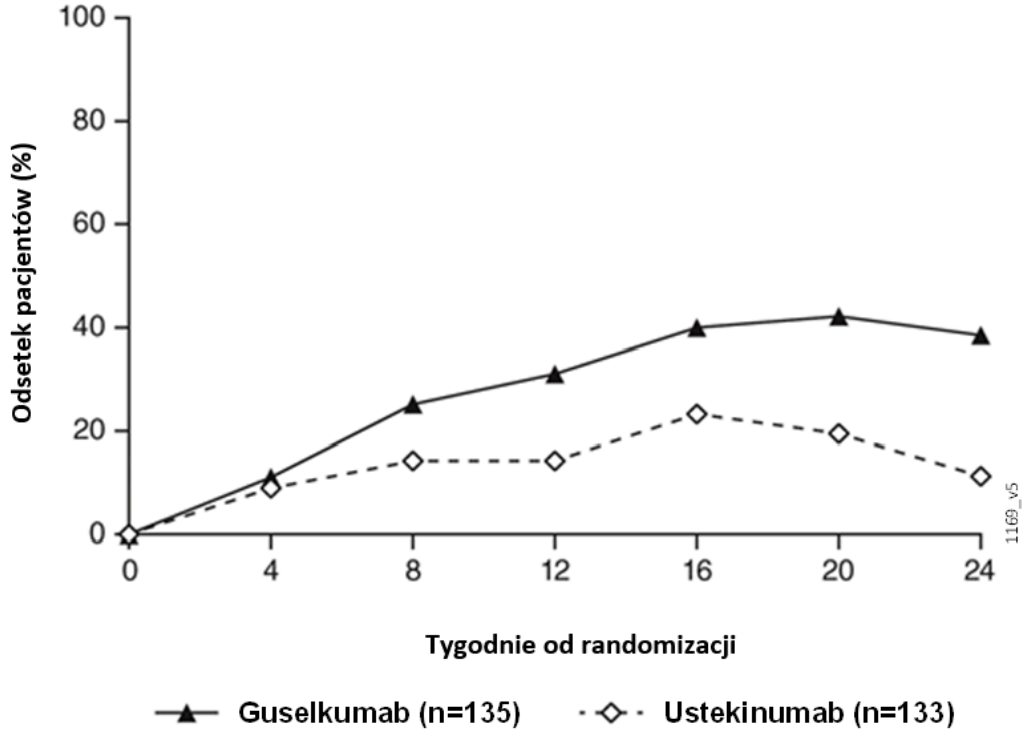
	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252
Wartość początkowa DLQI > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacjenci z DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
Skala objawów podmiotowych PSSD, pacjenci zwartością początkową > 0	347	327	297	227	218	200
Wynik = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
Skala objawów przedmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową > 0	347	327	297	228	219	201
Wynik = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

W badaniu VOYAGE 2, pacjenci otrzymujący guselkumab uzyskali znacząco większą poprawę względem wartości początkowych, w porównaniu do placebo w następujących parametrach: ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem, lęku i depresji i ograniczeń zawodowych w tygodniu 16, mierzonych za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-pozycyjny skrócony formularz oceny zdrowia); wynikach w szpitalnej skali lęku i depresji HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz wynikach kwestionariusza ograniczeń zawodowych WLQ (ang. *Work Limitations Questionnaire*). Poprawy wyników SF-36, HADS i WLQ utrzymywały się do tygodnia 48., a w otwartej fazie do tygodnia 252., wśród pacjentów przydzielonych losowo do terapii podtrzymującej w tygodniu 28.

Badanie NAVIGATE
W badaniu NAVIGATE oceniano skuteczność guselkumabu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (to znaczy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi „czysto" lub „minimalne" wg IGA ≥2) na ustekinumab w 16. tygodniu leczenia. Wszyscy pacjenci (n=871) otrzymali ustekinumab w próbie otwartej (45 mg ≤100 kg mc. i 90 mg >100 kg mc.), w tygodniach 0. i 4.
W 16. tygodniu 268 pacjentów z wynikiem IGA ≥2 zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie ustekinumabem (n=133) co 12 tygodni, lub grupy rozpoczynającej leczenie guselkumabem (n=135) w tygodniach 16., 20., i następnie co 8 tygodni. Wyjściowe charakterystyki randomizowanych pacjentów były podobne jak w badaniach VOYAGE 1 i 2.

Po randomizacji pierwszorzędowym punktem końcowym była liczba wizyt pomiędzy tygodniem 12. a 24., na których pacjenci osiągnęli wynik IGA 0/1 i mieli ≥ 2 stopniową poprawę. Pacjentów badano w czterotygodniowych odstępach, do całkowitej liczby czterech wizyt. Wśród pacjentów, którzy w czasie randomizacji mieli niewystarczającą odpowiedź na ustekinumab, znacząco większą poprawę skuteczności stwierdzono u osób, które zmieniły leczenie na guselkumab, w porównaniu do pacjentów kontynuujących leczenie ustekinumabem. Pomiędzy tygodniami 12. i 24. od randomizacji, pacjenci leczeni guselkumabem osiągnęli wynik IGA 0/1 z ≥2 stopniową poprawą dwa razy częściej niż pacjenci leczeni ustekinumabem (średnia odpowiednio 1,5, w porównaniu do 0,7 wizyty, p <0,001). Ponadto, po 12 tygodniach od randomizacji, większy odsetek pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących ustekinumab, osiągnął wynik IGA 0/1 i ≥2 stopniową poprawę (31,1% w porównaniu do 14,3%; p = 0,001) oraz odpowiedź PASI 90 (odpowiednio, 48% w porównaniu do 23%, p <0,001). Różnice w częstości występowania odpowiedzi pomiędzy pacjentami leczonymi guselkumabem, a ustekinumabem były widoczne już po 4 tygodniach od randomizacji (odpowiednio 11,1% i 9,0%) i osiągnęły wartość maksymalną 24 tygodnie od randomizacji (patrz Wykres 3). Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie ustekinumabem na leczenie guselkumabem.

Wykres 3: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik IGA „czysto” (0) lub „minimalne” (1) i co najmniej 2-stopniową poprawę IGA od tygodnia 0. do tygodnia 24. wg wizyt po randomizacji w badaniu NAVIGATE



ECLIPSE
Skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu oceniano również w podwójnie zaślepionym badaniu w porównaniu z sekukinumabem. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej guselkumab (N=534; 100 mg w tygodniu 0., 4. i następnie co 8 tygodni) lub sekukinumab (N=514; 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., a następnie co czwarty tydzień). Ostatnia dawka została podana w 44. tygodniu w obu grupach leczenia.

Wyjściowa charakterystyka choroby była zgodna z populacją łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z medianą BSA wynoszącą 20%, medianą wyniku PASI wynoszącą 18 i wynikiem IGA ciężkim dla 24% pacjentów.

Guselkumab był lepszy od sekukinumabu, co określono za pomocą pierwszorzędowego punktu końcowego - odpowiedzi PASI 90 w 48. tygodniu (84,5% w porównaniu z 70,0%, $p < 0,001$). Porównawcze wskaźniki odpowiedzi PASI przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Wskaźniki odpowiedzi PASI w badaniu ECLIPSE

	Liczba pacjentów (%)	
	guselkumab (N=534)	sekukinumab (N=514)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 48.	451 (84,5%) [a]	360 (70,0%)
Główne drugorzędowe punkty końcowe		
Odpowiedź PASI 75 w tygodniach 12. i 48.	452 (84,6%) [b]	412 (80,2%)
Odpowiedź PASI 75 w tygodniu 12.	477 (89,3%) [c]	471 (91,6%)
Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 12.	369 (69,1%) [c]	391 (76,1%)
Odpowiedź PASI 100 w tygodniu 48.	311 (58,2%) [c]	249 (48,4%)

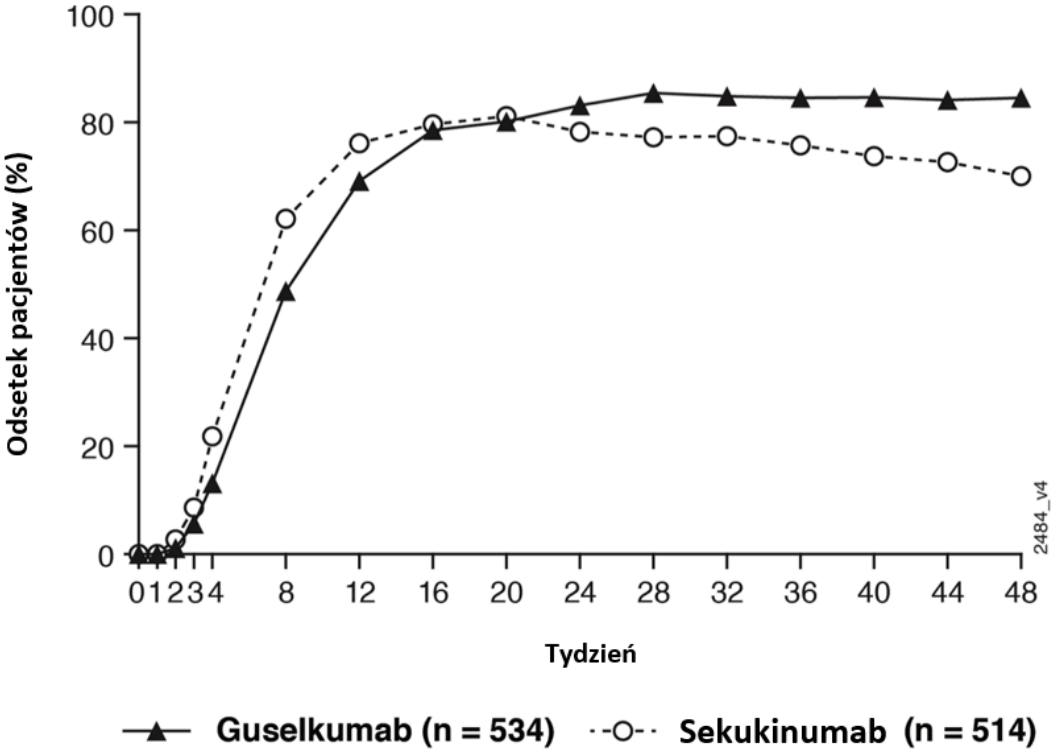
[a] $p < 0,001$ dla wartości lepszych

[b] $p < 0,001$ dla wartości niegorszych, $p=0,062$ dla wartości lepszych

[c] formalne testy statystyczne nie zostały przeprowadzone

Wskaźniki odpowiedzi PASI 90 na guselkumab i sekukinumab do 48 tygodnia przedstawiono na wykresie 4.

Wykres 4: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 do 48. tygodnia wg wizyt (pacjenci zrandomizowani w tygodniu 0.) w badaniu ECLIPSE



Dzieci i młodzież

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania guselkumabu oceniono w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z kontrolą placebo i aktywnym komparatorem biologicznym (PROTOSTAR) z udziałem 120 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego i u których fototerapia i (lub) leczenie miejscowe nie przyniosły wystarczającej kontroli objawów. Badanie PROTOSTAR przeprowadzono w dwóch fazach. Pierwsza faza obejmowała 16-tygodniowy okres randomizowany, kontrolowany placebo i aktywnym komparatorem, po którym nastąpił niekontrolowany okres odstawienia i ponownego leczenia lub rozpoczęcia leczenia guselkumabem do 52. tygodnia. Druga faza obejmowała otwartą grupę otrzymującą guselkumab do 52. tygodnia.

Włączeni do badania pacjenci mieli wynik IGA ≥3 w 5-punktowej skali ogólnego nasilenia choroby, PASI ≥12 i minimalną powierzchnię ciała dotkniętą chorobą (BSA) ≥10% oraz co najmniej jedno z następujących cech: 1) bardzo grube zmiany, 2) klinicznie istotne zajęcie twarzy, narządów płciowych lub dłoni/stóp, 3) PASI ≥20, 4) BSA >20% lub 5) IGA=4. Wykluczono osoby z łuszczycą plamistą, erytrodermiczną lub krostkową.

W fazie pierwszej 92 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej podskórne wstrzyknięcia guselkumabu (n=41) lub placebo (n=25) w tygodniu 0., 4. i 12. lub aktywnego leku biologicznego porównawczego (n=26) co tydzień. W drugiej fazie badania dodatkowych 28 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat włączono do badania w celu podania podskórnego wstrzyknięcia guselkumabu w tygodniu 0., 4., a następnie co 8 tygodni. W grupie otrzymującej guselkumab pacjenci o masie ciała poniżej 70 kg otrzymywali dawkę 1,3 mg/kg mc., podawaną za pomocą wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml, a pacjenci o masie ciała 70 kg lub większej otrzymywali dawkę 100 mg podawaną za pomocą ampułko-strzykawki.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75, oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik IGA 0 („wyleczenie") lub 1 („minimalne") w 16. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90, wynik IGA 0 („wyleczenie") lub odpowiedź PASI 100 w 16. tygodniu.

Wśród 92 pacjentów w kontrolowanej części badania wyjściowe cechy demograficzne były zasadniczo porównywalne w poszczególnych grupach terapeutycznych. Ogółem ponad 55% stanowili mężczyźni, 85% stanowili biali, średnia masa ciała wynosiła około 57,3 kg, a średni wiek wynosił 12,9 lat, przy czym 33% pacjentów miało mniej niż 12 lat.

Charakterystyka choroby w punkcie początkowym była zasadniczo porównywalna w grupach terapeutycznych, przy medianie BSA wynoszącej 20%, medianie wyniku PASI wynoszącej około 17 oraz wyniku IGA wynoszącym „ciężki" dla 20% (placebo) i 24% (guselkumab) pacjentów, a historia łuszczycowego zapalenia stawów występowała u 3,3% pacjentów.

Ogólny stan choroby skóry
Leczenie guselkumabem spowodowało znaczną poprawę wyników oceny aktywności choroby w porównaniu z placebo w 16. tygodniu. Kluczowe wyniki skuteczności dla punktów końcowych badania przedstawiono w tabeli 9 poniżej.

Tabela 9: Podsumowanie punktów końcowych w 16. tygodniu badania PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	**Guselkumab (N=41)**	**Wartość - p**
Wyniki IGA: bez objawów (0) lub minimalne (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Wyniki IGA: bez objawów (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Pacjenci z odpowiedzią PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Pacjenci z odpowiedzią PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej CDLQI, LSMean (95% CI)[a]	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI = Wskaźnik jakości życia dzieci z chorobami skóry (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*)
[a] LSMean = średnia z najmniejszych kwadratów

Po zakończeniu 16-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w pierwszej fazie badania PROTOSTAR pacjenci leczeni guselkumabem, którzy osiągnęli wynik PASI 90 w 16. tygodniu zostali wycofani z leczenia. Utrata odpowiedzi PASI 90 została odnotowana już po 12 tygodniach od wycofania leczenia guselkumabem, a mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 90 wyniosła około 24 tygodnie. Spośród pacjentów leczonych guselkumabem, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu, 72,2% pacjentów, którzy otrzymali dodatkowe 32 tygodnie ciągłego leczenia guselkumabem, osiągnęło odpowiedź PASI 75 w 52. tygodniu, a 61,1% osiągnęło odpowiedź PASI 90 w 52. tygodniu.

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo w 0. tygodniu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu i przeszli na guselkumab, 95,0% osiągnęło odpowiedź PASI 75, a 65,0% osiągnęło odpowiedź PASI 90 w 52. tygodniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dzieci i młodzież

Stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym osiągnięto w 20. tygodniu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, leczonych guselkumabem we wstrzyknięciach podskórnych przy użyciu wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml lub ampułko-strzykawki o mocy 100 mg (patrz punkt 4.2) i mieściły się one w zakresie obserwowanym u dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania zapewnia podobną przewidywaną ekspozycję guselkumabu w surowicy u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą w porównaniu z osobami dorosłymi w całym zakresie masy ciała.

Populacja dorosłych

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (± SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) 8,09 ± 3,68 µg/ml wystąpiło po około 5,5 dniach. Bezwzględną biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni, stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20. Średnie (± SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły 1,15 ± 0,73 µg/ml i 1,23 ± 0,84 µg/ml.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (Vz) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10 l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekuje się, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Wydalanie

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($T_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób, około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak MTX, nie wpływa na klirens guselkumabu.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu - przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych. W oparciu o populacyjne analizy farmakokinetyczne, klirens kreatyniny lub czynność wątroby nie miały znaczącego wpływu na klirens guselkumabu.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji guselkumabu zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała, a dawki są dostosowywane do masy ciała do 40 kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu wielokrotnie podawanych dawek, przeprowadzone na makakach c*ynomolgus* wykazały, że guselkumab był dobrze tolerowany po dożylnych i podskórnych drogach podania. Po podawaniu podskórnym dawki 50 mg/kg mc. tym małpom co tydzień, wartości ekspozycji (AUC) były co najmniej 23-razy większe niż maksymalna ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 200 mg dożylnie. Ponadto, nie stwierdzono niepożądanej immunotoksyczności ani wpływu na bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, podczas przeprowadzania badań toksyczności wielokrotnie podawanych dawek ani w badaniach ukierunkowanych na bezpieczeństwo, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u makaków *cynomolgus*.

Nie stwierdzono zmian przednowotworowych w badaniach histopatologicznych u zwierząt podczas 24-tygodniowej ekspozycji, ani w dalszym okresie 12 tygodni, gdy substancja czynna była wykrywana w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

Nie wykryto guselkumabu w mleku makaków *cynomolgus* w 28 dniu po porodzie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,45 ml roztworu w ampułko-strzykawce ze szkła, w jednorazowym wstrzykiwaczu z automatyczną osłonką igły i regulowanym tłokiem do wyboru dawki.

Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki należy pozostawić go w opakowaniu i pozwolić, by osiągnął temperaturę pokojową, odczekując 30 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Tremfya. Nie należy wstrząsać wstrzykiwacza.

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć wstrzykiwacz. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka białych lub przezroczystych cząstek białkowych. Produktu leczniczego Tremfya nie należy stosować, jeżeli jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki.

Każde opakowanie jest dostarczane z ulotką zawierającą „Instrukcję podawania leku Tremfya", która dokładnie opisuje jego przygotowanie i podawanie za pomocą wstrzykiwacza.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/012 1 wstrzykiwacz

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017
Data przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej ampułko-strzykawce, co odpowiada 0,5 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka małych, białych lub przezroczystych cząstek, o docelowym pH 5,8 i przybliżonej osmolarności 367,5 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata u osób dorosłych

Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Łuszczyca plackowata u dzieci

Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug,* DMARD) (patrz punkt 5.1).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła

niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Choroba Crohna

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata u osób dorosłych
Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni (q8w).

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)
Dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i większej
Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana w postaci wstrzyknięcia podskórnego w tygodniu 0. i 4., a następnie dawka podtrzymująca, podawana co 8 tygodni (q8w).

Dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg
Dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg dostępny jest wstrzykiwacz zawierający 45 mg/0,45 ml. Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Tremfya 45 mg/0,45 ml we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u dzieci i młodzieży, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)
Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie podawane są dawki podtrzymujące co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1).

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zalecany jest jeden z dwóch poniższych schematów dawkowania indukcyjnego:
- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*.

lub
- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych dawkach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Po zakończeniu schematu indukcji zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie,

u pacjentów, u których leczenie indukcyjne nie przyniosło odpowiednich korzyści terapeutycznych zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć zastosowanie dawki podtrzymującej 200 mg, podawanej we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Dawka 200 mg, patrz ChPL dla produktu Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań.*

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Choroba Crohna
Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego:
- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*.

lub
- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Dawka 200 mg - patrz ChPL produktu leczniczego Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań.*

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawki kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).
Dane u osób w wieku ≥65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u pacjentów w wieku ≥75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych grupach pacjentów. Ogólnie nie przewiduje się, aby te stany miały jakikolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, a dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Crohna

i łuszczycowym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego. Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, udo i tylną część ramienia. Produktu leczniczego Tremfya nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała, gruba lub łuszcząca się. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć, fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, dorośli pacjenci lub opiekunowie mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Tremfya jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem. Dorośli pacjenci lub opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości roztworu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya", dołączonej do opakowania. Produkt Tremfya nie jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez dzieci.
W celu zapoznania się z instrukcjami, dotyczącymi przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Guselkumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, wskazujących na wystąpienie klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania guselkumabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych guselkumabem co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych guselkumabem co 8 tygodni (q8w) lub placebo (patrz punkt 4.8).

W przypadku zalecania stosowania guselkumabu co 4 tygodnie w łuszczycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginowej [AspAT] i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać terapię do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje równocześnie z guselkumabem. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia szczepionką zawierającą żywe wirusy lub bakterie, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość polisorbatu 80
Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej ampułko-strzykawce, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności guselkumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

W badaniach łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

W badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna jednoczesne stosowanie immunomodulatorów (np. azatiopryny [AZA], 6-merkaptopuryny [6-MP]) lub kortykosteroidów, nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub powstrzymać się od leczenia produktem Tremfya, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Informacje dotyczące przenikania guselkumabu do mleka u zwierząt (makaki *cynomolgus*), patrz punkt 5.3

Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tremfya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (około 8% pacjentów w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 11% pacjentów w badaniach nad chorobą Crohna i 15% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów).

Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem Tremfya jest podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna oraz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofili

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako działania niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących guselkumab (8,6% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q4w i 8,3% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była ≤3 x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz >3 do ≤5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie guselkumabu q4w niż w grupie guselkumabu q8w (tabela 2). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 2: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów.

	Do tygodnia 24.[a]			Do 1 roku[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]
AlAT					
>1 do ≤3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AspAT					
>1 do ≤3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] faza kontrolowana placebo

[b] nie włączono pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo na początku badania i przestawionych do otrzymywania guselkumabu

[c] liczba pacjentów z co najmniej jedną oceną po punkcie wyjściowym dla danego badania laboratoryjnego w danym okresie czasu

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności aminotransferaz wynosiła ≤ 3 x GGN.

W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie indukcji kontrolowanym placebo (tydzień 0-12), działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) były zgłaszane częściej w grupach leczonych guselkumabem (1,7% pacjentów) niż w grupie placebo (0,6% pacjentów). W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowa czynność wątroby i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) zgłoszono u 3,4% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 godziny i u 4,1% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 godzin w porównaniu z 2,4% w grupie placebo.

Na podstawie ocen laboratoryjnych w zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. dotyczących choroby Crohna, częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT lub AspAT była niższa niż obserwowana w badaniach klinicznych fazy 3. dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie kontrolowanym placebo (12. tydzień), u pacjentów leczonych guselkumabem odnotowano zwiększenie aktywności AlAT (<1% pacjentów) i AspAT (<1% pacjentów) ≥ 3x GGN. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ≥ 3x GGN odnotowano u 2,7% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i u 2,6% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz było przemijające i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zmniejszenie liczby neutrofili
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, jako działanie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofili było zgłaszane częściej, w grupie otrzymującej guselkumab (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku działanie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych guselkumabem. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofili we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach guselkumabu niż w grupie placebo; 5 (1,3%) pacjentów w grupie guselkumabu q8w, 4 (1,1%) pacjentów w grupie guselkumabu q4w i 1 (0,3%) pacjent w grupie placebo. U jednego pacjenta przerwano stosowanie guselkumabu z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek pacjentów zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących guselkumab q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

W badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego do 44. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia guselkumabu wynosił 7,9% (2,5% wstrzyknięć) w grupie guselkumabu 200 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie (guselkumab 200 mg był podawany jako dwa wstrzyknięcia po 100 mg w badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy braku reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie guselkumabu 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i brak było reakcji ciężkich.

W badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 4,1% (0,8% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, oraz 1,4% (0,6% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Ogólnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne; żadna nie była ciężka.

W badaniu klinicznym fazy 3. dotyczącym choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 7% (1,3% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 4,3% (0,7% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna; żadna nie była ciężka.

Immunogenność
Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu fazy 3. z udziałem dzieci z łuszczycą, u 18% (n=21) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi w okresie do 44. tygodnia. Żaden z pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko lekowi, nie miał przeciwciał sklasyfikowanych jako neutralizujące. Przeciwciała przeciwko guselkumabowi nie były związane ze zmianami farmakokinetyki, skuteczności klinicznej ani wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Jednak liczba pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko guselkumabowi, jest za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu.

W zbiorczych analizach z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego, u około 12% (n=58) pacjentów leczonych guselkumabem przez okres do 56 tygodni, wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 16% (n=9) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 2% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3., trwającej do 24. tygodnia, u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórnym leczeniem podtrzymującym, około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko lekowi, u 13% (n=3) przeciwciała te zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach fazy 2. i fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 5% (n=30) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 7% (n=2) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 0,3% pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Wśród tych pacjentów, 13% (n=3) miało przeciwciała sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Łuszczyca plackowata
Bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w badaniu fazy 3. z grupą kontrolną otrzymującą placebo i substancję czynną, z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu

przez okres do 52 tygodni u 120 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Profil bezpieczeństwa guselkumabu podawanego podskórnie za pomocą wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml lub ampułko-strzykawki o mocy 100 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa opisanym w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej u dorosłych (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano guselkumab w dawkach dożylnych do 1200 mg, jak również w dawkach podskórnych do 400 mg podczas jednej wizyty, bez toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Mechanizm działania

Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygenu. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach *in vitro*, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL-23/Th17 i profili ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA, uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu

w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą plackowatą fazy 2. i 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna, leczenie guselkumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia markerów stanu zapalnego, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w 12. tygodniu indukcji, które utrzymywało się przez rok leczenia podtrzymującego. Stężenia białek IL-17A, IL-22 i IFNγ w surowicy zmniejszyły się już w 4. tygodniu i kontynuowały spadek do 12. tygodnia indukcji. Guselkumab zmniejszył również stężenia RNA IL-17A, IL-22 i IFNγ w biopsji błony śluzowej okrężnicy w 12. tygodniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Łuszczyca plackowata u osób dorosłych
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność guselkumabu oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3., z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i aktywnej kontroli, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, postacią łuszczycy plackowatej, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Badania VOYAGE 1 i VOYAGE 2
Dwa badania (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu w porównaniu do stosowania placebo i adalimumabu u 1829 dorosłych pacjentów. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (N=825) otrzymywali dawkę 100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (q8w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 20. (VOYAGE 2). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab (N=582) otrzymywali dawkę 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień (q2w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 23. (VOYAGE 2). W obu badaniach pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo (N=422) otrzymywali 100 mg guselkumabu w tygodniach 16., 20., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 1, wszyscy pacjenci, w tym przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab w tygodniu 0, rozpoczęli przyjmowanie guselkumabu co 8 tygodni w tygodniu 52 w otwartej fazie badania. W badaniu VOYAGE 2 pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab w tygodniu 0., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) w tygodniu 28, byli powtórnie randomizowani, by kontynuować leczenie guselkumabem co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące) lub otrzymywać placebo (odstawienie leczenia). Pacjenci z grupy odstawienia leczenia, gdy doświadczyli co najmniej 50% utraty poprawy PASI w 28. tygodniu, ponownie rozpoczęli leczenie guselkumabem (podawanym w momencie wznowienia leczenia, 4 tygodnie później, a następnie co 8 tygodni). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90, otrzymywali guselkumab w tygodniach 28., 32., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 2 wszyscy pacjenci zaczęli otrzymywać guselkumab co 8 tygodni w otwartej fazie badania w tygodniu 76.

Wyjściowe charakterystyki dotyczące choroby były zgodne w populacjach badań VOYAGE 1 i 2 z medianą powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area,* BSA), wynoszącą, odpowiednio, 22% i 24%, medianą początkowej punktacji PASI, wynoszącą 19 w obu badaniach, medianą początkowej punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia (ang. *Dermatology Quality of Life Index,* DLQI), wynoszącą, odpowiednio, 14 i 14,5, początkowym wynikiem skali ogólnej oceny badacza (ang. *Ivestigator Global Assessment*, IGA) – ciężkie, odpowiednio u 25% i 23% pacjentów oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w wywiadzie, odpowiednio u 19% i 18% pacjentów.

Z wszystkich pacjentów włączonych do badania VOYAGE 1 i 2, odpowiednio, 32% i 29% pacjentów wcześniej nie stosowało, zarówno konwencjonalnej, jak i biologicznej terapii, 54% i 57% otrzymywało wcześniej fototerapię, a 62% i 64% otrzymywało wcześniej konwencjonalną terapię ogólnoustrojową. W obu badaniach 21% otrzymywało wcześniej terapię biologiczną, w tym 11% otrzymało co najmniej jeden lek przeciw czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNFα), a około 10% otrzymywało lek przeciw IL-12/IL-23.

Skuteczność guselkumabu oceniano w odniesieniu do uogólnionych zmian skórnych, zmian skórnych miejscowych (skóra głowy, dłonie, stopy i paznokcie), jakości życia i ocen zgłaszanych przez pacjentów. Dodatkowe punkty końcowe w badaniach VOYAGE 1 i 2 to odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik „czysto" lub „minimalne" w skali IGA (IGA 0/1) i odpowiedź PASI 90 w tygodniu 16., w porównaniu do placebo (patrz Tabela 3).

Uogólnione zmiany skórne

Leczenie guselkumabem powodowało znaczącą poprawę ocen aktywności choroby w porównaniu do placebo i adalimumabu w tygodniu 16. oraz w porównaniu do adalimumabu w tygodniach 24. i 48. Najważniejsze wyniki skuteczności dla pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych badania przedstawiono poniżej w Tabeli 3.

Tabela 3: Zestawienie odpowiedzi klinicznych w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

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

[a] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo.

[b] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z adalimumabem dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

[c] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo dla dodatkowych pierwszorzędowych punktów końcowych.

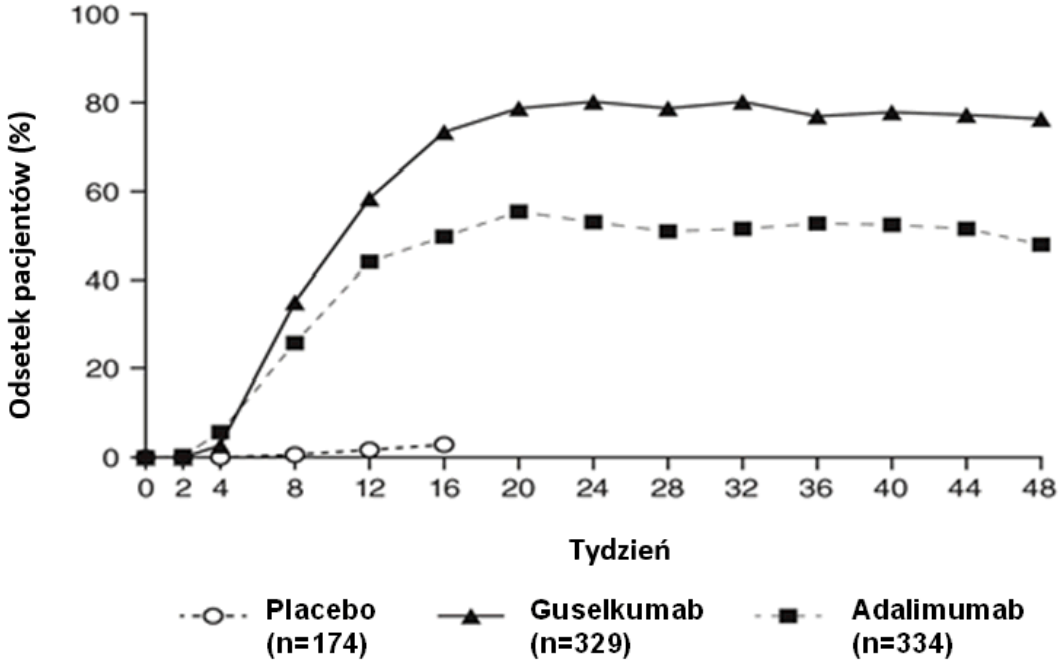
[d] porównania guselkumabu i adalimumabu nie były wykonywane.

[e] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z adalimumabem.

Odpowiedź w czasie

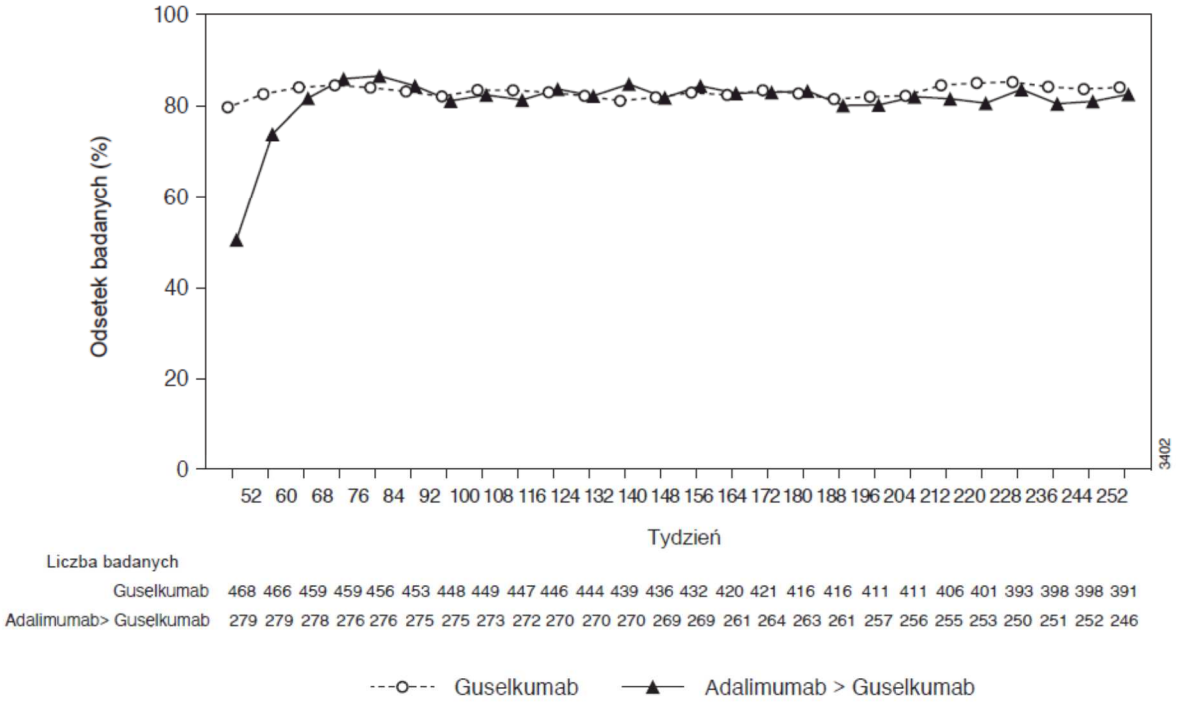
Guselkumab wykazał szybki początek skutecznego działania ze znacząco większym odsetkiem poprawy PASI w porównaniu z placebo, już w tygodniu 2. ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI 90 był liczbowo większy dla guselkumabu niż dla adalimumabu, począwszy od tygodnia 8., z różnicą osiągającą wartość maksymalną około tygodnia 20 (VOYAGE 1 i 2) i utrzymującą się do tygodnia 48 (VOYAGE 1) (patrz wykres 1).

Wykres 1: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 do tygodnia 48. na poszczególnych wizytach (pacjenci randomizowani w tygodniu 0.) w badaniu VOYAGE 1



W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem, odpowiedź PASI 90 utrzymywała się od tygodnia 52. do tygodnia 252. U pacjentów zrandomizowanych do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którym zmieniono leczenie na guselkumab w tygodniu 52, odsetek odpowiedzi PASI 90 zwiększył się od tygodnia 52. do tygodnia 76., a następnie utrzymywał się do tygodnia 252. (patrz wykres 2).

Wykres. 2: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90, wg wizyt w fazie otwartej badania VOYAGE 1



Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała, lokalizacji zmian, początkowego nasilenia PASI, towarzyszącego zapalenia stawów i wcześniejszej terapii biologicznej. Guselkumab był skuteczny u pacjentów wcześniej niestosujących konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej, biologicznej jak i stosujących terapię biologiczną.

W badaniu VOYAGE 2 u 88,6% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą guselkumabem w tygodniu 48. wystąpiła odpowiedź PASI 90 w porównaniu do 36,8% pacjentów, którym przerwano leczenie w tygodniu 28 ($p < 0,001$). Utratę odpowiedzi PASI 90 stwierdzano już po 4 tygodniach po przerwaniu leczenia guselkumabem z medianą czasu do utraty odpowiedzi PASI 90, wynoszącą około 15 tygodni. Wśród pacjentów, którym odstawiono leczenie, a następnie powtórnie rozpoczęto leczenie guselkumabem, 80% ponownie osiągnęło odpowiedź PASI 90 w ocenie po 20 tygodniach od wznowienia leczenia.

W badaniu VOYAGE 2 wśród 112 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania adalimumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28., 66% i 76% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach leczenia guselkumabem. Ponadto, wśród 95 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania guselkumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28, 36% i 41% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po dodatkowych, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach ciągłego leczenia guselkumabem. Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie z adalimumabu na guselkumab.

Miejscowe chorobowe zmiany
W badaniach VOYAGE 1 i 2, stwierdzono znaczącą poprawę objawów łuszczycy na skórze głowy, rąk, stóp i paznokciach (wg skal: ss-IGA [ang. *Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [ang. *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [ang. *Fingernail Physician's Global Assessment*] i NAPSI [ang. *Nail Psoriasis Severity Index*]) u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu do placebo w tygodniu 16 ($p < 0,001$, tabela 4). Guselkumab wykazał wyższość nad adalimumabem w leczeniu łuszczycy skóry głowy, rąk i stóp w tygodniu 24. (VOYAGE 1 i 2) i tygodniu 48. (VOYAGE 1) ($p \leq 0.001$, z wyjątkiem łuszczycy rąk i stóp w tygodniu 24. [VOYAGE 2] i tygodniu 48. [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 4: Zestawienie odpowiedzi w miejscowych zmianach chorobowych w badaniach VOYAGE 1 i 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 (%)						
Tydzień 16	21 (14,5)	231 (83,4)[c]	201 (70,3)[d]	22 (10,9)	329 (80,6)[c]	130 (67,0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Tydzień 16	6 (14,0)	66 (73,3)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	40 (71,4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Tydzień 16	14 (15,9)	68 (39,1)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Odsetek odpowiedzi, średnia (SD)						
Tydzień 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

[a] Obejmuje tylko pacjentów z wynikami ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 na początku lub NAPSI > 0 na początku.

[b] Obejmuje tylko pacjentów osiągających ≥ 2-stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w ss-IGA i (lub) hf-PGA.

[c] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

[d] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

[e] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem / wyniki zgłaszane przez pacjenta
W badaniach VOYAGE 1 i 2 stwierdzono znacząco większą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianą na podstawie DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), jak również

ocenianą na podstawie zgłaszanych przez pacjenta, objawów podmiotowych łuszczycy (świąd, ból, pieczenie, kłucie i napięcie skóry) oraz objawów przedmiotowych (suchość skóry, pękanie, złuszczanie, zaczerwienienie i krwawienie) na podstawie dzienniczka PSSD (ang. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) u pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do placebo w tygodniu 16 (Tabela 5). Poprawa objawów, zgłaszanych przez pacjentów, utrzymywała się do tygodnia 24 (VOYAGE 1 i 2) i tygodnia 48 (VOYAGE 1). W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem, te poprawy utrzymywały się w otwartej fazie badania do tygodnia 252. (tabela 6).

Tabela 5: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w tygodniu 16. w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacjenci, dla których uzyskano wartość początkową	170	322	328	248	495	247
Zmiana od wartości początkowych, średnia (odchylenie standardowe)						
Tydzień 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)[c]	-9,3 (7,8)[b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)[c]	-9,7 (6,8)[b]
Skala objawów podmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową > 0	129	248	273	198	410	200
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]
Skala objawów przedmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową> 0	129	248	274	198	411	201
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

[a] p < 0,001 porównania guselkumabu i placebo.

[b] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

[c] p < 0,001 porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 6: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w otwartej fazie badania VOYAGE 1

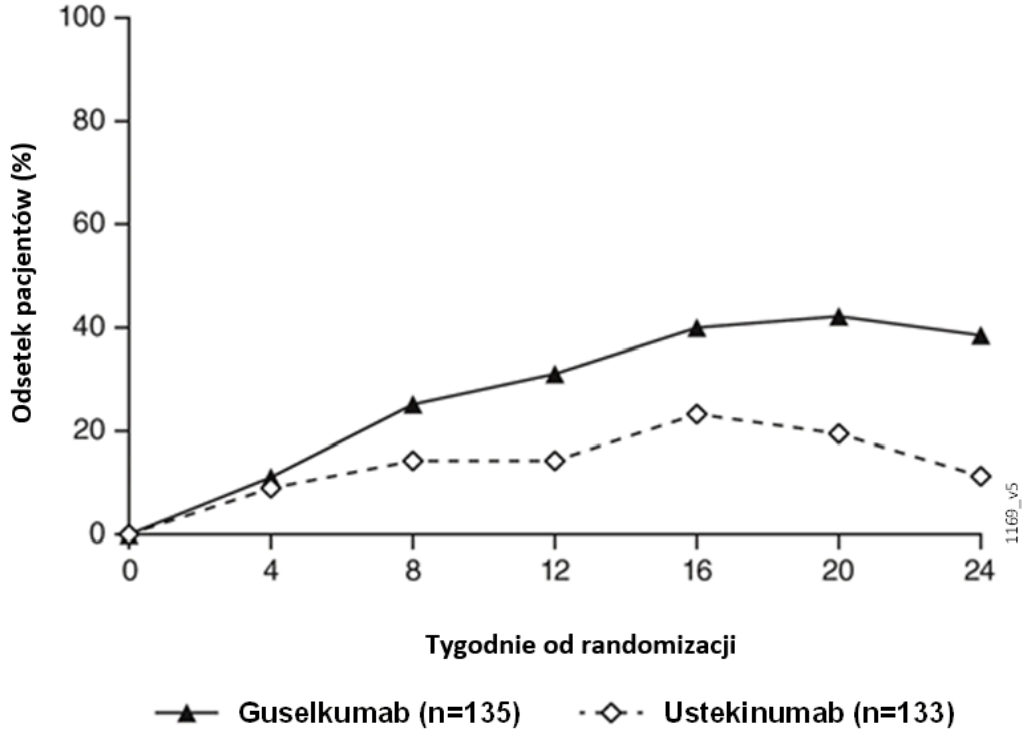
	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252
Wartość początkowa DLQI > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacjenci z DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
Skala objawów podmiotowych PSSD, pacjenci zwartością początkową > 0	347	327	297	227	218	200
Wynik = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
Skala objawów przedmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową > 0	347	327	297	228	219	201
Wynik = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

W badaniu VOYAGE 2, pacjenci otrzymujący guselkumab uzyskali znacząco większą poprawę względem wartości początkowych, w porównaniu do placebo w następujących parametrach: ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem, lęku i depresji i ograniczeń zawodowych w tygodniu 16, mierzonych za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-pozycyjny skrócony formularz oceny zdrowia); wynikach w szpitalnej skali lęku i depresji HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz wynikach kwestionariusza ograniczeń zawodowych WLQ (ang. *Work Limitations Questionnaire*). Poprawy wyników SF-36, HADS i WLQ utrzymywały się do tygodnia 48., a w otwartej fazie do tygodnia 252., wśród pacjentów przydzielonych losowo do terapii podtrzymującej w tygodniu 28.

Badanie NAVIGATE
W badaniu NAVIGATE oceniano skuteczność guselkumabu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (to znaczy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi „czysto" lub „minimalne" wg IGA ≥ 2) na ustekinumab w 16. tygodniu leczenia. Wszyscy pacjenci (n=871) otrzymali ustekinumab w próbie otwartej (45 mg ≤100 kg mc. i 90 mg >100 kg mc.), w tygodniach 0. i 4.
W 16. tygodniu 268 pacjentów z wynikiem IGA ≥ 2 zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie ustekinumabem (n=133) co 12 tygodni, lub grupy rozpoczynającej leczenie guselkumabem (n=135) w tygodniach 16., 20., i następnie co 8 tygodni. Wyjściowe charakterystyki randomizowanych pacjentów były podobne jak w badaniach VOYAGE 1 i 2.

Po randomizacji pierwszorzędowym punktem końcowym była liczba wizyt pomiędzy tygodniem 12. a 24., na których pacjenci osiągnęli wynik IGA 0/1 i mieli ≥ 2 stopniową poprawę. Pacjentów badano w czterotygodniowych odstępach, do całkowitej liczby czterech wizyt. Wśród pacjentów, którzy w czasie randomizacji mieli niewystarczającą odpowiedź na ustekinumab, znacząco większą poprawę skuteczności stwierdzono u osób, które zmieniły leczenie na guselkumab, w porównaniu do pacjentów kontynuujących leczenie ustekinumabem. Pomiędzy tygodniami 12. i 24. od randomizacji, pacjenci leczeni guselkumabem osiągnęli wynik IGA 0/1 z ≥ 2 stopniową poprawą dwa razy częściej niż pacjenci leczeni ustekinumabem (średnia odpowiednio 1,5, w porównaniu do 0,7 wizyty, $p < 0,001$). Ponadto, po 12 tygodniach od randomizacji, większy odsetek pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących ustekinumab, osiągnął wynik IGA 0/1 i ≥ 2 stopniową poprawę (31,1% w porównaniu do 14,3%; $p = 0,001$) oraz odpowiedź PASI 90 (odpowiednio, 48% w porównaniu do 23%, $p < 0,001$). Różnice w częstości występowania odpowiedzi pomiędzy pacjentami leczonymi guselkumabem, a ustekinumabem były widoczne już po 4 tygodniach od randomizacji (odpowiednio 11,1% i 9,0%) i osiągnęły wartość maksymalną 24 tygodnie od randomizacji (patrz Wykres 3). Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie ustekinumabem na leczenie guselkumabem.

Wykres 3: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik IGA „czysto” (0) lub „minimalne” (1) i co najmniej 2-stopniową poprawę IGA od tygodnia 0. do tygodnia 24. wg wizyt po randomizacji w badaniu NAVIGATE



ECLIPSE
Skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu oceniano również w podwójnie zaślepionym badaniu w porównaniu z sekukinumabem. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej guselkumab (N=534; 100 mg w tygodniu 0., 4. i następnie co 8 tygodni) lub sekukinumab (N=514; 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., a następnie co czwarty tydzień). Ostatnia dawka została podana w 44. tygodniu w obu grupach leczenia.

Wyjściowa charakterystyka choroby była zgodna z populacją łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z medianą BSA wynoszącą 20%, medianą wyniku PASI wynoszącą 18 i wynikiem IGA ciężkim dla 24% pacjentów.

Guselkumab był lepszy od sekukinumabu, co określono za pomocą pierwszorzędowego punktu końcowego - odpowiedzi PASI 90 w 48. tygodniu (84,5% w porównaniu z 70,0%, $p < 0,001$). Porównawcze wskaźniki odpowiedzi PASI przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Wskaźniki odpowiedzi PASI w badaniu ECLIPSE

	Liczba pacjentów (%)	
	guselkumab (N=534)	sekukinumab (N=514)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 48.	451 (84,5%) [a]	360 (70,0%)
Główne drugorzędowe punkty końcowe		
Odpowiedź PASI 75 w tygodniach 12. i 48.	452 (84,6%) [b]	412 (80,2%)
Odpowiedź PASI 75 w tygodniu 12.	477 (89,3%) [c]	471 (91,6%)
Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 12.	369 (69,1%) [c]	391 (76,1%)
Odpowiedź PASI 100 w tygodniu 48.	311 (58,2%) [c]	249 (48,4%)

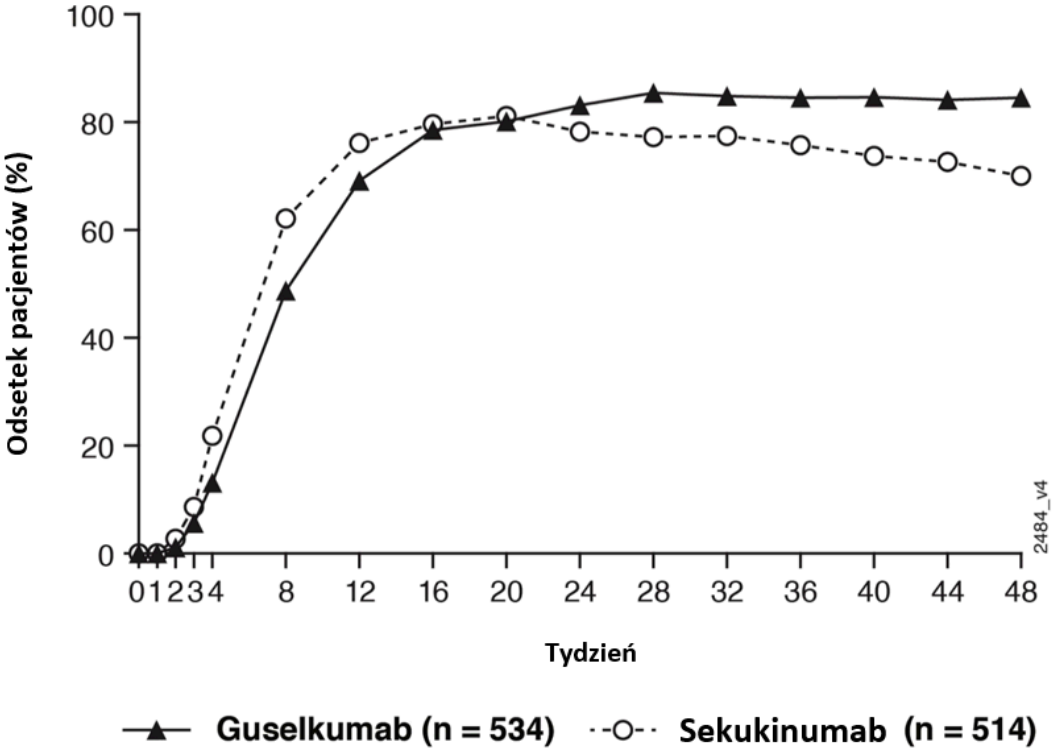
[a] $p < 0,001$ dla wartości lepszych

[b] $p < 0,001$ dla wartości niegorszych, $p=0,062$ dla wartości lepszych

[c] formalne testy statystyczne nie zostały przeprowadzone

Wskaźniki odpowiedzi PASI 90 na guselkumab i sekukinumab do 48 tygodnia przedstawiono na wykresie 4.

Wykres 4: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 do 48. tygodnia wg wizyt (pacjenci zrandomizowani w tygodniu 0.) w badaniu ECLIPSE



<u>*Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. psoriatic arthritis, PsA)*</u>
Wykazano, że guselkumab zmniejsza nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym PsA.

Badania DISCOVER 1 i DISCOVER 2
W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, badaniach fazy 3. (DISCOVER 1 i DISCOVER 2) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z czynnym PsA (≥3 stawy z obrzękiem i ≥3 bolesne stawy, a stężenie białka C-reaktywnego (CRP) wynosi ≥0. 3 mg/dl w badaniu DISCOVER 1, oraz ≥5 stawów z obrzękiem i ≥5 bolesnych stawów, a stężenie CRP ≥ 0,6 mg/dl w badaniu DISCOVER 2), pomimo konwencjonalnej terapii syntetycznym (cs)DMARD, apremilastem lub niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Pacjenci w tych badaniach mieli rozpoznanie PsA, oparte na kryteriach klasyfikacji Łuszczycowego Zapalenia Stawów [CASPAR]) przez średni okres 4 lat. Do obu badań włączono chorych z różnymi podtypami PsA, w tym z wieloskładnikowym zapaleniem stawów z brakiem reumatoidalnych guzków (40%), zapaleniem stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów (30%), asymetrycznym obwodowym zapaleniem stawów (23%), dystalnym zajęciem międzypaliczkowym (7%) oraz okaleczającym zapaleniem stawów (1%). Ponad 65% i 42% pacjentów miało, odpowiednio, zapalenie przyczepów ścięgnistych i paliczków na początku, a ponad 75% pacjentów miało zajęte łuszczycą ≥3% powierzchni skóry. Badania DISCOVER 1 i DISCOVER 2 objęły, odpowiednio, 381 i 739 pacjentów, którzy otrzymali leczenie guselkumabem 100 mg podawanym w tygodniu 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (q8w) lub guselkumabem 100 mg q4w, lub placebo. W tygodniu 24. pacjenci obu badań otrzymujący placebo przeszli na leczenie guselkumabem w dawce 100 mg q4w. Około 58% pacjentów w obu badaniach kontynuowało stosowanie stałych dawek MTX (≤25 mg/tydzień).

W obu badaniach ponad 90% pacjentów miało uprzednio zastosowane csDMARD. W badaniu DISCOVER 1, 31% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie anty-TNFα. W badaniu DISCOVER 2 wszyscy pacjenci nie stosowali wcześniej terapii biologicznej.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Leczenie guselkumabem przyniosło znaczącą poprawę w pomiarach aktywności choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź American College of Rheumatology (ACR) 20 w 24. tygodniu. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Odpowiedź kliniczna w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (N=245)
Odpowiedź ACR 20						
Tydzień 16	25.4%	52.0% [b]	60.2% [b]	33.7%	55.2% [g]	55.9% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	26.7 (15.3, 38.1)	34.8 (23.5, 46.0)	-	21.5 (13.1, 30.0)	22.2 (13.7, 30.7)
Week 24	22.2%	52.0% [a]	59.4% [a]	32.9%	64.1% [a]	63.7% [a]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odpowiedź ACR 50						
Week 16	12,7%	22,8% [d]	26,6% [c]	9,3%	28,6% [g]	20,8% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Week 24	8,7%	29,9% [b]	35,9% [b]	14,2%	31,5% [g]	33,1% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odpowiedź ACR 70						
Week 24	5,6%	11,8% [d]	20,3% [b]	4,1%	18,5% [g]	13,1% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Zmiana LSmean od początku badania DAS 28 (CRP)						
Tydzień 24 [c]	-0,70	-1,43 [b]	-1,61 [b]	-0,97	-1,59 [b]	-1,62 [b]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimalna aktywność choroby (MDA)						
Tydzień 24	11,1%	22,8% [f]	30,5% [e]	6,1%	25,0% [e]	18,8% [e]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacjenci z ≥ 3% BSA i IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odpowiedź IGA [h]						
Tydzień 24	15,4%	57,3% [b]	75,3% [b]	19,1%	70,5% [b]	68,5% [b]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odpowiedź PASI 90						
Tydzień 16	10,3%	45,1% [e]	52,8% [e]	8,2%	55,1% [e]	53,8% [e]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Week 24	11,5%	50,0% [e]	62,9% [e]	9,8%	68,8% [e]	60,9% [e]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

[a] p < 0,001 (pierwszorzędowy punkt końcowy)

[b] p < 0,001 (główny drugorzędowy punkt końcowy)

[c] p = 0,006 (główny drugorzędowy punkt końcowy)

[d] brak znamienności statystycznej p=0,086 (główny drugorzędowy punkt końcowy)

[e] nominalny p < 0,001

[f] nominalny p = 0,012

[g] nietestowany formalnie w procedurze testu hierarchicznego, nominalny p < 0,001 (główny drugorzędny punkt końcowy)

[h] definiowana jako odpowiedź IGA 0 (czysto) lub 1 (minimalne) i ≥2 stopień zmniejszenia wyniku IGA w porównaniu do wartości początkowej

[i] LSmean = średnia najmniejszych kwadratów

Odpowiedź kliniczna w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2 utrzymywała się do 52. tygodnia, co oceniano na podstawie wskaźników odpowiedzi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 (patrz tabela 9).

Tabela 9: Odpowiedzi kliniczne w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2 w tygodniu 52.[a]

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N[b]	112	124	234	228
% odpowiedzi	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N[b]	113	124	234	228
% odpowiedzi	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N[b]	114	124	234	228
% odpowiedzi	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Zmiana od początku badania DAS 28 (CRP)				
N[c]	112	123	234	227
Średnia (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N[b]	112	124	234	228
% odpowiedzi	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacjenci z ≥ 3% BSA i IGA ≥ 2 na początku badania				
IGA Response				
N[b]	75	88	170	173
% odpowiedzi	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N[b]	75	88	170	173
% odpowiedzi	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

[a] Nie było ramienia placebo po tygodniu 24.

[b] Oceniani pacjenci ze stwierdzonym statusem odpowiedzi.

[c] U pacjentów stwierdzono zmianę w stosunku do początku badania.

Odpowiedź kliniczna utrzymywała się do tygodnia 100., co oceniano na podstawie wskaźników odpowiedzi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 w badaniu DISCOVER 2 (patrz tabela 10).

Tabela 10: Odpowiedzi kliniczne w badaniu DISCOVER 2 w tygodniu 100[a]

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N[b]	223	219
% odpowiedzi	82,1%	84,9%

ACR 50		
N[b]	224	220
% odpowiedzi	60,7%	62,3%
ACR 70		
N[b]	224	220
% odpowiedzi	39,3%	38,6%
Zmiana od początku badania DAS 28 (CRP)		
N[c]	223	219
Średnia (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N[b]	224	220
% odpowiedzi	44,6%	42,7%
Pacjenci z ≥ 3% BSA i IGA ≥ 2 na początku badania		
Odpowiedź IGA		
N[b]	165	170
% odpowiedzi	76,4%	82,4%
PASI 90		
N[b]	164	170
% odpowiedzi	75,0%	80,0%

[a] Nie było ramienia placebo po tygodniu 24.

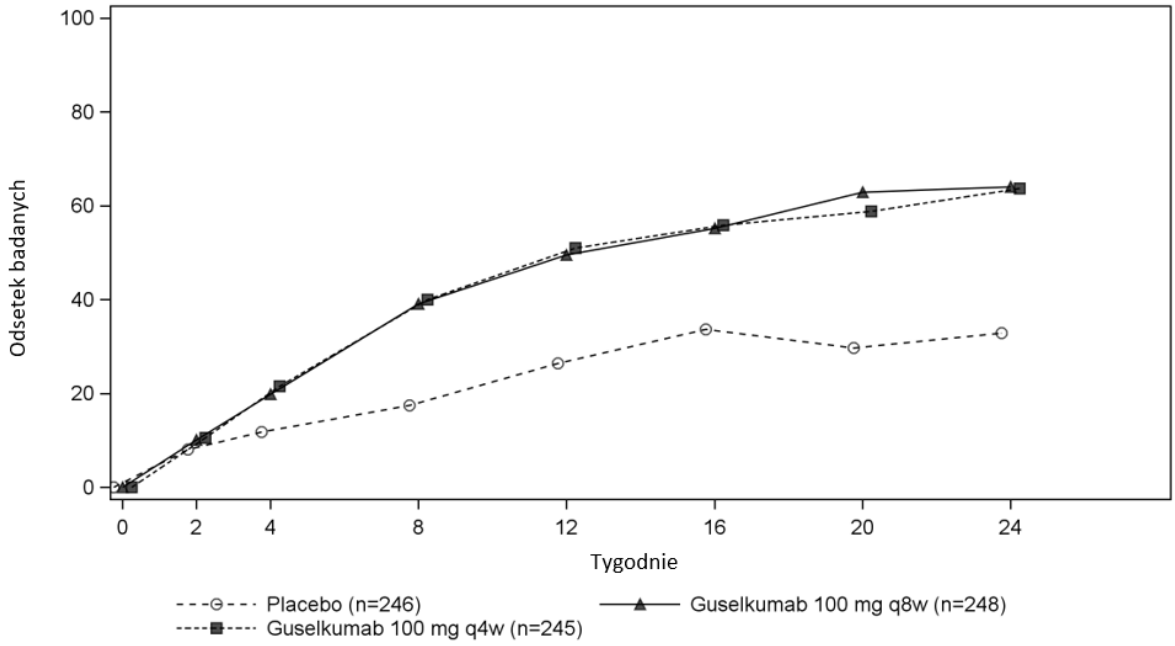
[b] Oceniani pacjenci ze stwierdzonym statusem odpowiedzi.

[c] U pacjentów stwierdzono zmianę w stosunku do początku badania.

Odpowiedź w czasie

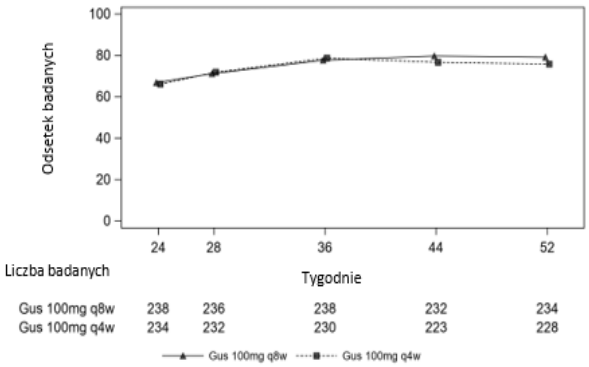
W badaniu DISCOVER 2, już w czwartym tygodniu leczenia, zaobserwowano większą odpowiedź ACR 20 w obu grupach guselkumabu w porównaniu z placebo, a różnica pomiędzy terapiami nadal zwiększała się w czasie do 24 tygodnia (wykres 5).

Wykres 5: Odpowiedź ACR 20 według wizyt do 24. tygodnia w badaniu DISCOVER 2

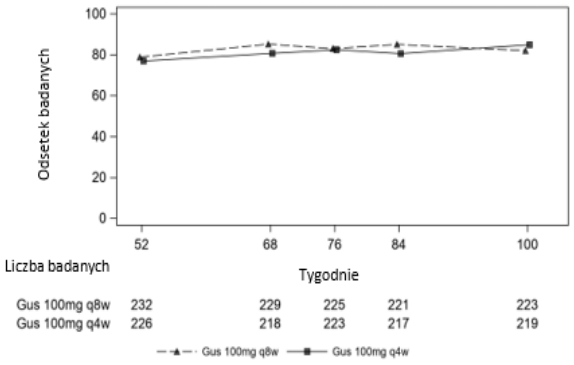


W badaniu DISCOVER 2, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem w tygodniu 24., odpowiedź ACR 20 utrzymywała się od tygodnia 24 do tygodnia 52 (patrz wykres 6). U pacjentów, którzy otrzymywali ciągłe leczenie guselkumabem w tygodniu 52, odpowiedź ACR 20 utrzymywała się od tygodnia 52. do tygodnia 100. (patrz wykres 7).

Wykres 6: Odpowiedź ACR 20 w zależności od wizyty od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 2



Wykres 7: Odpowiedź ACR 20 w zależności od wizyty od tygodnia 52. do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2



Odpowiedzi obserwowane w grupach guselkumabu były podobne niezależnie od jednoczesnego stosowania csDMARD, w tym MTX (DISCOVER 1 i 2). Ponadto badanie wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego stosowania csDMARD (DISCOVER 1 i 2) oraz wcześniejszego stosowania anty-TNFα (DISCOVER 1) nie wykazało różnic w odpowiedzi na guselkumab w tych podgrupach.

W badaniu DISCOVER 1 i 2 wykazano poprawę we wszystkich składnikach punktacji ACR, w tym w ocenie bólu u pacjentów. W 24. tygodniu w obu badaniach odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na PsA (PsARC) był większy w grupach z guselkumabem w porównaniu z placebo. Odpowiedzi PsARC utrzymywały się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Zapalenie paliczków i zapalenie przyczepów ścięgnistych oceniano na podstawie danych zbiorczych z badań DISCOVER 1 i 2. W grupie chorych, u których na początku badania występowało zapalenie paliczków, obserwowano w 24. tygodniu ustąpienie zapalenia u większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem podawanym q8w (59,4%, nominalne $p < 0,001$) i q4w (63,5%, $p = 0,006$) w porównaniu z placebo (42,2%). W grupie chorych, u których na początku badania występowało zapalenie przyczepów ścięgnistych, obserwowano w 24. tygodniu ustąpienie zapalenia u większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem podawanym q8w (49,6%, nominalne $p < 0,001$) i q4w (44,9%, $p = 0,006$) w porównaniu z placebo (29,4%). W 52. tygodniu utrzymywał się odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia paliczków (81,2% w grupie q8w i 80,4% w grupie q4w) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (62,7% w grupie q8w i 60,9% w grupie q4w). W badaniu DISCOVER 2, wśród pacjentów z zapaleniem paliczków i przyczepów ścięgnistych na początku badania, odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia paliczków (91,1% w grupie q8w i 82,9% w grupie q4w) i ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgnistych (77,5% w grupie q8w i 67,7% w grupie q4w) utrzymywał się w tygodniu 100.

W badaniach DISCOVER 1 i 2, pacjenci leczeni guselkumabem, u których pierwotną postacią było zapalenie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych, wykazali większą poprawę od wartości początkowych indeksu *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Poprawa w skali BASDAI utrzymywała się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Odpowiedź radiograficzna

W badaniu DISCOVER 2 hamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano radiograficznie i wyrażano jako średnią zmianę w stosunku do wartości początkowych w ogólnej zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S). W 24. tygodniu grupa guselkumabu q4w wykazywała statystycznie istotnie mniejszą progresję radiograficzną, a grupa guselkumabu q8w numerycznie mniejszą progresję niż placebo (tabela 11). Zaobserwowana korzyść ze schematu dawkowania guselkumabu q4w na hamowanie progresji radiologicznej (tj. mniejsza średnia zmiana od wartości

początkowej w ogólnej zmodyfikowanej punktacji vdH-S w grupie q4w w porównaniu z placebo) była najbardziej widoczna u pacjentów zarówno z wysokim stężeniem białka C-reaktywnego jak i dużą liczbą stawów z ubytkami na początku badania.

Tabela 11: Zmiana w porównaniu do początku badania sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S w 24. tygodniu w badaniu DISCOVER 2

	N	Średnia zmiana LS[c] (95% CI[d]) od początku badania wyniku zmodyfikowanego vdH-S w tygodniu 24.
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52[a] (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29[b] (-0,05; 0,63)

[a] brak znamienności statystycznej p=0,068 (główny drugorzędowy punkt końcowy)

[b] p = 0.006 (główny drugorzędowy punkt końcowy)

[c] średnia zmiana LS = średnia zmiana najmniejszych kwadratów

[d] CI = Przedział ufności

W tygodniu 52. i 100. średnia zmiana od wartości wyjściowej sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S była podobna w grupach guselkumabu q8w i q4w (tabela 12).

Tabela 12: Zmiana w porównaniu do początku badania sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S w 52. i 100. tygodniu w badaniu DISCOVER 2

	N[a]	Średnia zmiana (SD[b]) od początku badania wyniku zmodyfikowanego vdH-S.
Tydzień 52.		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Tydzień 100.		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

[a] U ocenianych pacjentów zaobserwowano zmianę w określonym czasie.

[b] SD = odchylenie standardowe

Informacja: brak grupy placebo po tygodniu 24.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem

U pacjentów w badaniach DISCOVER 1 i 2, u których stosowano guselkumab, stwierdzono znaczną poprawę ($p < 0,001$) sprawności fizycznej w porównaniu z placebo ocenianą na podstawie kwestionariusza *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) w 24. tygodniu. Poprawa w skali HAQ-DI utrzymywała się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Istotnie większą poprawę w stosunku do wartości początkowej w skali SF-36 Physical Component Summary (PCS) zaobserwowano u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w 24. tygodniu w grupie DISCOVER 1 ($p < 0,001$ dla obu grup) i DISCOVER 2 ($p = 0,006$ dla grupy q4w). W 24. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem zaobserwowano większy wzrost w porównaniu z placebo w obu badaniach w porównaniu z wyjściową oceną *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F). W badaniu DISCOVER 2, u pacjentów leczonych guselkumabem, w porównaniu z placebo, w 24. tygodniu zaobserwowano większą poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem, mierzoną wskaźnikiem Dermatologicznej Oceny Jakości Życia (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI). Poprawy wyników w skali SF-36 PCS, FACIT-F i DLQI utrzymywały się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badaniach fazy 3. (badanie indukcji dożylnej QUASAR, badanie leczenia podtrzymującego QUASAR i badanie indukcji podskórnej ASTRO) u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od

umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP), terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitor kinazy janusowej (JAK) i (lub) modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1PRM), co dotyczy tylko badania ASTRO. Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2.b, dotyczącym ustalania dawki indukcyjnej (badanie QUASAR dotyczące ustalania dawki indukcyjnej), do którego włączono podobną grupę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, co do badania indukcyjnego fazy 3.

Aktywność choroby oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Mayo (mMS), 3-składnikowej skali Mayo (0-9), która składa się z sumy następujących podskal (od 0 do 3 dla każdej podskali): częstość oddawania stolca (SFS), krwawienie z odbytu (RBS) i wyniki centralnie ocenianej endoskopii (ES). Umiarkowane lub ciężko aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego zostało zdefiniowane jako mMS między 5 a 9, RBS ≥1 i ES 2 (zdefiniowane przez wyraźny rumień, brak wzoru naczyniowego, kruchość i (lub) nadżerki) lub ES 3 (zdefiniowane przez spontaniczne krwawienie i owrzodzenie).

Badanie indukcyjne: QUASAR IS
W badaniu indukcyjnym QUASAR IS pacjenci byli randomizowani w stosunku 3:2 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg lub placebo we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Łącznie oceniono 701 pacjentów. Na początku badania mediana mMS wynosiła 7, przy czym 35,5% pacjentów miało wyjściowy mMS od 5 do 6, 64,5% miało mMS od 7 do 9, a 67,9% pacjentów miało wyjściowy ES równy 3. Mediana wieku wynosiła 39 lat (w zakresie od 18 do 79 lat); 43,1% stanowiły kobiety; a 72,5% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,4% jako Azjatów, a 1% jako osoby rasy czarnej.

Włączeni pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, MTX, 6-MP, AZA i (lub) doustnych kortykosteroidów. Na początku badania 72,5% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,8% pacjentów otrzymywało immunomodulatory (MTX, 6-MP lub AZA), a 43,1% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Jednoczesne stosowanie terapii lekami biologicznymi lub inhibitorów JAK nie było dozwolone.

U 49,1% pacjentów nie powiodła się wcześniej co najmniej jedna terapia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK. Spośród tych pacjentów 87,5%, 54,1% i 18% miało wcześniej niepowodzenie leczenia odpowiednio anatagonistą TNF, wedolizumabem lub inhibitorem JAK, a 47,4% miało niepowodzenie leczenia co najmniej dwiema z tych terapii. Łącznie 48,4% pacjentów nie otrzymywało leków biologicznych ani inhibitorów JAK, a 2,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK, bez niepowodzenia leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 12. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 12. tygodniu były: remisja objawowa, gojenie endoskopowe, odpowiedź kliniczna, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 13).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 12. tygodniu w grupie leczonej guselkumabem w porównaniu z grupą placebo.

Tabela 13: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu badania QUASAR IS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 200 mg w indukcji dożylnej[a] %	Różnica pomiędzy terapiami (95% CI)
Remisja kliniczna[b]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)

Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Objawowa remisja[f]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Gojenie endoskopowe[g]			
Całkowita populacja	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Odpowiedź kliniczna[h]			
Całkowita populacja	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej [i]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Reakcja zmęczeniowa[j]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisja IBDQ[k]			
Całkowita populacja	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

[a] Guselkumab w dawce 200 mg podawany dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[c] p < 0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela (skorygowana o czynniki stratyfikacji: status niepowodzenia leczenia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów na początku leczenia).

[d] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo i 11 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego lub inhibitora JAK, bez niepowodzenia.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej (JAK) we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[f] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[g] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[h] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytnicy jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytnicy wynosi 0 lub 1.

[i] Połączenie wygojenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wygojenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[j] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź na zmęczenie zdefiniowano jako poprawę o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, co uznaje się za znaczące klinicznie.

[k] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

Do badań QUASAR IS i QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej włączono również 48 pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1. U pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo, mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 12. tygodniu, była zgodna z całkowitą populacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej.

Podskale krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca
Zmniejszenie podskali krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca zaobserwowano już w 2. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem i utrzymywało się ono do 12. tygodnia.

Badanie podtrzymujące: QUASAR MS
W badaniu QUASAR MS oceniano 568 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podawania guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. W badaniu QUASAR MS pacjenci ci byli randomizowani do otrzymywania podskórnego schematu podtrzymującego guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni, guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie lub placebo przez 44 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 44. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 44. tygodniu były między innymi: remisja objawowa, gojenie endoskopowe, remisja kliniczna bez kortykosteroidów, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 14).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 44. tygodniu w obu grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 14: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 44. tygodniu badania QUASAR MS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w wstrzyknięcie podskórne[a] %	Guselkumab 200 mg q4w wstrzyknięcie podskórne[b] %	Różnice pomiędzy terapiami (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[c]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)

Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Objawowa remisja[h]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[i]					
Całkowita populacja[d]	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	29% (20%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Gojenie endoskopowe[j]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%)[e]	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[k]					
Całkowita populacja[d]	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Odpowiedź kliniczna[l]					
Całkowita populacja[d]	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)

Utrzymanie remisji klinicznej w 44. tygodniu u pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną 12 tygodni po indukcji					
Całkowita populacja[q]	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%)[m]	38% (23%, 54%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[r]	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizacja endoskopowa[n]					
Całkowita populacja[d]	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%)[e]	17% (9%, 25%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Reakcja na zmęczenie[o]					
Całkowita populacja[d]	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%)[e]	13% (3%, 22%)[m]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisja IBDQ[p]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%)[e]	26% (16%, 35%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

[a] Guselkumab 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni po schemacie indukcyjnym.

[b] Guselkumab 200 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po schemacie indukcyjnym.

[c] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[d] Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[e] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji.

[f] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo, 6 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 6 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej [JAK] we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[h] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[i] Brak konieczności leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 8 tygodni przed 44. tygodniem oraz spełnienie kryteriów remisji klinicznej w 44. tygodniu.

[j] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[k] Połączenie wyleczenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wyleczenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[l] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytu jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytu wynosi 0 lub 1.

[m] p <0,01, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji

[n] Wynik cząstkowy endoskopii równy 0.

[o] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź dotycząca zmęczenia została zdefiniowana jako poprawa o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej indukcji, która jest uważana za znaczącą klinicznie.

[p] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

[q] Pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[r] Dodatkowych 3 pacjentów w grupie placebo, 3 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 3 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

W badaniach QUASAR IS i QUASAR MS skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu wykazano niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego leczenia terapią biologiczną lub inhibitorem JAK.

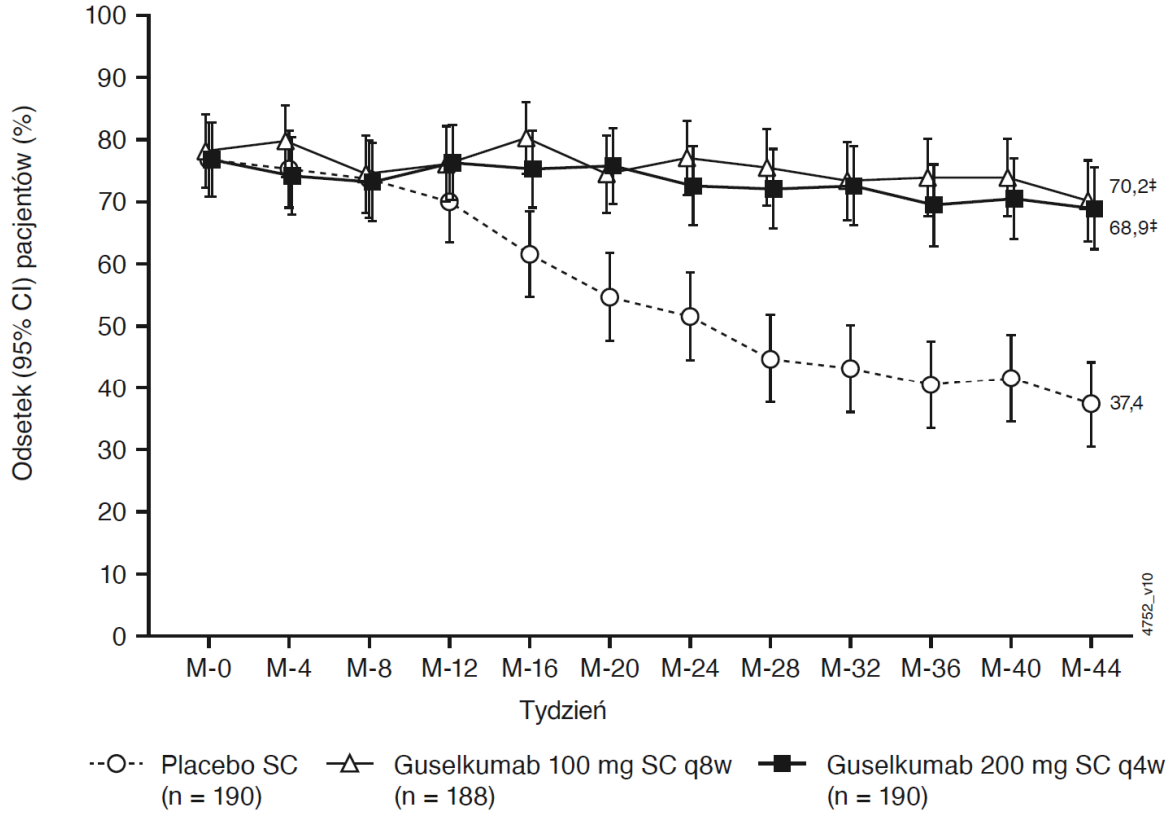
W badaniu QUASAR MS pacjenci z wysokim obciążeniem stanem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z dawką 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Klinicznie istotne różnice liczbowe wynoszące >15% zaobserwowano między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP >3 mg/l po zakończeniu dawkowania indukcyjnego dla następujących punktów końcowych w 44. tygodniu: remisja kliniczna (48% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), utrzymanie remisji klinicznej (88% 200 mg co 4 tygodnie vs. 50% 100 mg co 8 tygodni), remisja kliniczna bez kortykosteroidów (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), gojenie endoskopowe (52% 200 mg co 4 tygodnie vs. 35% 100 mg co 8 tygodni) i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 29% 100 mg co 8 tygodni).

Do badania QUASAR MS włączono 31 pacjentów z wyjściowym indukcyjnym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną 12 tygodni po dożylnym podaniu guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. U tych pacjentów skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 44. tygodniu była zgodna z całkowitą populacją.

Objawowa remisja w czasie

W badaniu QUASAR MS remisja objawowa, zdefiniowana jako podskala częstości oddawania stolca, równa 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu równa 0 utrzymywały się do 44. tygodnia w obu grupach leczonych guselkumabem, podczas gdy w grupie placebo obserwowano spadek (wykres 8):

Wykres 8: Odsetek pacjentów z remisją objawową w 44. tygodniu badania QUASAR MS



Pacjenci z odpowiedzią w 24. tygodniu przedłużonej terapii guselkumabem
Pacjenci leczeni guselkumabem, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu indukcji, otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie w 12., 16. i 20. tygodniu. W badaniu QUASAR IS 66/120 (55%) pacjentów leczonych guselkumabem, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna w 12. tygodniu indukcji, osiągnęło odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu. Pacjenci z odpowiedzią na guselkumab w 24. tygodniu zostali włączeni do badania QUASAR MS i otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie. W 44. tygodniu badania QUASAR MS 83/123 (67%) tych pacjentów utrzymało odpowiedź kliniczną, a 37/123 (30%) osiągnęło remisję kliniczną.

Odzyskanie skuteczności po utracie odpowiedzi na guselkumab
Dziewiętnastu pacjentów otrzymujących guselkumab w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, u których wystąpiła pierwsza utrata odpowiedzi (10%) między 8. a 32. tygodniem badania QUASAR MS, otrzymało zaślepione dawkowanie guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, i 11 z tych pacjentów (58%) osiągnęło odpowiedź objawową, a 5 pacjentów (26%) osiągnęło remisję objawową po 12 tygodniach.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną zdefiniowano jako wynik histologiczny Geboesa ≤2 B.0 (brak neutrofili w błonie śluzowej [zarówno blaszce właściwej, jak i nabłonku], brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny, zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa). W badaniu QUASAR IS remisję histologiczną w 12. tygodniu uzyskano u 40% pacjentów leczonych guselkumabem i u 19% pacjentów w grupie placebo. W badaniu QUASAR MS remisję histologiczną w 44. tygodniu uzyskano u 59% i 61% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni i guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie oraz u 27% pacjentów w grupie placebo.

Normalizację endoskopowego wyglądu błony śluzowej zdefiniowano jako ES równe 0. W badaniu QUASAR IS normalizację endoskopową w 12. tygodniu osiągnęło 15% pacjentów leczonych guselkumabem i 5% pacjentów w grupie placebo.

Złożone wyniki histologiczno-endoskopowe błony śluzowej
Łączna remisja objawowa, normalizacja endoskopowa, remisja histologiczna i kalprotektyna w kale ≤ 250 mg/kg w 44. tygodniu zostały osiągnięte przez większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 22% i 28% vs. 9%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W 12. tygodniu badania QUASAR IS pacjenci otrzymujący guselkumab wykazywali większą i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo, w zakresie nieswoistego zapalenia jelit (IBD) - specyficznej jakości życia, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ oraz wyników we wszystkich domenach IBDQ (objawy jelitowe, w tym ból brzucha i parcie na stolec, funkcjonowanie ogólnoustrojowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne). Poprawa ta utrzymywała się u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniu QUASAR MS do 44. tygodnia.

Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
W 12. tygodniu badania QUASAR IS mniejszy odsetek pacjentów w grupie guselkumabu w porównaniu z grupą placebo miał hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO
W badaniu ASTRO pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących guselkumab w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni; lub 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 200 mg guselkumabu podskórnie co 4 tygodnie; lub placebo.

Oceniono łącznie 418 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 40 lat (zakres od 18 do 80 lat); 38,8% stanowiły kobiety; 64,6% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 28,9% jako osoby rasy żółtej, a 3,1% jako osoby rasy czarnej.

Zarejestrowani pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, immunomodulatorów (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) doustnych kortykosteroidów (do 20 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika). W momencie rozpoczęcia badania 77,3% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,1% pacjentów otrzymywało immunomodulatory, a 32,8% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Nie zezwalano na jednoczesne stosowanie terapii biologicznych, inhibitorów JAK lub S1PRM. W sumie u 40,2% pacjentów odnotowano wcześniej niepowodzenie zastosowania co najmniej jednej terapii biologicznej, inhibitora JAK i (lub) S1PRM, u 58,1% nie stosowano wcześniej terapii biologicznych, inhibitorów JAK i S1PRM, a u 1,7% pacjentów stosowano wcześniej terapie biologiczne, inhibitory JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano niepowodzenia leczenia.

W badaniu ASTRO głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 12. tygodniu, zgodnie z definicją mMS. Drugorzędowe punkty końcowe w 12. tygodniu obejmowały remisję objawową, wyleczenie endoskopowe, odpowiedź kliniczną i histologiczne-endoskopowe wyleczenie błony śluzowej (patrz tabela 15). Drugorzędowe punkty końcowe w 24. tygodniu obejmowały remisję kliniczną i wyleczenie endoskopowe (patrz tabela 16).

Tabela 15: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 400 mg Indukcja podskórna[a] %	Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[b]
Remisja kliniczna[c]			
Całkowita populacja	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%)[e]

Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisja objawowa[d]			
Całkowita populacja	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Gojenie endoskopowe[h]			
Całkowita populacja	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Odpowiedź kliniczna[i]			
Całkowita populacja	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[j]			
Całkowita populacja	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowane zmienne stratyfikacyjne to wcześniejsze leczenie biologiczne, inhibitor JAK i(lub) niepowodzenie S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[c] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej po indukcji oraz podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0

[e] $p < 0,001$

[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo i 3 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitorów JAK I (lub) S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

[i] Spadek zmodyfikowanego wyniku Mayo o $\geq$ 30% i $\geq$ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku podskali krwawienia z odbytu o $\geq$ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[j] Wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 bez kruchości i wynik w skali Geboes $\leq$ 3,1 (wskazujący na naciek neutrofilowy w < 5% krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej)

Tabela 16: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 24. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 100 mg co 8 tygodni Wstrzyknięcie podskórne[a] %	Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 200 mg co 4 tygodnie Wstrzyknięcie podskórne[b] %	Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[d]					
Całkowita populacja	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26 (17%, 35%)[e]	27 (18%, 36%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37 (24%, 50%)	31 (18%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10 (-1%, 21%)	21 (9%, 34%)
Gojenie endoskopowe[h]					
Całkowita populacja	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28 (18%, 38%)[e]	33 (23%, 42%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37 (23%, 51%)	34 (21%, 48%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13 (1%, 25%)	30 (17%, 44%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 8 tygodni

[b] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 4 tygodnie

[c] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowano następujące zmienne stratyfikacyjne: wcześniejsza nieskuteczność leczenia biologicznego, inhibitorami JAK, i (lub) S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[e] $p < 0,001$

[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo, 1 pacjent w grupie otrzymującej 100 mg guselkumabu i 2 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

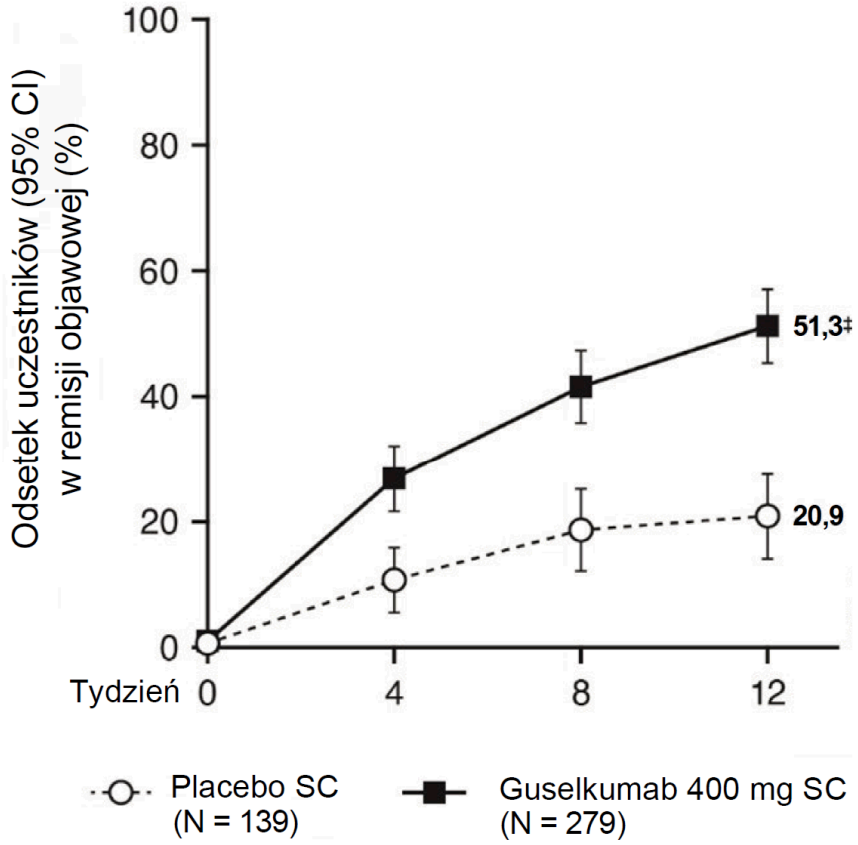
[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitora JAK i (lub)S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

Remisja objawowa w czasie

W badaniu ASTRO remisja objawowa, definiowana jako wynik cząstkowy dla częstości wypróżnień, wynoszący 0 lub 1, i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, oraz wynik cząstkowy dla krwawienia z odbytu, wynoszący 0, obserwowany do 12. tygodnia, większy odsetek pacjentów w grupach leczonych guselkumabem osiągnął remisję objawową w porównaniu z grupą placebo (wykres 9):

Wykres 9: Odsetek pacjentów w remisji objawowej do 12. tygodnia w badaniu ASTRO



‡p<0,001

Podskale dotyczące krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień
Już w 2. tygodniu leczenia u pacjentów otrzymujących guselkumab w porównaniu z placebo zaobserwowano spadek wartości podskal dotyczących krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną w 12. tygodniu osiągnęło 44% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z 20% pacjentów otrzymujących placebo.

Normalizację endoskopową w 24. tygodniu osiągnięto u 21% i 26% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podawanym podskórnie w 16. tygodniu, a następnie co 8 tygodni, lub guselkumabem w dawce 200 mg podawanym podskórnie w 12. tygodniu i co 4 tygodnie, w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo.

Ból brzucha i nagła potrzeba wypróżnienia
W 12. tygodniu większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z placebo nie odczuwał bólu brzucha (56% vs 31%) ani nagłej potrzeby wypróżnienia (49% vs 24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
Jakość życia związana ze zdrowiem w odniesieniu do konkretnej choroby została oceniona za pomocą kwestionariusza IBDQ. Większy odsetek pacjentów w połączonej grupie, otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie (61%), osiągnął remisję według kwestionariusza IBDQ w 12. tygodniu w porównaniu z grupą placebo (34%).

Choroba Crohna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech badaniach klinicznych fazy 3. u dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na doustne kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) terapię lekami biologicznymi (antagonistę TNF lub wedolizumab): dwa identycznie zaprojektowane 48-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo i aktywną (ustekinumab), równoległe badania grupowe (GALAXI 2 i GALAXI 3) oraz jedno 24-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe badanie grupowe (GRAVITI). Wszystkie trzy badania miały schemat badania typu „treat-through": pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (lub ustekinumab w przypadku badań GALAXI 2 i GALAXI 3) zachowali ten przydział leczenia przez cały czas trwania badania.

GALAXI 2 i GALAXI 3

W badaniach fazy 3. GALAXI 2 i GALAXI 3 chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowano jako wynik w skali aktywności choroby Crohna (Crohn's Disease Activity Index [CDAI]) wynoszący ≥220 i ≤450 oraz prosty wynik endoskopowy dla CD (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) wynoszący ≥ 6 (lub ≥ 4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego). Dodatkowe kryteria dla badania GALAXI 2/3 obejmowały średnią dobową częstość oddawania stolca (SF) >3 lub średni dobowy wynik bólu brzucha (AP) >1.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:2:2:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymujacej 200 mg podawanego podskórnie co 4 tygodnie; lub guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0, 4 i 8, a następnie guselkumabu w dawce podtrzymujacej 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub ustekinumabu w dawce około 6 mg/kg mc. podawanego dożylnie w tygodniu 0., a następnie ustekinumabu w dawce podtrzymującej 90 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub placebo. Osoby niereagujące na placebo otrzymywały ustekinumab począwszy od 12. tygodnia.

W badaniach GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) oceniono łącznie 1021 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 34 lata (w zakresie od 18 do 83 lat), 57,6% stanowili mężczyźni; 74,3% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,3% jako Azjatów i 1,5% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GALAXI 2 u 52,8% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1. wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 7,5% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,9% nie otrzymywało leków biologicznych, a 5,3% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 37,4% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 29,9% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

W badaniu GALAXI 3 u 51,9% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,3% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1 wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 9,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,5% nie otrzymywało leków biologicznych, a 6,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 36,1% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 30,2% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 przedstawiono w tabelach 17 (tydzień 12) i 18 (tydzień 48). Wyniki głównych drugorzędowych punktów końcowych w 48. tygodniu w porównaniu z ustekinumabem przedstawiono w tabelach 19 i 20.

Tabela 17: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**	**Placebo %**	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	22% (N=76)	47%[i] (N=289)	15% (N=72)	47%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	11% (N=76)	38%[i] (N=289)	14% (N=72)	36%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja PRO-2[f] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	21% (N=76)	43%[i] (N=289)	14% (N=72)	42%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odpowiedź na zmęczenie[g] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	29% (N=76)	45%[j] (N=289)	18% (N=72)	43%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisja endoskopowa[h] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

[a] Indukcja guselkumabem podawanym w dawce 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. - W tej kolumnie połączono dwie grupy leczenia guselkumabem, ponieważ pacjenci otrzymywali ten sam schemat dożylnej dawki indukcyjnej przed tygodniem 12.

[b] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[c] Dodatkowych 9 pacjentów w grupie placebo i 38 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[d] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF lub wedolizumab) w chorobie Crohna.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤ 2.

[f] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź na zmęczenie definiuje się jako poprawę o ≥7 punktów w Skróconym Formularzu Zmęczenia PROMIS 7a.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤ 2.

[i] p <0,001

[j] p <0,05

Tabela 18: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 48. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			**GALAXI 3**		
	Placebo	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Placebo (N=72)**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[c] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	12% (N=76)	45%[e] (N=143)	51%[e] (N=146)	14% (N=72)	44%[e] (N=143)	48%[e] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	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 dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[c] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48. i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[d] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[e] p <0001

[f] Uczestnicy, którzy spełnili kryteria niewystarczającej odpowiedzi w 12. tygodniu, zostali uznani za niereagujących w 48. tygodniu, niezależnie od ramienia leczenia.

Tabela 19: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu badania GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie w indukcji→90 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie → 90 mg co 8 tyg. wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41%[k] (N=143)	45%[k] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150
Remisja endoskopowa[f] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24%[k] (N=143)	19% (N=150)
Remisja kliniczna[g] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[h] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Trwała remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisja PRO-2[j] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[f] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[g] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[h] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48. i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[i] Trwałą remisję kliniczną definiuje się jako CDAI <150 podczas ≥80% wszystkich wizyt między tygodniem 12. a tygodniem 48. (co najmniej 8 z 10 wizyt), które muszą obejmować tydzień 48.

[j] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP na poziomie lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF na poziomie lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[k] $p < 0.05$

[l] Odpowiedzi w 48. tygodniu oceniano niezależnie od odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu.

Tabela 20: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu w zbiorczych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/ kg mc. dożylnie → 90 mg co 8 tygodni we wstrzyknięciu podskórnym[a]	**Guselkumab w indukcji dożylnej → 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem →. 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Odpowiedź endoskopowa[g] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisja endoskopowa[h] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Dodatkowych 14 pacjentów w grupie ustekinumabu, 21 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 17 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg podskórnie co 8 tygodni było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[f] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (antagoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[g] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[i] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

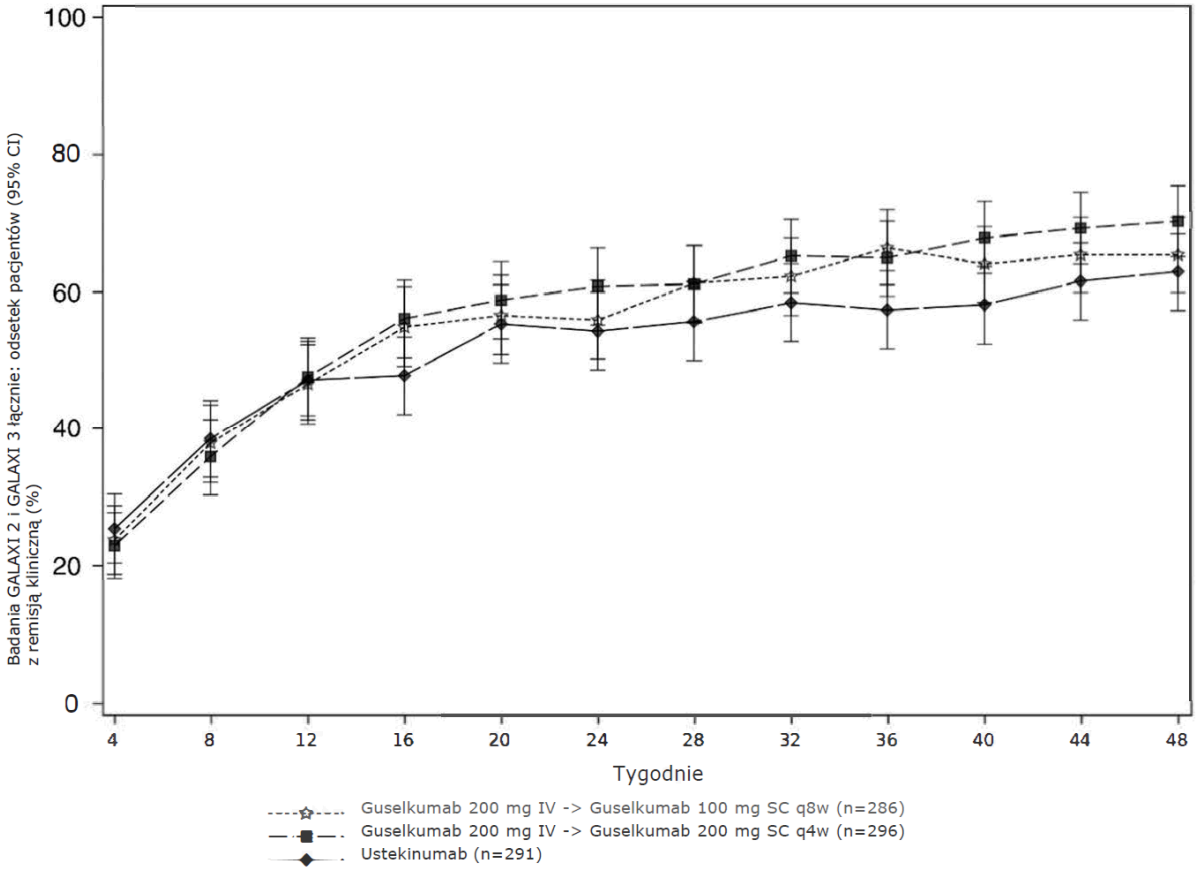
W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy i masy ciała.

W zbiorczej analizie subpopulacji badania GALAXI fazy 3. pacjenci z dużym obciążeniem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu ze schematami dawkowania podtrzymującego w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Zaobserwowano klinicznie istotną różnicę między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP > 5 mg /l po zakończeniu indukcji, dla punktów końcowych remisji klinicznej w tygodniu 48. (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 54,1% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 71,0%); odpowiedź endoskopowa w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 36,5% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 50,5%); oraz remisja PRO-2 w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 51,8% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 61,7%).

Remisja kliniczna w czasie

Wyniki CDAI były rejestrowane podczas każdej wizyty pacjenta. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej do 48. tygodnia przedstawiono na wykresie 10.

Wykres 10: Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 48. tygodniu w połączonych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3



Jakość życia związana ze zdrowiem
Większą poprawę w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano w 12. tygodniu w grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w odniesieniu do specyficznej dla nieswoistego zapalenia jelit (IBD) jakości życia, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ. W obu badaniach poprawa utrzymywała się do 48. tygodnia

GRAVITI
W badaniu GRAVITI fazy 3. chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zdefiniowano jako wynik CDAI ≥220 i ≤450 oraz CD (SES-CD) ≥6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego) i średni dzienny SF ≥4 lub średni dzienny wynik AP ≥2.

W badaniu GRAVITI pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., i następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg co 8 tygodni podskórnie; lub guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg co 4 tygodnie podskórnie; lub placebo. Wszyscy pacjenci w grupie placebo, którzy spełniali kryteria ratunkowe, otrzymywali dawkę indukcyjną 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 16., 20. i 24., następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni.

Łącznie oceniono 347 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 36 lat (w zakresie od 18 do 83 lat), 58,5% stanowili mężczyźni, 66% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,9% jako Azjatów i 2,6% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GRAVITI u 46,4% pacjentów wcześniej nie powiodło się leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi, 46,4% pacjentów nie przyjmowało wcześniej leków biologicznych, a 7,2% pacjentów otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 29,7% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 28,5% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w porównaniu z placebo w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu badania GRAVITI

	Placebo	**Guselkumab 400 mg wstrzyknięcie podskórne[a]**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	56%[c] (N=230
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	25% (N=56)	50% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	60% (N=108)
Odpowiedź endoskopowa[f] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	41%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	27% (N=56)	49% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	33% (N=108)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Odpowiedź kliniczna[g] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	33% (N=117)	73%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	38% (N=56)	68% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisja PRO-2[h] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	17% (N=117)	49%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	18% (N=56)	44% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	52% (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg podskórnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Remisja kliniczna: Wynik CDAI <150

[c] p< 0,001

[d] Dodatkowych 8 pacjentów w grupie placebo i 17 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 400 mg podskórnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (anatgoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[f] Odpowiedź endoskopowa: ≥50% poprawa wyniku SES-CD w stosunku do wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź kliniczna: zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik CDAI <150.

[h] Remisja PRO-2: Średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF w stosunku do wartości wyjściowej.

Remisję kliniczną w 24. tygodniu uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 60,9% i 58,3% w porównaniu z 21,4%, obie wartości p <0,001). Remisję kliniczną w 48. tygodniu leczenia osiągnęło odpowiednio, 60% i 66,1% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Odpowiedź endoskopową w 48. tygodniu uzyskano odpowiednio, u 44,3% i 51,3% pacjentów leczonych indukcyjnie guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W badaniu GRAVITI zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia specyficznej dla IBD, ocenianą za pomocą całkowitego wyniku IBDQ w 12. i 24. tygodniu w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań guselkumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania guselkumabu oceniono w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z kontrolą placebo i aktywnym komparatorem biologicznym (PROTOSTAR) z udziałem 120 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego i u których fototerapia i (lub) leczenie miejscowe nie przyniosły wystarczającej kontroli objawów. Badanie PROTOSTAR przeprowadzono w dwóch fazach. Pierwsza faza obejmowała 16-tygodniowy okres randomizowany, kontrolowany placebo i aktywnym komparatorem, po którym nastąpił niekontrolowany okres odstawienia i ponownego leczenia lub rozpoczęcia leczenia guselkumabem do 52. tygodnia. Druga faza obejmowała otwartą grupę otrzymującą guselkumab do 52. tygodnia.

Włączeni do badania pacjenci mieli wynik IGA ≥3 w 5-punktowej skali ogólnego nasilenia choroby, PASI ≥12 i minimalną powierzchnię ciała dotkniętą chorobą (BSA) ≥10% oraz co najmniej jedno z następujących cech: 1) bardzo grube zmiany, 2) klinicznie istotne zajęcie twarzy, narządów płciowych lub dłoni/stóp, 3) PASI ≥20, 4) BSA >20% lub 5) IGA=4. Wykluczono osoby z łuszczycą plamistą, erytrodermiczną lub krostkową.

W fazie pierwszej 92 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej podskórne wstrzyknięcia guselkumabu (n=41) lub placebo (n=25) w tygodniu 0., 4. i 12. lub aktywny lek biologiczny porównawczy (n=26) co tydzień. W drugiej fazie badania dodatkowych 28 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat włączono do badania w celu podania podskórnego wstrzyknięcia guselkumabu w tygodniu 0., 4., a następnie co 8 tygodni. W grupie otrzymującej guselkumab pacjenci o masie ciała poniżej 70 kg otrzymywali dawkę 1,3 mg/kg mc., podawaną za pomocą wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml, a pacjenci o masie ciała 70 kg lub większej otrzymywali dawkę 100 mg, podawaną za pomocą ampułko-strzykawki.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75, oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik IGA 0 („wyleczenie") lub 1 („minimalne") w 16. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90, wynik IGA 0 („wyleczenie") lub odpowiedź PASI 100 w 16. tygodniu.

Wśród 92 pacjentów w kontrolowanej części badania wyjściowe cechy demograficzne były zasadniczo porównywalne w poszczególnych grupach terapeutycznych. Ogółem ponad 55% stanowili mężczyźni, 85% stanowili biali, średnia masa ciała wynosiła około 57,3 kg, a średni wiek wynosił 12,9 lat, przy czym 33% pacjentów miało mniej niż 12 lat.

Charakterystyka choroby w punkcie początkowym była zasadniczo porównywalna w grupach terapeutycznych, przy medianie BSA wynoszącej 20%, medianie wyniku PASI wynoszącej około 17 oraz wyniku IGA wynoszącym „ciężki" dla 20% (placebo) i 24% (guselkumab) pacjentów, a historia łuszczycowego zapalenia stawów występowała u 3,3% pacjentów.

Ogólny stan choroby skóry

Leczenie guselkumabem spowodowało znaczną poprawę wyników oceny aktywności choroby w porównaniu z placebo w 16. tygodniu. Kluczowe wyniki skuteczności dla punktów końcowych badania przedstawiono w tabeli 22 poniżej.

Tabela 22: Podsumowanie punktów końcowych w 16. tygodniu badania PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	**Guselkumab (N=41)**	**Wartość - p**
Wyniki IGA: bez objawów (0) lub minimalne (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Wyniki IGA: bez objawów (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Pacjenci z odpowiedzią PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Pacjenci z odpowiedzią PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej CDLQI, LSMean (95% CI)[a]	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI = Wskaźnik jakości życia dzieci z chorobami skóry (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*)

[a] LSMean = średnia z najmniejszych kwadratów

Po zakończeniu 16-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w pierwszej fazie badania PROTOSTAR pacjenci leczeni guselkumabem, którzy osiągnęli wynik PASI 90 w 16. tygodniu zostali wycofani z leczenia. Utrata odpowiedzi PASI 90 została odnotowana już po 12 tygodniach od wycofania leczenia guselkumabem, a mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 90 wyniosła około 24 tygodnie. Spośród pacjentów leczonych guselkumabem, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu, 72,2% pacjentów, którzy otrzymali dodatkowe 32 tygodnie ciągłego leczenia guselkumabem, osiągnęło odpowiedź PASI 75 w 52. tygodniu, a 61,1% osiągnęło odpowiedź PASI 90 w 52. tygodniu.

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo w 0. tygodniu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu i przeszli na guselkumab, 95,0% osiągnęło odpowiedź PASI 75, a 65,0% osiągnęło odpowiedź PASI 90 w 52. tygodniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (± SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) 8,09 ± 3,68 µg/ml wystąpiło po około 5,5 dniach. Bezwzględną biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni, stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20. Średnie (± SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły 1,15 ± 0,73 µg/ml i 1,23 ± 0,84 µg/ml.
Farmakokinetyka guselkumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do tej u pacjentów z łuszczycą. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0., 4., a następnie co 8 tygodni, średnie stężenie guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym również wynosiło około 1,2 µg/ml. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu co 4 tygodnie, średnie stężenie guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 3,8 µg/ml.

Właściwości farmakokinetyczne guselkumabu były podobne u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Po podaniu zalecanej dożylnej dawki indukcyjnej guselkumabu 200 mg w tygodniach 0., 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w tygodniu 8. wynosiło 68,27 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 70,5 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna.

Po podaniu zalecanej podskórnej dawki indukcyjnej 400 mg guselkumabu w tygodniach 0, 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w 8. tygodniu oszacowano na 28,8 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a u pacjentów z chorobą Crohna na 27,7 µg/ml. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po zalecanym schemacie dawki indukcyjnej była podobna jak po indukcji podskórnej i dożylnej.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,4 µg/ml i 10,7 µg/ml.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z chorobą Crohna średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,2 µg/ml i 10,1 µg/ml.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (Vz) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10 l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekuje się, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Wydalanie

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób, około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą i około 17 dni u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, AZA, 6-MP, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak MTX, nie wpływa na klirens guselkumabu.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą plackowata, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg. Stężenia guselkumabu w surowicy były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu dożylnym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Dzieci i młodzież

Stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym osiągnięto w 20. tygodniu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, leczonych guselkumabem we wstrzyknięciach podskórnych przy użyciu wstrzykiwacza o mocy

45 mg/0,45 ml lub ampułko-strzykawki o mocy 100 mg (patrz punkt 4.2) i mieściły się one w zakresie obserwowanym u osób dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania zapewnia podobną przewidywaną ekspozycję guselkumabu w surowicy u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą w porównaniu z dorosłymi w całym zakresie masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Spośród 1384 pacjentów z łuszczycą plackowatą, otrzymujących guselkumab w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do analizy farmakokinetyki populacyjnej, 70 pacjentów miało 65 lat lub więcej, w tym 4 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 746 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów narażonych na guselkumab w fazie 3. badań klinicznych, łącznie 38 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a żaden z nich nie był w wieku 75 lat lub starszy. Spośród 859 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 2./3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, 52 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 9 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Spośród 1009 pacjentów z chorobą Crohna poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, łącznie 39 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 5 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna nie wykazały widocznych zmian w klirensie CL/F u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku <65 lat, co sugeruje brak potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu - przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych. W oparciu o populacyjne analizy farmakokinetyczne, klirens kreatyniny lub czynność wątroby nie miały znaczącego wpływu na klirens guselkumabu.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji guselkumabu zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała, jednak obserwowane dane z badań klinicznych wskazują, że dostosowanie dawki do masy ciała nie jest uzasadnione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu wielokrotnie podawanych dawek, przeprowadzone na makakach c*ynomolgus* wykazały, że guselkumab był dobrze tolerowany po dożylnych i podskórnych drogach podania. Po podawaniu podskórnym dawki 50 mg/kg mc. tym małpom co tydzień, wartości ekspozycji (AUC) były co najmniej 23-razy większe niż maksymalna ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 200 mg dożylnie. Ponadto, nie stwierdzono niepożądanej immunotoksyczności ani wpływu na bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, podczas przeprowadzania badań toksyczności wielokrotnie podawanych dawek ani w badaniach ukierunkowanych na bezpieczeństwo, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u makaków *cynomolgus*.

Nie stwierdzono zmian przednowotworowych w badaniach histopatologicznych u zwierząt podczas 24-tygodniowej ekspozycji, ani w dalszym okresie 12 tygodni, gdy substancja czynna była wykrywana w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

Nie wykryto guselkumabu w mleku makaków *cynomolgus* w 28 dniu po porodzie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce ze szkła z korkiem z gumy bromobutylowej, ze stałą igłą z nasadką oraz z automatyczną osłonką igły.
Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę i opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 ampułko-strzykawki (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wyjęciu ampułko-strzykawki z lodówki, należy pozostawić ją w opakowaniu i pozwolić, by osiągnęła temperaturę pokojową, odczekując 30 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Tremfya. Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawki.

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć ampułko-strzykawkę. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka białych lub przezroczystych cząsteczek białkowych. Produktu leczniczego Tremfya nie należy stosować, jeżeli jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki.

Każde opakowanie jest dostarczane z ulotką zawierającą „Instrukcję podawania leku Tremfya”, która dokładnie opisuje jego przygotowanie i podawanie za pomocą ampułko-strzykawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/001 1 ampułko-strzykawka
EU/1/17/1234/004 2 ampułko-strzykawki

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017
Data przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 (E433) w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka małych, białych lub przezroczystych cząstek o docelowym pH 5,8 i przybliżonej osmolarności 367,5 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata u dorosłych

Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojwego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug,* DMARD) (patrz punkt 5.1).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Choroba Crohna

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata
Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni (q8w).

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)
Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie podawane są dawki podtrzymujące co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1).

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zalecany jest jeden z dwóch poniższych schematów dawkowania indukcyjnego:

- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*.

lub

- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych dawkach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Po zakończeniu schematu indukcji zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, u których leczenie indukcyjne nie przyniosło odpowiednich korzyści terapeutycznych zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć zastosowanie dawki podtrzymującej 200 mg, podawanej we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Dawka 200 mg, patrz ChPL dla produktu Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań.*

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Choroba Crohna
Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego:

- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*.

lub

- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Dawka 200 mg - patrz ChPL produktu leczniczego Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań.*

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawki kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).
Dane u osób w wieku ≥65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u pacjentów w wieku ≥75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych grupach pacjentów. Ogólnie nie przewiduje się, aby te stany miały jakikolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, a dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Crohna i łuszczycowym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą. Dane nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania produktu Tremfya 100 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczach u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności. Aktualnie dostępne dane dotyczące innych postaci produktu opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego. Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, udo i tylną część ramienia. Produktu leczniczego Tremfya nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest

tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała, gruba lub łuszcząca się. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć, fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Tremfya. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości roztworu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya", dołączonej do opakowania. W celu zapoznania się z instrukcjami, dotyczącymi przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Guselkumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, wskazujących na wystąpienie klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania guselkumabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych guselkumabem co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych guselkumabem co 8 tygodni (q8w) lub placebo (patrz punkt 4.8).

W przypadku zalecania stosowania guselkumabu co 4 tygodnie w łuszczycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginowej [AspAT] i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać terapię do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje równocześnie z guselkumabem. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia szczepionką zawierającą żywe wirusy lub bakterie, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość polisorbatu 80
Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 (E433) w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności guselkumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

W badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna jednoczesne stosowanie immunomodulatorów (np. azatiopryny [AZA], 6-merkaptopuryny [6-MP]) lub kortykosteroidów, nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub powstrzymać się od leczenia produktem Tremfya, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Informacje dotyczące przenikania guselkumabu do mleka u zwierząt (makaki *cynomolgus*), patrz punkt 5.3

Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tremfya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (około 8% pacjentów w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 11% pacjentów w badaniach nad chorobą Crohna i 15% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów).

Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem Tremfya jest podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna oraz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofili

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako działania niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących guselkumab (8,6% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q4w i 8,3% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była ≤3 x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz >3 do ≤5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie guselkumabu q4w niż w grupie guselkumabu q8w (tabela 2). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 2: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów.

	Do tygodnia 24.[a]			**Do 1 roku[b]**	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]
AlAT					
>1 do ≤3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%

AspAT					
>1 do ≤3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] faza kontrolowana placebo
[b] nie włączono pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo na początku badania i przestawionych do otrzymywania guselkumabu
[c] liczba pacjentów z co najmniej jedną oceną po punkcie wyjściowym dla danego badania laboratoryjnego w danym okresie czasu

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności aminotransferaz wynosiła ≤ 3 x GGN.

W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie indukcji kontrolowanym placebo (tydzień 0-12), działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) były zgłaszane częściej w grupach leczonych guselkumabem (1,7% pacjentów) niż w grupie placebo (0,6% pacjentów). W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowa czynność wątroby i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) zgłoszono u 3,4% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 godziny i u 4,1% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 godzin w porównaniu z 2,4% w grupie placebo.

Na podstawie ocen laboratoryjnych w zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. dotyczących choroby Crohna, częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT lub AspAT była niższa niż obserwowana w badaniach klinicznych fazy 3. dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie kontrolowanym placebo (12. tydzień), u pacjentów leczonych guselkumabem odnotowano zwiększenie aktywności AlAT (<1% pacjentów) i AspAT (<1% pacjentów) ≥ 3x GGN. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ≥ 3x GGN odnotowano u 2,7% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i u 2,6% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz było przemijające i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zmniejszenie liczby neutrofili
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, jako działanie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofili było zgłaszane częściej, w grupie otrzymującej guselkumab (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku działanie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych guselkumabem. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofili we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach guselkumabu niż w grupie placebo; 5 (1,3%) pacjentów w grupie guselkumabu q8w, 4 (1,1%) pacjentów w grupie guselkumabu q4w i 1 (0,3%) pacjent w grupie placebo. U jednego pacjenta przerwano stosowanie guselkumabu z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek pacjentów zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących guselkumab q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

W badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego do 44. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia guselkumabu wynosił 7,9% (2,5% wstrzyknięć) w grupie guselkumabu 200 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie (guselkumab 200 mg był podawany jako dwa wstrzyknięcia po 100 mg w badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy braku reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie guselkumabu 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i brak było reakcji ciężkich.

W badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 4,1% (0,8% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, oraz 1,4% (0,6% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Ogólnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne; żadna nie była ciężka.

W badaniu klinicznym fazy 3. dotyczącym choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 7% (1,3% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 4,3% (0,7% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna; żadna nie była ciężka.

Immunogenność
Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych

guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego, u około 12% (n=58) pacjentów leczonych guselkumabem przez okres do 56 tygodni, wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 16% (n=9) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 2% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3., trwającej do 24. tygodnia, u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórnym leczeniem podtrzymującym, około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko lekowi, u 13% (n=3) przeciwciała te zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach fazy 2. i fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 5% (n=30) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 7% (n=2) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 0,3% pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Wśród tych pacjentów, 13% (n=3) miało przeciwciała sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Łuszczyca plackowata
Bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w badaniu fazy 3. z grupą kontrolną otrzymującą placebo i substancję czynną, z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu klinicznym oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu przez okres do 52 tygodni u 120 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Profil bezpieczeństwa guselkumabu podawanego podskórnie za pomocą wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml lub ampułko-strzykawki o mocy 100 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa opisanym w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej u dorosłych (patrz punkt 4,2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano guselkumab w dawkach dożylnych do 1200 mg, jak również w dawkach podskórnych do 400 mg podczas jednej wizyty, bez toksyczności ograniczającej dawkę.

W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Mechanizm działania

Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygenu. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach *in vitro*, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL-23/Th17 i profili ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA, uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą plackowatą fazy 2. i 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna, leczenie guselkumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia markerów stanu zapalnego, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w 12. tygodniu indukcji, które utrzymywało się przez rok leczenia podtrzymującego. Stężenia białek IL-17A, IL-22 i IFNγ w surowicy zmniejszyły się już w 4. tygodniu i kontynuowały spadek do 12. tygodnia indukcji. Guselkumab zmniejszył również stężenia RNA IL-17A, IL-22 i IFNγ w biopsji błony śluzowej okrężnicy w 12. tygodniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Łuszczyca plackowata
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność guselkumabu oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3., z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i aktywnej kontroli, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, postacią łuszczycy plackowatej, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Badania VOYAGE 1 i VOYAGE 2
Dwa badania (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu w porównaniu do stosowania placebo i adalimumabu u 1829 dorosłych pacjentów. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (N=825) otrzymywali dawkę 100 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (q8w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 20. (VOYAGE 2). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab (N=582) otrzymywali dawkę 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień (q2w) do tygodnia 48. (VOYAGE 1) i tygodnia 23. (VOYAGE 2). W obu badaniach pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo (N=422) otrzymywali 100 mg guselkumabu w tygodniach 16., 20., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 1, wszyscy pacjenci, w tym przydzieleni losowo do grupy otrzymującej adalimumab w tygodniu 0, rozpoczęli przyjmowanie guselkumabu co 8 tygodni w tygodniu 52 w otwartej fazie badania. W badaniu VOYAGE 2 pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab w tygodniu 0., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) w tygodniu 28, byli powtórnie randomizowani, by kontynuować leczenie guselkumabem co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące) lub otrzymywać placebo (odstawienie leczenia). Pacjenci z grupy odstawienia leczenia, gdy doświadczyli co najmniej 50% utraty poprawy PASI w 28. tygodniu, ponownie rozpoczęli leczenie guselkumabem (podawanym w momencie wznowienia leczenia, 4 tygodnie później, a następnie co 8 tygodni). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90, otrzymywali guselkumab w tygodniach 28., 32., a następnie co 8 tygodni. W badaniu VOYAGE 2 wszyscy pacjenci zaczęli otrzymywać guselkumab co 8 tygodni w otwartej fazie badania w tygodniu 76.

Wyjściowe charakterystyki dotyczące choroby były zgodne w populacjach badań VOYAGE 1 i 2 z medianą powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area,* BSA), wynoszącą, odpowiednio, 22% i 24%, medianą początkowej punktacji PASI, wynoszącą 19 w obu badaniach, medianą początkowej punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia (ang. *Dermatology Quality of Life Index,* DLQI), wynoszącą, odpowiednio, 14 i 14,5, początkowym wynikiem skali ogólnej oceny badacza (ang. *Ivestigator Global Assessment*, IGA) – ciężkie, odpowiednio u 25% i 23% pacjentów oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w wywiadzie, odpowiednio u 19% i 18% pacjentów.

Z wszystkich pacjentów włączonych do badania VOYAGE 1 i 2, odpowiednio, 32% i 29% pacjentów wcześniej nie stosowało, zarówno konwencjonalnej, jak i biologicznej terapii, 54% i 57% otrzymywało wcześniej fototerapię, a 62% i 64% otrzymywało wcześniej konwencjonalną terapię ogólnoustrojową. W obu badaniach 21% otrzymywało wcześniej terapię biologiczną, w tym 11% otrzymało co najmniej jeden lek przeciw czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNFα), a około 10% otrzymywało lek przeciw IL-12/IL-23.

Skuteczność guselkumabu oceniano w odniesieniu do uogólnionych zmian skórnych, zmian skórnych miejscowych (skóra głowy, dłonie, stopy i paznokcie), jakości życia i ocen zgłaszanych przez pacjentów. Dodatkowe punkty końcowe w badaniach VOYAGE 1 i 2 to odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik „czysto” lub „minimalne” w skali IGA (IGA 0/1) i odpowiedź PASI 90 w tygodniu 16., w porównaniu do placebo (patrz Tabela 3).

Uogólnione zmiany skórne
Leczenie guselkumabem powodowało znaczącą poprawę ocen aktywności choroby w porównaniu do placebo i adalimumabu w tygodniu 16. oraz w porównaniu do adalimumabu w tygodniach 24. i 48. Najważniejsze wyniki skuteczności dla pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych badania przedstawiono poniżej w Tabeli 3.

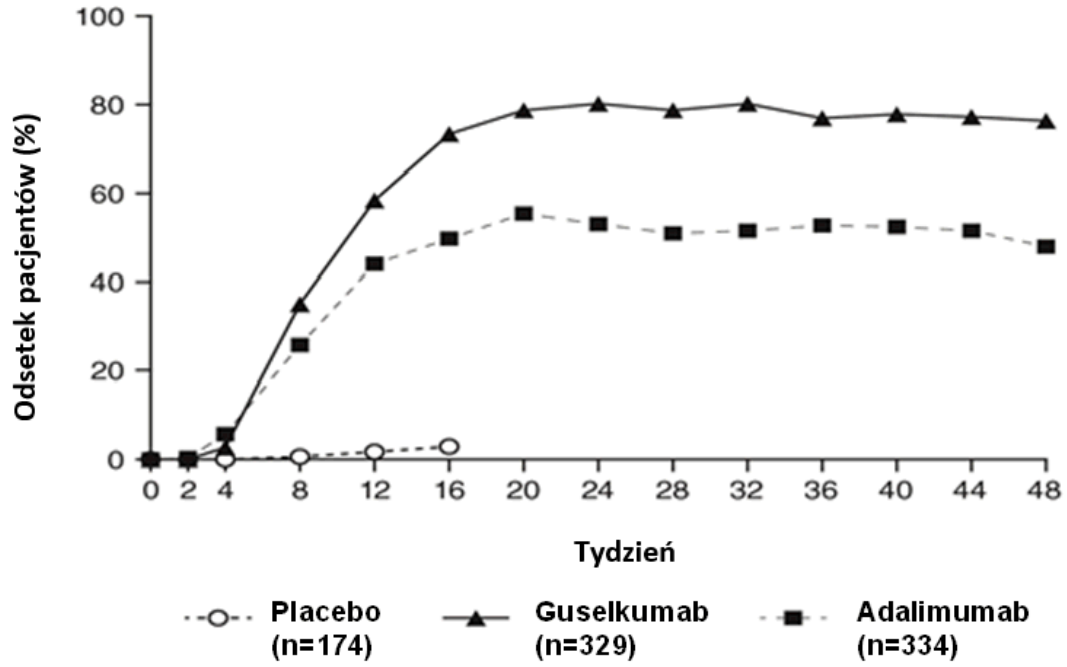
Tabela 3: Zestawienie odpowiedzi klinicznych w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

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

[a] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo.
[b] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z adalimumabem dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.
[c] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo dla dodatkowych pierwszorzędowych punktów końcowych.
[d] porównania guselkumabu i adalimumabu nie były wykonywane.
[e] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z adalimumabem.

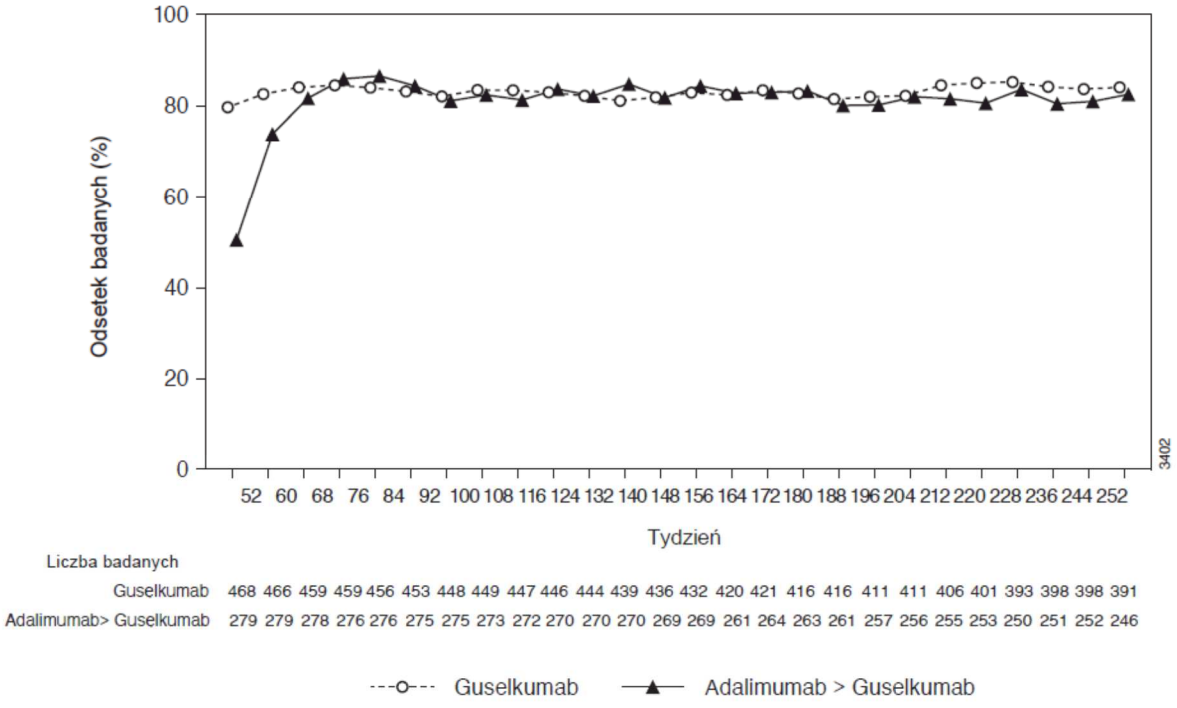
Odpowiedź w czasie
Guselkumab wykazał szybki początek skutecznego działania ze znacząco większym odsetkiem poprawy PASI w porównaniu z placebo, już w tygodniu 2. ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI 90 był liczbowo większy dla guselkumabu niż dla adalimumabu, począwszy od tygodnia 8., z różnicą osiągającą wartość maksymalną około tygodnia 20 (VOYAGE 1 i 2) i utrzymującą się do tygodnia 48 (VOYAGE 1) (patrz wykres 1).

Wykres 1: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 do tygodnia 48. na poszczególnych wizytach (pacjenci randomizowani w tygodniu 0.) w badaniu VOYAGE 1



W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem, odpowiedź PASI 90 utrzymywała się od tygodnia 52. do tygodnia 252. U pacjentów zrandomizowanych do grupy adalimumabu w tygodniu 0, którym zmieniono leczenie na guselkumab w tygodniu 52, odsetek odpowiedzi PASI 90 zwiększył się od tygodnia 52. do tygodnia 76., a następnie utrzymywał się do tygodnia 252. (patrz wykres 2).

Wykres. 2: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90, wg wizyt w fazie otwartej badania VOYAGE 1



Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała, lokalizacji zmian, początkowego nasilenia PASI, towarzyszącego zapalenia stawów i wcześniejszej terapii biologicznej. Guselkumab był skuteczny u pacjentów wcześniej niestosujących konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej, biologicznej jak i stosujących terapię biologiczną.

W badaniu VOYAGE 2 u 88,6% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą guselkumabem w tygodniu 48. wystąpiła odpowiedź PASI 90 w porównaniu do 36,8% pacjentów, którym przerwano leczenie w tygodniu 28 ($p < 0,001$). Utratę odpowiedzi PASI 90 stwierdzano już po 4 tygodniach po przerwaniu leczenia guselkumabem z medianą czasu do utraty odpowiedzi PASI 90, wynoszącą około 15 tygodni. Wśród pacjentów, którym odstawiono leczenie, a następnie powtórnie rozpoczęto leczenie guselkumabem, 80% ponownie osiągnęło odpowiedź PASI 90 w ocenie po 20 tygodniach od wznowienia leczenia.

W badaniu VOYAGE 2 wśród 112 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania adalimumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28., 66% i 76% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach leczenia guselkumabem. Ponadto, wśród 95 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania guselkumabu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 28, 36% i 41% osiągnęło odpowiedź PASI 90 po dodatkowych, odpowiednio, 20 i 44 tygodniach ciągłego leczenia guselkumabem. Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie z adalimumabu na guselkumab.

Miejscowe chorobowe zmiany
W badaniach VOYAGE 1 i 2, stwierdzono znaczącą poprawę objawów łuszczycy na skórze głowy, rąk, stóp i paznokciach (wg skal: ss-IGA [ang. *Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [ang. *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [ang. *Fingernail Physician's Global Assessment*] i NAPSI [ang. *Nail Psoriasis Severity Index*]) u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu do placebo w tygodniu 16 ($p < 0,001$, tabela 4). Guselkumab wykazał wyższość nad adalimumabem w leczeniu łuszczycy skóry głowy, rąk i stóp w tygodniu 24. (VOYAGE 1 i 2) i tygodniu 48. (VOYAGE 1) ($p \leq 0.001$, z wyjątkiem łuszczycy rąk i stóp w tygodniu 24. [VOYAGE 2] i tygodniu 48. [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 4: Zestawienie odpowiedzi w miejscowych zmianach chorobowych w badaniach VOYAGE 1 i 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 (%)						
Tydzień 16	21 (14,5)	231 (83,4)[c]	201 (70,3)[d]	22 (10,9)	329 (80,6)[c]	130 (67,0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Tydzień 16	6 (14,0)	66 (73,3)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	40 (71,4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Tydzień 16	14 (15,9)	68 (39,1)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Odsetek odpowiedzi, średnia (SD)						
Tydzień 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

[a] Obejmuje tylko pacjentów z wynikami ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 na początku lub NAPSI > 0 na początku.
[b] Obejmuje tylko pacjentów osiągających ≥ 2-stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w ss-IGA i (lub) hf-PGA.
[c] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.
[d] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.
[e] $p < 0,001$ dla porównania guselkumabu z placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem / wyniki zgłaszane przez pacjenta

W badaniach VOYAGE 1 i 2 stwierdzono znacząco większą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianą na podstawie DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), jak również ocenianą na podstawie zgłaszanych przez pacjenta, objawów podmiotowych łuszczycy (świąd, ból, pieczenie, kłucie i napięcie skóry) oraz objawów przedmiotowych (suchość skóry, pękanie, złuszczanie, zaczerwienienie i krwawienie) na podstawie dzienniczka PSSD (ang. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) u pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do placebo w tygodniu 16 (Tabela 5). Poprawa objawów, zgłaszanych przez pacjentów, utrzymywała się do tygodnia 24 (VOYAGE 1 i 2) i tygodnia 48 (VOYAGE 1). W badaniu VOYAGE 1, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem, te poprawy utrzymywały się w otwartej fazie badania do tygodnia 252. (tabela 6).

Tabela 5: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w tygodniu 16. w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacjenci, dla których uzyskano wartość początkową	170	322	328	248	495	247
Zmiana od wartości początkowych, średnia (odchylenie standardowe)						
Tydzień 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)[c]	-9,3 (7,8)[b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)[c]	-9,7 (6,8)[b]
Skala objawów podmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową > 0	129	248	273	198	410	200
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]
Skala objawów przedmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową> 0	129	248	274	198	411	201
Wynik = 0, n (%)						
Tydzień 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

[a] p < 0,001 porównania guselkumabu i placebo.

[b] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

[c] p < 0,001 porównania guselkumabu z placebo dla głównych drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 6: Zestawienie wyników zgłaszanych przez pacjenta w otwartej fazie badania VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252	tydzień 76	tydzień 156	tydzień 252
Wartość początkowa DLQI > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacjenci z DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
Skala objawów podmiotowych PSSD, pacjenci zwartością początkową > 0	347	327	297	227	218	200
Wynik = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)

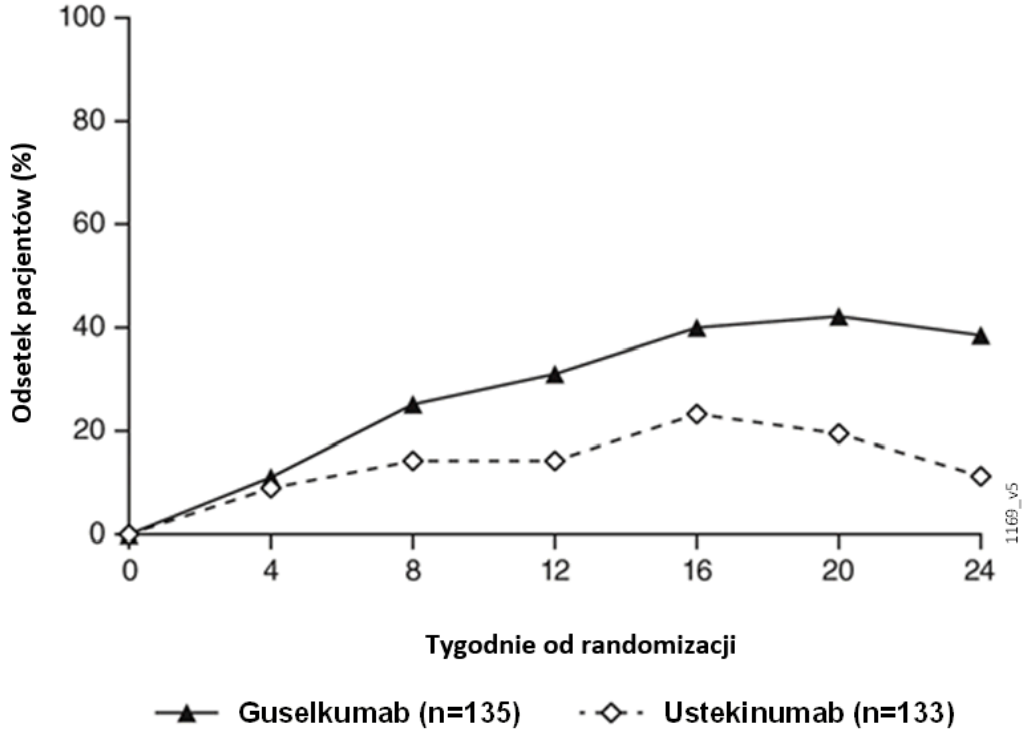
Skala objawów przedmiotowych PSSD, pacjenci z wartością początkową > 0	347	327	297	228	219	201
Wynik = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

W badaniu VOYAGE 2, pacjenci otrzymujący guselkumab uzyskali znacząco większą poprawę względem wartości początkowych, w porównaniu do placebo w następujących parametrach: ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem, lęku i depresji i ograniczeń zawodowych w tygodniu 16, mierzonych za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-pozycyjny skrócony formularz oceny zdrowia); wynikach w szpitalnej skali lęku i depresji HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz wynikach kwestionariusza ograniczeń zawodowych WLQ (ang. *Work Limitations Questionnaire*). Poprawy wyników SF-36, HADS i WLQ utrzymywały się do tygodnia 48., a w otwartej fazie do tygodnia 252., wśród pacjentów przydzielonych losowo do terapii podtrzymującej w tygodniu 28.

Badanie NAVIGATE
W badaniu NAVIGATE oceniano skuteczność guselkumabu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (to znaczy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi „czysto" lub „minimalne" wg IGA ≥ 2) na ustekinumab w 16. tygodniu leczenia. Wszyscy pacjenci (n=871) otrzymali ustekinumab w próbie otwartej (45 mg ≤100 kg mc. i 90 mg >100 kg mc.), w tygodniach 0. i 4.
W 16. tygodniu 268 pacjentów z wynikiem IGA ≥ 2 zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie ustekinumabem (n=133) co 12 tygodni, lub grupy rozpoczynającej leczenie guselkumabem (n=135) w tygodniach 16., 20., i następnie co 8 tygodni. Wyjściowe charakterystyki randomizowanych pacjentów były podobne jak w badaniach VOYAGE 1 i 2.

Po randomizacji pierwszorzędowym punktem końcowym była liczba wizyt pomiędzy tygodniem 12. a 24., na których pacjenci osiągnęli wynik IGA 0/1 i mieli ≥ 2 stopniową poprawę. Pacjentów badano w czterotygodniowych odstępach, do całkowitej liczby czterech wizyt. Wśród pacjentów, którzy w czasie randomizacji mieli niewystarczającą odpowiedź na ustekinumab, znacząco większą poprawę skuteczności stwierdzono u osób, które zmieniły leczenie na guselkumab, w porównaniu do pacjentów kontynuujących leczenie ustekinumabem. Pomiędzy tygodniami 12. i 24. od randomizacji, pacjenci leczeni guselkumabem osiągnęli wynik IGA 0/1 z ≥ 2 stopniową poprawą dwa razy częściej niż pacjenci leczeni ustekinumabem (średnia odpowiednio 1,5, w porównaniu do 0,7 wizyty, $p < 0,001$). Ponadto, po 12 tygodniach od randomizacji, większy odsetek pacjentów otrzymujących guselkumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących ustekinumab, osiągnął wynik IGA 0/1 i ≥ 2 stopniową poprawę (31,1% w porównaniu do 14,3%; $p = 0,001$) oraz odpowiedź PASI 90 (odpowiednio, 48% w porównaniu do 23%, $p < 0,001$). Różnice w częstości występowania odpowiedzi pomiędzy pacjentami leczonymi guselkumabem, a ustekinumabem były widoczne już po 4 tygodniach od randomizacji (odpowiednio 11,1% i 9,0%) i osiągnęły wartość maksymalną 24 tygodnie od randomizacji (patrz Wykres 3). Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie ustekinumabem na leczenie guselkumabem.

Wykres 3: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik IGA „czysto” (0) lub „minimalne” (1) i co najmniej 2-stopniową poprawę IGA od tygodnia 0. do tygodnia 24. wg wizyt po randomizacji w badaniu NAVIGATE



ECLIPSE
Skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu oceniano również w podwójnie zaślepionym badaniu w porównaniu z sekukinumabem. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej guselkumab (N=534; 100 mg w tygodniu 0., 4. i następnie co 8 tygodni) lub sekukinumab (N=514; 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., a następnie co czwarty tydzień). Ostatnia dawka została podana w 44. tygodniu w obu grupach leczenia.

Wyjściowa charakterystyka choroby była zgodna z populacją łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z medianą BSA wynoszącą 20%, medianą wyniku PASI wynoszącą 18 i wynikiem IGA ciężkim dla 24% pacjentów.

Guselkumab był lepszy od sekukinumabu, co określono za pomocą pierwszorzędowego punktu końcowego - odpowiedzi PASI 90 w 48. tygodniu (84,5% w porównaniu z 70,0%, $p < 0,001$). Porównawcze wskaźniki odpowiedzi PASI przedstawiono w tabeli 7.

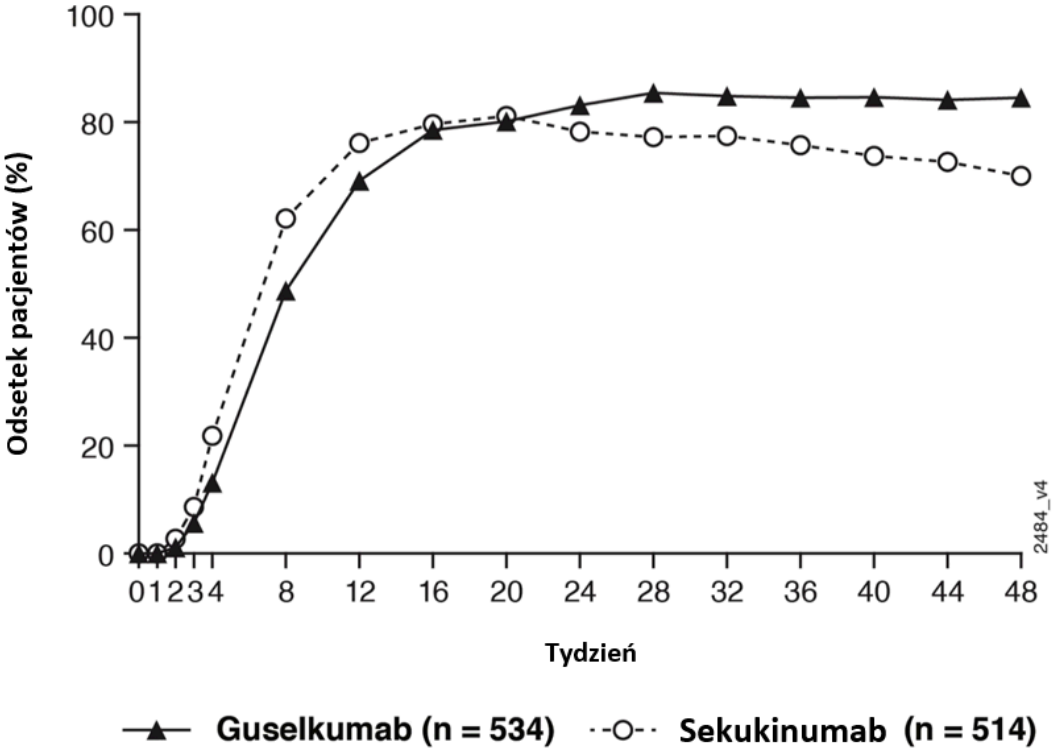
Tabela 7: Wskaźniki odpowiedzi PASI w badaniu ECLIPSE

	Liczba pacjentów (%)	
	guselkumab (N=534)	sekukinumab (N=514)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 48.	451 (84,5%) [a]	360 (70,0%)
Główne drugorzędowe punkty końcowe		
Odpowiedź PASI 75 w tygodniach 12. i 48.	452 (84,6%) [b]	412 (80,2%)
Odpowiedź PASI 75 w tygodniu 12.	477 (89,3%) [c]	471 (91,6%)
Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 12.	369 (69,1%) [c]	391 (76,1%)
Odpowiedź PASI 100 w tygodniu 48.	311 (58,2%) [c]	249 (48,4%)

[a] $p < 0,001$ dla wartości lepszych
[b] $p < 0,001$ dla wartości niegorszych, $p=0,062$ dla wartości lepszych
[c] formalne testy statystyczne nie zostały przeprowadzone

Wskaźniki odpowiedzi PASI 90 na guselkumab i sekukinumab do 48 tygodnia przedstawiono na wykresie 4.

Wykres 4: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 do 48. tygodnia wg wizyt (pacjenci zrandomizowani w tygodniu 0.) w badaniu ECLIPSE



Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. psoriatic arthritis, PsA)
Wykazano, że guselkumab zmniejsza nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem oraz zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym PsA.

Badania DISCOVER 1 i DISCOVER 2
W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, badaniach fazy 3. (DISCOVER 1 i DISCOVER 2) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z czynnym PsA (≥3 stawy z obrzękiem i ≥3 bolesne stawy, a stężenie białka C-reaktywnego (CRP) wynosi ≥0. 3 mg/dl w badaniu DISCOVER 1, oraz ≥5 stawów z obrzękiem i ≥5 bolesnych stawów, a stężenie CRP ≥ 0,6 mg/dl w badaniu DISCOVER 2), pomimo konwencjonalnej terapii syntetycznym (cs)DMARD, apremilastem lub niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Pacjenci w tych badaniach mieli rozpoznanie PsA, oparte na kryteriach klasyfikacji Łuszczycowego Zapalenia Stawów [CASPAR]) przez średni okres 4 lat. Do obu badań włączono chorych z różnymi podtypami PsA, w tym z wieloskładnikowym zapaleniem stawów z brakiem reumatoidalnych guzków (40%), zapaleniem stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów (30%), asymetrycznym obwodowym zapaleniem stawów (23%), dystalnym zajęciem międzypaliczkowym (7%) oraz okaleczającym zapaleniem stawów (1%). Ponad 65% i 42% pacjentów miało, odpowiednio, zapalenie przyczepów ścięgnistych i paliczków na początku, a ponad 75% pacjentów miało zajęte łuszczycą ≥3% powierzchni skóry. Badania DISCOVER 1 i DISCOVER 2 objęły, odpowiednio, 381 i 739 pacjentów, którzy otrzymali leczenie guselkumabem 100 mg podawanym w tygodniu 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (q8w) lub guselkumabem 100 mg q4w, lub placebo. W tygodniu 24. pacjenci obu badań otrzymujący placebo przeszli na leczenie guselkumabem w dawce 100 mg q4w. Około 58% pacjentów w obu badaniach kontynuowało stosowanie stałych dawek MTX (≤25 mg/tydzień).

W obu badaniach ponad 90% pacjentów miało uprzednio zastosowane csDMARD. W badaniu DISCOVER 1, 31% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie anty-TNFα. W badaniu DISCOVER 2 wszyscy pacjenci nie stosowali wcześniej terapii biologicznej.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Leczenie guselkumabem przyniosło znaczącą poprawę w pomiarach aktywności choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź American College of Rheumatology (ACR) 20 w 24. tygodniu. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Odpowiedź kliniczna w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (N=245)
Odpowiedź ACR 20						
Tydzień 16	25.4%	52.0% [b]	60.2% [b]	33.7%	55.2% [g]	55.9% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	26.7 (15.3, 38.1)	34.8 (23.5, 46.0)	-	21.5 (13.1, 30.0)	22.2 (13.7, 30.7)
Week 24	22.2%	52.0% [a]	59.4% [a]	32.9%	64.1% [a]	63.7% [a]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odpowiedź ACR 50						
Week 16	12,7%	22,8% [d]	26,6% [c]	9,3%	28,6% [g]	20,8% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Week 24	8,7%	29,9% [b]	35,9% [b]	14,2%	31,5% [g]	33,1% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odpowiedź ACR 70						
Week 24	5,6%	11,8% [d]	20,3% [b]	4,1%	18,5% [g]	13,1% [c]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Zmiana LSmean od początku badania DAS 28 (CRP)						
Tydzień 24 [c]	-0,70	-1,43 [b]	-1,61 [b]	-0,97	-1,59 [b]	-1,62 [b]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimalna aktywność choroby (MDA)						
Tydzień 24	11,1%	22,8% [f]	30,5% [e]	6,1%	25,0% [e]	18,8% [e]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacjenci z ≥ 3% BSA i IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odpowiedź IGA [h]						
Tydzień 24	15,4%	57,3% [b]	75,3% [b]	19,1%	70,5% [b]	68,5% [b]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odpowiedź PASI 90						
Tydzień 16	10,3%	45,1% [e]	52,8% [e]	8,2%	55,1% [e]	53,8% [e]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Week 24	11,5%	50,0% [e]	62,9% [e]	9,8%	68,8% [e]	60,9% [e]
Różnica vs. placebo (95% CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

[a] $p < 0,001$ (pierwszorzędowy punkt końcowy)
[b] $p < 0,001$ (główny drugorzędowy punkt końcowy)
[c] $p = 0,006$ (główny drugorzędowy punkt końcowy)
[d] brak znamienności statystycznej p=0,086 (główny drugorzędowy punkt końcowy)
[e] nominalny $p < 0,001$
[f] nominalny $p = 0,012$
[g] nietestowany formalnie w procedurze testu hierarchicznego, nominalny $p < 0,001$ (główny drugorzędny punkt końcowy)
[h] definiowana jako odpowiedź IGA 0 (czysto) lub 1 (minimalne) i ≥2 stopień zmniejszenia wyniku IGA w porównaniu do wartości początkowej
[i] LSmean = średnia najmniejszych kwadratów

Odpowiedź kliniczna w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2 utrzymywała się do 52. tygodnia, co oceniano na podstawie wskaźników odpowiedzi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 (patrz tabela 9).

Tabela 9: Odpowiedzi kliniczne w badaniach DISCOVER 1 i DISCOVER 2 w tygodniu 52.[a]

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N[b]	112	124	234	228
% odpowiedzi	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N[b]	113	124	234	228
% odpowiedzi	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N[b]	114	124	234	228
% odpowiedzi	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Zmiana od początku badania DAS 28 (CRP)				
N[c]	112	123	234	227
Średnia (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N[b]	112	124	234	228
% odpowiedzi	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacjenci z ≥ 3% BSA i IGA ≥ 2 na początku badania				
IGA Response				
N[b]	75	88	170	173
% odpowiedzi	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N[b]	75	88	170	173
% odpowiedzi	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

[a] Nie było ramienia placebo po tygodniu 24.
[b] Oceniani pacjenci ze stwierdzonym statusem odpowiedzi.
[c] U pacjentów stwierdzono zmianę w stosunku do początku badania.

Odpowiedź kliniczna utrzymywała się do tygodnia 100., co oceniano na podstawie wskaźników odpowiedzi ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 w badaniu DISCOVER 2 (patrz tabela 10).

Tabela 10: Odpowiedzi kliniczne w badaniu DISCOVER 2 w tygodniu 100[a]

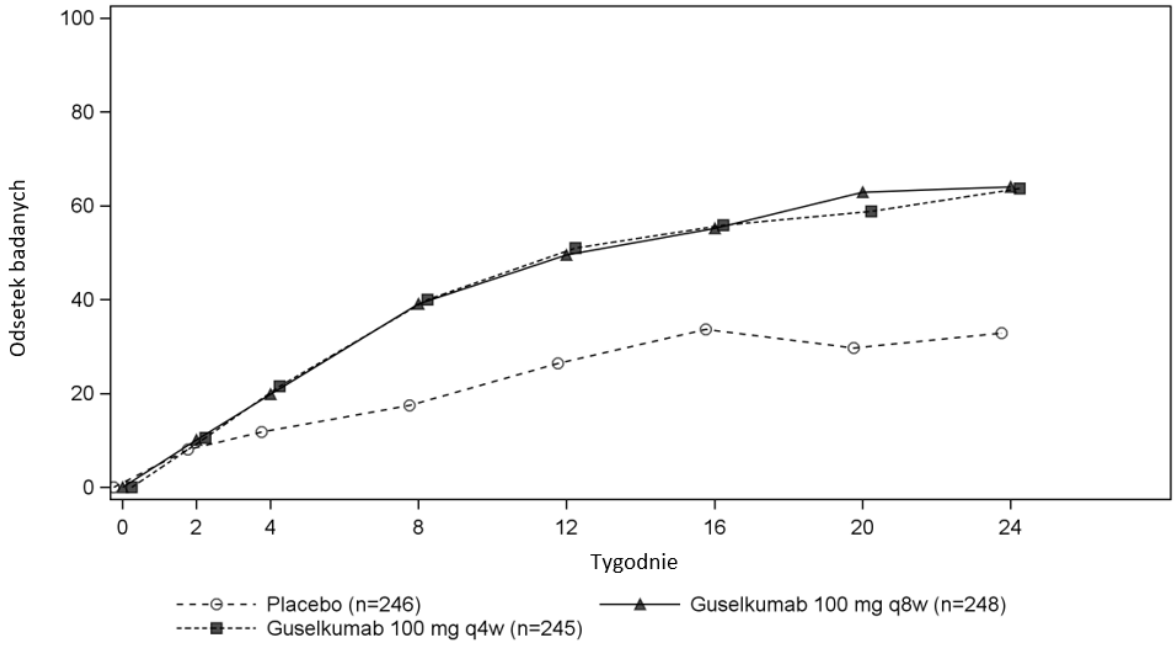
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N[b]	223	219
% odpowiedzi	82,1%	84,9%

ACR 50		
N[b]	224	220
% odpowiedzi	60,7%	62,3%
ACR 70		
N[b]	224	220
% odpowiedzi	39,3%	38,6%
Zmiana od początku badania DAS 28 (CRP)		
N[c]	223	219
Średnia (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N[b]	224	220
% odpowiedzi	44,6%	42,7%
Pacjenci z ≥ 3% BSA i IGA ≥ 2 na początku badania		
Odpowiedź IGA		
N[b]	165	170
% odpowiedzi	76,4%	82,4%
PASI 90		
N[b]	164	170
% odpowiedzi	75,0%	80,0%

[a] Nie było ramienia placebo po tygodniu 24.
[b] Oceniani pacjenci ze stwierdzonym statusem odpowiedzi.
[c] U pacjentów stwierdzono zmianę w stosunku do początku badania.

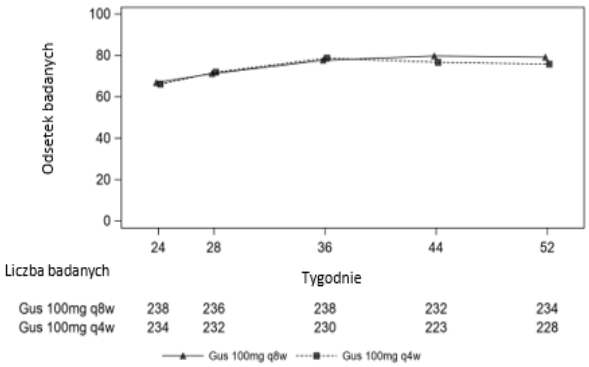
Odpowiedź w czasie
W badaniu DISCOVER 2, już w czwartym tygodniu leczenia, zaobserwowano większą odpowiedź ACR 20 w obu grupach guselkumabu w porównaniu z placebo, a różnica pomiędzy terapiami nadal zwiększała się w czasie do 24 tygodnia (wykres 5).

Wykres 5: Odpowiedź ACR 20 według wizyt do 24. tygodnia w badaniu DISCOVER 2

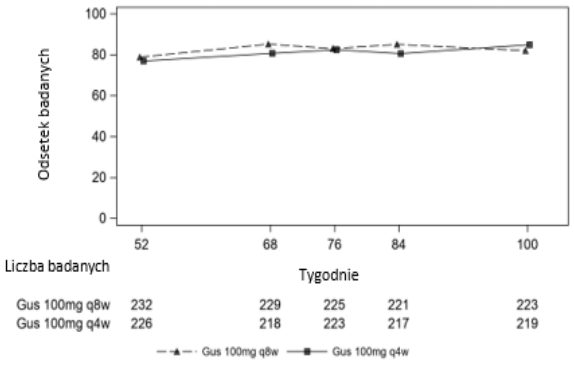


W badaniu DISCOVER 2, u pacjentów otrzymujących ciągłe leczenie guselkumabem w tygodniu 24., odpowiedź ACR 20 utrzymywała się od tygodnia 24 do tygodnia 52 (patrz wykres 6). U pacjentów, którzy otrzymywali ciągłe leczenie guselkumabem w tygodniu 52, odpowiedź ACR 20 utrzymywała się od tygodnia 52. do tygodnia 100. (patrz wykres 7).

Wykres 6: Odpowiedź ACR 20 w zależności od wizyty od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 2



Wykres 7: Odpowiedź ACR 20 w zależności od wizyty od tygodnia 52. do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2



Odpowiedzi obserwowane w grupach guselkumabu były podobne niezależnie od jednoczesnego stosowania csDMARD, w tym MTX (DISCOVER 1 i 2). Ponadto badanie wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego stosowania csDMARD (DISCOVER 1 i 2) oraz wcześniejszego stosowania anty-TNFα (DISCOVER 1) nie wykazało różnic w odpowiedzi na guselkumab w tych podgrupach.

W badaniu DISCOVER 1 i 2 wykazano poprawę we wszystkich składnikach punktacji ACR, w tym w ocenie bólu u pacjentów. W 24. tygodniu w obu badaniach odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na PsA (PsARC) był większy w grupach z guselkumabem w porównaniu z placebo. Odpowiedzi PsARC utrzymywały się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Zapalenie paliczków i zapalenie przyczepów ścięgnistych oceniano na podstawie danych zbiorczych z badań DISCOVER 1 i 2. W grupie chorych, u których na początku badania występowało zapalenie paliczków, obserwowano w 24. tygodniu ustąpienie zapalenia u większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem podawanym q8w (59,4%, nominalne $p < 0,001$) i q4w (63,5%, $p = 0,006$) w porównaniu z placebo (42,2%). W grupie chorych, u których na początku badania występowało zapalenie przyczepów ścięgnistych, obserwowano w 24. tygodniu ustąpienie zapalenia u większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem podawanym q8w (49,6%, nominalne $p < 0,001$) i q4w (44,9%, $p = 0,006$) w porównaniu z placebo (29,4%). W 52. tygodniu utrzymywał się odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia paliczków (81,2% w grupie q8w i 80,4% w grupie q4w) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (62,7% w grupie q8w i 60,9% w grupie q4w). W badaniu DISCOVER 2, wśród pacjentów z zapaleniem paliczków i przyczepów ścięgnistych na początku badania, odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia paliczków (91,1% w grupie q8w i 82,9% w grupie q4w) i ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgnistych (77,5% w grupie q8w i 67,7% w grupie q4w) utrzymywał się w tygodniu 100.

W badaniach DISCOVER 1 i 2, pacjenci leczeni guselkumabem, u których pierwotną postacią było zapalenie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych, wykazali większą poprawę od wartości początkowych indeksu *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Poprawa w skali BASDAI utrzymywała się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Odpowiedź radiograficzna

W badaniu DISCOVER 2 hamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano radiograficznie i wyrażano jako średnią zmianę w stosunku do wartości początkowych w ogólnej zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S). W 24. tygodniu grupa guselkumabu q4w wykazywała statystycznie istotnie mniejszą progresję radiograficzną, a grupa guselkumabu q8w numerycznie mniejszą progresję niż placebo (tabela 11). Zaobserwowana korzyść ze schematu dawkowania guselkumabu q4w na hamowanie progresji radiologicznej (tj. mniejsza średnia zmiana od wartości

początkowej w ogólnej zmodyfikowanej punktacji vdH-S w grupie q4w w porównaniu z placebo) była najbardziej widoczna u pacjentów zarówno z wysokim stężeniem białka C-reaktywnego jak i dużą liczbą stawów z ubytkami na początku badania.

Tabela 11: Zmiana w porównaniu do początku badania sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S w 24. tygodniu w badaniu DISCOVER 2

	N	**Średnia zmiana LS[c] (95% CI[d]) od początku badania wyniku zmodyfikowanego vdH-S w tygodniu 24.**
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52[a] (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29[b] (-0,05; 0,63)

[a] brak znamienności statystycznej p=0,068 (główny drugorzędowy punkt końcowy)
[b] p = 0.006 (główny drugorzędowy punkt końcowy)
[c] średnia zmiana LS = średnia zmiana najmniejszych kwadratów
[d] CI = Przedział ufności

W tygodniu 52. i 100. średnia zmiana od wartości wyjściowej sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S była podobna w grupach guselkumabu q8w i q4w (tabela 12).

Tabela 12: Zmiana w porównaniu do początku badania sumarycznego wyniku zmodyfikowanego vdH-S w 52. i 100. tygodniu w badaniu DISCOVER 2

	N[a]	**Średnia zmiana (SD[b]) od początku badania wyniku zmodyfikowanego vdH-S.**
Tydzień 52.		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Tydzień 100.		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

[a] U ocenianych pacjentów zaobserwowano zmianę w określonym czasie.
[b] SD = odchylenie standardowe
Informacja: brak grupy placebo po tygodniu 24.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem
U pacjentów w badaniach DISCOVER 1 i 2, u których stosowano guselkumab, stwierdzono znaczną poprawę (p < 0,001) sprawności fizycznej w porównaniu z placebo ocenianą na podstawie kwestionariusza *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) w 24. tygodniu. Poprawa w skali HAQ-DI utrzymywała się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Istotnie większą poprawę w stosunku do wartości początkowej w skali SF-36 Physical Component Summary (PCS) zaobserwowano u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w 24. tygodniu w grupie DISCOVER 1 (p < 0,001 dla obu grup) i DISCOVER 2 (p = 0,006 dla grupy q4w). W 24. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem zaobserwowano większy wzrost w porównaniu z placebo w obu badaniach w porównaniu z wyjściową oceną *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F). W badaniu DISCOVER 2, u pacjentów leczonych guselkumabem, w porównaniu z placebo, w 24. tygodniu zaobserwowano większą poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem, mierzoną wskaźnikiem Dermatologicznej Oceny Jakości Życia (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI). Poprawy wyników w skali SF-36 PCS, FACIT-F i DLQI utrzymywały się od tygodnia 24. do tygodnia 52. w badaniu DISCOVER 1 i do tygodnia 100. w badaniu DISCOVER 2.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badaniach fazy 3. (badanie indukcji dożylnej QUASAR, badanie leczenia podtrzymującego QUASAR i badanie indukcji podskórnej ASTRO) u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od

umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP), terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitor kinazy janusowej (JAK) i (lub) modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1PRM), co dotyczy tylko badania ASTRO. Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2.b, dotyczącym ustalania dawki indukcyjnej (badanie QUASAR dotyczące ustalania dawki indukcyjnej), do którego włączono podobną grupę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, co do badania indukcyjnego fazy 3.

Aktywność choroby oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Mayo (mMS), 3-składnikowej skali Mayo (0-9), która składa się z sumy następujących podskal (od 0 do 3 dla każdej podskali): częstość oddawania stolca (SFS), krwawienie z odbytu (RBS) i wyniki centralnie ocenianej endoskopii (ES). Umiarkowane lub ciężko aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego zostało zdefiniowane jako mMS między 5 a 9, RBS ≥1 i ES 2 (zdefiniowane przez wyraźny rumień, brak wzoru naczyniowego, kruchość i (lub) nadżerki) lub ES 3 (zdefiniowane przez spontaniczne krwawienie i owrzodzenie).

Badanie indukcyjne: QUASAR IS
W badaniu indukcyjnym QUASAR IS pacjenci byli randomizowani w stosunku 3:2 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg lub placebo we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Łącznie oceniono 701 pacjentów. Na początku badania mediana mMS wynosiła 7, przy czym 35,5% pacjentów miało wyjściowy mMS od 5 do 6, 64,5% miało mMS od 7 do 9, a 67,9% pacjentów miało wyjściowy ES równy 3. Mediana wieku wynosiła 39 lat (w zakresie od 18 do 79 lat); 43,1% stanowiły kobiety; a 72,5% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,4% jako Azjatów, a 1% jako osoby rasy czarnej.

Włączeni pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, MTX, 6-MP, AZA i (lub) doustnych kortykosteroidów. Na początku badania 72,5% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,8% pacjentów otrzymywało immunomodulatory (MTX, 6-MP lub AZA), a 43,1% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Jednoczesne stosowanie terapii lekami biologicznymi lub inhibitorów JAK nie było dozwolone.

U 49,1% pacjentów nie powiodła się wcześniej co najmniej jedna terapia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK. Spośród tych pacjentów 87,5%, 54,1% i 18% miało wcześniej niepowodzenie leczenia odpowiednio anatagonistą TNF, wedolizumabem lub inhibitorem JAK, a 47,4% miało niepowodzenie leczenia co najmniej dwiema z tych terapii. Łącznie 48,4% pacjentów nie otrzymywało leków biologicznych ani inhibitorów JAK, a 2,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK, bez niepowodzenia leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 12. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 12. tygodniu były: remisja objawowa, gojenie endoskopowe, odpowiedź kliniczna, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 13).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 12. tygodniu w grupie leczonej guselkumabem w porównaniu z grupą placebo.

Tabela 13: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu badania QUASAR IS

Punkt końcowy	**Placebo %**	**Guselkumab 200 mg w indukcji dożylnej[a] %**	**Różnica pomiędzy terapiami (95% CI)**
Remisja kliniczna[b]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%)[c]

Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Objawowa remisja[f]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Gojenie endoskopowe[g]			
Całkowita populacja	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Odpowiedź kliniczna[h]			
Całkowita populacja	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[i]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Reakcja zmęczeniowa[j]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisja IBDQ[k]			
Całkowita populacja	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%)[c]

Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

[a] Guselkumab w dawce 200 mg podawany dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.
[b] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.
[c] p < 0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela (skorygowana o czynniki stratyfikacji: status niepowodzenia leczenia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów na początku leczenia).
[d] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo i 11 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego lub inhibitora JAK, bez niepowodzenia.
[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej (JAK) we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.
[f] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.
[g] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.
[h] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytnicy jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytnicy wynosi 0 lub 1.
[i] Połączenie wygojenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wygojenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.
[j] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź na zmęczenie zdefiniowano jako poprawę o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, co uznaje się za znaczące klinicznie.
[k] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

Do badań QUASAR IS i QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej włączono również 48 pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1. U pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo, mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 12. tygodniu, była zgodna z całkowitą populacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej.

Podskale krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca
Zmniejszenie podskali krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca zaobserwowano już w 2. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem i utrzymywało się ono do 12. tygodnia.

Badanie podtrzymujące: QUASAR MS
W badaniu QUASAR MS oceniano 568 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podawania guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. W badaniu QUASAR MS pacjenci ci byli randomizowani do otrzymywania podskórnego schematu podtrzymującego guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni, guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie lub placebo przez 44 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 44. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 44. tygodniu były między innymi: remisja objawowa, gojenie endoskopowe, remisja kliniczna bez kortykosteroidów, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 14).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 44. tygodniu w obu grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 14: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 44. tygodniu badania QUASAR MS

Punkt końcowy	**Placebo %**	**Guselkumab 100 mg q8w wstrzyknięcie podskórne[a] %**	**Guselkumab 200 mg q4w wstrzyknięcie podskórne[b] %**	**Różnice pomiędzy terapiami (95% CI)**	
				Guselkumab 100 mg	**Guselkumab 200 mg**
Remisja kliniczna[c]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Objawowa remisja[h]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[i]					
Całkowita populacja[d]	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	29% (20%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Gojenie endoskopowe[j]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%)[e]	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)

Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[k]					
Całkowita populacja[d]	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Odpowiedź kliniczna[l]					
Całkowita populacja[d]	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Utrzymanie remisji klinicznej w 44. tygodniu u pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną 12 tygodni po indukcji					
Całkowita populacja[q]	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%)[m]	38% (23%, 54%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[r]	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizacja endoskopowa[n]					
Całkowita populacja[d]	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%)[e]	17% (9%, 25%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)

Reakcja na zmęczenie[o]					
Całkowita populacja[d]	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%)[e]	13% (3%, 22%)[m]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisja IBDQ[p]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%)[e]	26% (16%, 35%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

[a] Guselkumab 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni po schemacie indukcyjnym.
[b] Guselkumab 200 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po schemacie indukcyjnym.
[c] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.
[d] Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.
[e] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji.
[f] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo, 6 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 6 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.
[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej [JAK] we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.
[h] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.
[i] Brak konieczności leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 8 tygodni przed 44. tygodniem oraz spełnienie kryteriów remisji klinicznej w 44. tygodniu.
[j] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.
[k] Połączenie wyleczenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wyleczenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.
[l] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytu jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytu wynosi 0 lub 1.
[m] p <0,01, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji
[n] Wynik cząstkowy endoskopii równy 0.
[o] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź dotycząca zmęczenia została zdefiniowana jako poprawa o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej indukcji, która jest uważana za znaczącą klinicznie.
[p] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.
[q] Pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.
[r] Dodatkowych 3 pacjentów w grupie placebo, 3 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 3 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

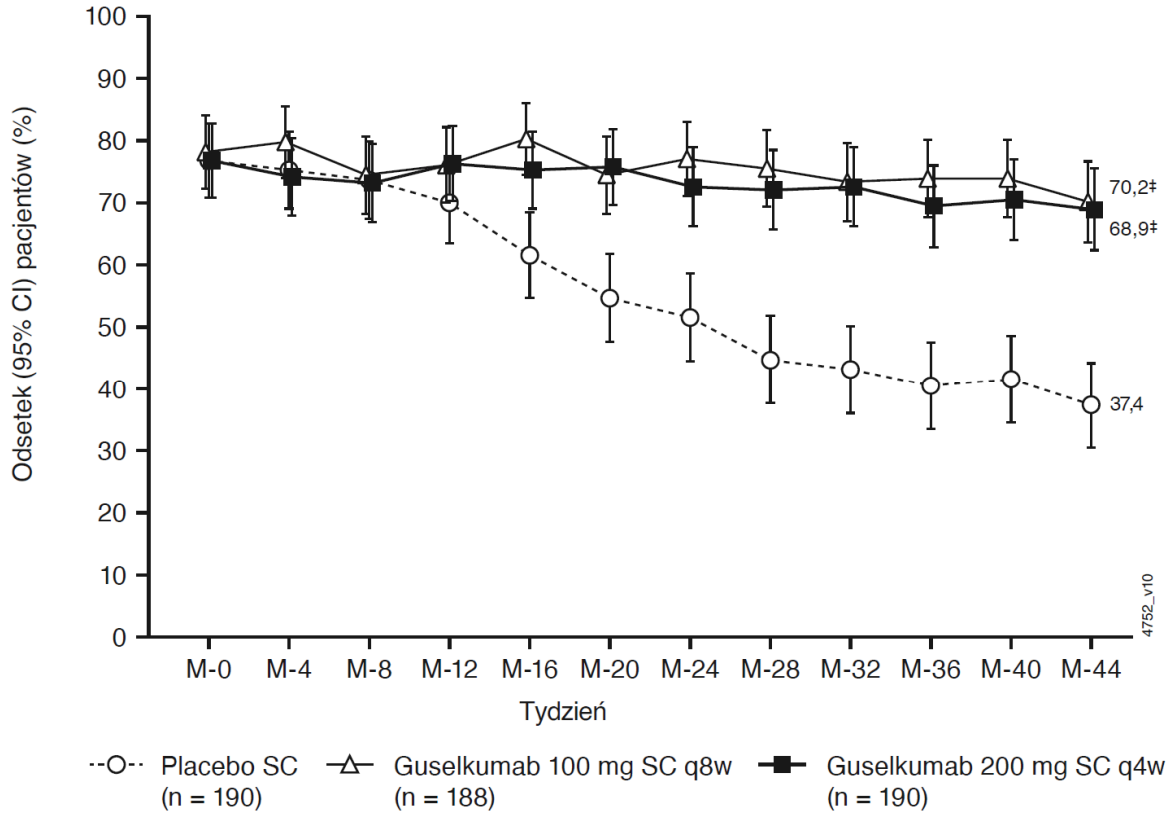
W badaniach QUASAR IS i QUASAR MS skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu wykazano niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego leczenia terapią biologiczną lub inhibitorem JAK.

W badaniu QUASAR MS pacjenci z wysokim obciążeniem stanem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z dawką 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Klinicznie istotne różnice liczbowe wynoszące >15% zaobserwowano między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP >3 mg/l po zakończeniu dawkowania indukcyjnego dla następujących punktów końcowych w 44. tygodniu: remisja kliniczna (48% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), utrzymanie remisji klinicznej (88% 200 mg co 4 tygodnie vs. 50% 100 mg co 8 tygodni), remisja kliniczna bez kortykosteroidów (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), gojenie endoskopowe (52% 200 mg co 4 tygodnie vs. 35% 100 mg co 8 tygodni) i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 29% 100 mg co 8 tygodni).

Do badania QUASAR MS włączono 31 pacjentów z wyjściowym indukcyjnym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną 12 tygodni po dożylnym podaniu guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. U tych pacjentów skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 44. tygodniu była zgodna z całkowitą populacją.

Objawowa remisja w czasie
W badaniu QUASAR MS remisja objawowa, zdefiniowana jako podskala częstości oddawania stolca, równa 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu równa 0 utrzymywały się do 44. tygodnia w obu grupach leczonych guselkumabem, podczas gdy w grupie placebo obserwowano spadek (wykres 8):

Wykres 8: Odsetek pacjentów z remisją objawową w 44. tygodniu badania QUASAR MS



Pacjenci z odpowiedzią w 24. tygodniu przedłużonej terapii guselkumabem
Pacjenci leczeni guselkumabem, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu indukcji, otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie w 12., 16. i 20. tygodniu. W badaniu QUASAR IS 66/120 (55%) pacjentów leczonych guselkumabem, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna w 12. tygodniu indukcji, osiągnęło odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu. Pacjenci z odpowiedzią na guselkumab w 24. tygodniu zostali włączeni do badania QUASAR MS i otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie. W 44. tygodniu badania QUASAR MS 83/123 (67%) tych pacjentów utrzymało odpowiedź kliniczną, a 37/123 (30%) osiągnęło remisję kliniczną.

Odzyskanie skuteczności po utracie odpowiedzi na guselkumab
Dziewiętnastu pacjentów otrzymujących guselkumab w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, u których wystąpiła pierwsza utrata odpowiedzi (10%) między 8. a 32. tygodniem badania QUASAR MS, otrzymało zaślepione dawkowanie guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, i 11 z tych pacjentów (58%) osiągnęło odpowiedź objawową, a 5 pacjentów (26%) osiągnęło remisję objawową po 12 tygodniach.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną zdefiniowano jako wynik histologiczny Geboesa ≤2 B.0 (brak neutrofili w błonie śluzowej [zarówno blaszce właściwej, jak i nabłonku], brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny, zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa). W badaniu QUASAR IS remisję histologiczną w 12. tygodniu uzyskano u 40% pacjentów leczonych guselkumabem i u 19% pacjentów w grupie placebo. W badaniu QUASAR MS remisję histologiczną w 44. tygodniu uzyskano u 59% i 61% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni i guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie oraz u 27% pacjentów w grupie placebo.

Normalizację endoskopowego wyglądu błony śluzowej zdefiniowano jako ES równe 0. W badaniu QUASAR IS normalizację endoskopową w 12. tygodniu osiągnęło 15% pacjentów leczonych guselkumabem i 5% pacjentów w grupie placebo.

Złożone wyniki histologiczno-endoskopowe błony śluzowej
Łączna remisja objawowa, normalizacja endoskopowa, remisja histologiczna i kalprotektyna w kale ≤ 250 mg/kg w 44. tygodniu zostały osiągnięte przez większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 22% i 28% vs. 9%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W 12. tygodniu badania QUASAR IS pacjenci otrzymujący guselkumab wykazywali większą i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo, w zakresie nieswoistego zapalenia jelit (IBD) - specyficznej jakości życia, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ oraz wyników we wszystkich domenach IBDQ (objawy jelitowe, w tym ból brzucha i parcie na stolec, funkcjonowanie ogólnoustrojowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne). Poprawa ta utrzymywała się u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniu QUASAR MS do 44. tygodnia.

Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
W 12. tygodniu badania QUASAR IS mniejszy odsetek pacjentów w grupie guselkumabu w porównaniu z grupą placebo miał hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO
W badaniu ASTRO pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących guselkumab w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni; lub 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 200 mg guselkumabu podskórnie co 4 tygodnie; lub placebo.

Oceniono łącznie 418 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 40 lat (zakres od 18 do 80 lat); 38,8% stanowiły kobiety; 64,6% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 28,9% jako osoby rasy żółtej, a 3,1% jako osoby rasy czarnej.

Zarejestrowani pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, immunomodulatorów (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) doustnych kortykosteroidów (do 20 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika). W momencie rozpoczęcia badania 77,3% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,1% pacjentów otrzymywało immunomodulatory, a 32,8% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Nie zezwalano na jednoczesne stosowanie terapii biologicznych, inhibitorów JAK lub S1PRM. W sumie u 40,2% pacjentów odnotowano wcześniej niepowodzenie zastosowania co najmniej jednej terapii biologicznej, inhibitora JAK i (lub) S1PRM, u 58,1% nie stosowano wcześniej terapii biologicznych, inhibitorów JAK i S1PRM, a u 1,7% pacjentów stosowano wcześniej terapie biologiczne, inhibitory JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano niepowodzenia leczenia.

W badaniu ASTRO głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 12. tygodniu, zgodnie z definicją mMS. Drugorzędowe punkty końcowe w 12. tygodniu obejmowały remisję objawową, wyleczenie endoskopowe, odpowiedź kliniczną i histologiczne-endoskopowe wyleczenie błony śluzowej (patrz tabela 15). Drugorzędowe punkty końcowe w 24. tygodniu obejmowały remisję kliniczną i wyleczenie endoskopowe (patrz tabela 16).

Tabela 15: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	**Placebo %**	**Guselkumab 400 mg Indukcja podskórna[a] %**	**Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[b]**
Remisja kliniczna[c]			
Całkowita populacja	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisja objawowa[d]			
Całkowita populacja	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Gojenie endoskopowe[h]			
Całkowita populacja	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Odpowiedź kliniczna[i]			
Całkowita populacja	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[j]			
Całkowita populacja	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowane zmienne stratyfikacyjne to wcześniejsze leczenie biologiczne, inhibitor JAK i(lub) niepowodzenie S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[c] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej po indukcji oraz podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0

[e] $p < 0,001$

[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo i 3 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitorów JAK I (lub) S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

[i] Spadek zmodyfikowanego wyniku Mayo o $\geq$ 30% i $\geq$ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku podskali krwawienia z odbytu o $\geq$ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[j] Wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 bez kruchości i wynik w skali Geboes $\leq$ 3,1 (wskazujący na naciek neutrofilowy w < 5% krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej)

Tabela 16: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 24. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	**Placebo %**	**Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 100 mg co 8 tygodni Wstrzyknięcie podskórne[a] %**	**Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 200 mg co 4 tygodnie Wstrzyknięcie podskórne[b] %**	**Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[c]**	
				Guselkumab 100 mg	**Guselkumab 200 mg**
Remisja kliniczna[d]					
Całkowita populacja	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26 (17%, 35%)[e]	27 (18%, 36%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37 (24%, 50%)	31 (18%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10 (-1%, 21%)	21 (9%, 34%)
Gojenie endoskopowe[h]					
Całkowita populacja	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28 (18%, 38%)[e]	33 (23%, 42%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37 (23%, 51%)	34 (21%, 48%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13 (1%, 25%)	30 (17%, 44%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 8 tygodni

[b] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 4 tygodnie

[c] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowano następujące zmienne stratyfikacyjne: wcześniejsza nieskuteczność leczenia

biologicznego, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

d Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

e $p < 0,001$

f Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo, 1 pacjent w grupie otrzymującej 100 mg guselkumabu i 2 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

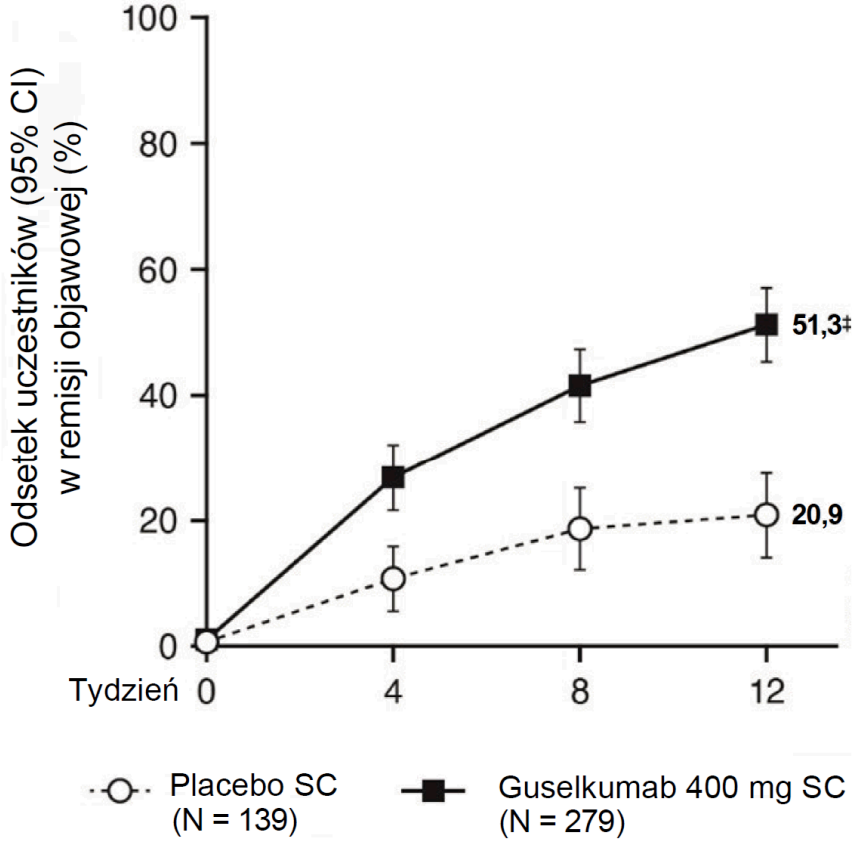
g Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitora JAK i (lub)S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

h Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

Remisja objawowa w czasie

W badaniu ASTRO remisja objawowa, definiowana jako wynik cząstkowy dla częstości wypróżnień, wynoszący 0 lub 1, i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, oraz wynik cząstkowy dla krwawienia z odbytu, wynoszący 0, obserwowany do 12. tygodnia, większy odsetek pacjentów w grupach leczonych guselkumabem osiągnął remisję objawową w porównaniu z grupą placebo (wykres 9):

Wykres 9: Odsetek pacjentów w remisji objawowej do 12. tygodnia w badaniu ASTRO



‡p<0,001

Podskale dotyczące krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień

Już w 2. tygodniu leczenia u pacjentów otrzymujących guselkumab w porównaniu z placebo zaobserwowano spadek wartości podskal dotyczących krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień.

Ocena histologiczna i endoskopowa

Remisję histologiczną w 12. tygodniu osiągnęło 44% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z 20% pacjentów otrzymujących placebo.

Normalizację endoskopową w 24. tygodniu osiągnięto u 21% i 26% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce

100 mg podawanym podskórnie w 16. tygodniu, a następnie co 8 tygodni, lub guselkumabem w dawce 200 mg podawanym podskórnie w 12. tygodniu i co 4 tygodnie, w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo.

Ból brzucha i nagła potrzeba wypróżnienia
W 12. tygodniu większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z placebo nie odczuwał bólu brzucha (56% vs 31%) ani nagłej potrzeby wypróżnienia (49% vs 24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
Jakość życia związana ze zdrowiem w odniesieniu do konkretnej choroby została oceniona za pomocą kwestionariusza IBDQ. Większy odsetek pacjentów w połączonej grupie, otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie (61%), osiągnął remisję według kwestionariusza IBDQ w 12. tygodniu w porównaniu z grupą placebo (34%).

Choroba Crohna
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech badaniach klinicznych fazy 3. u dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na doustne kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) terapię lekami biologicznymi (antagonistę TNF lub wedolizumab): dwa identycznie zaprojektowane 48-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo i aktywną (ustekinumab), równoległe badania grupowe (GALAXI 2 i GALAXI 3) oraz jedno 24-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe badanie grupowe (GRAVITI). Wszystkie trzy badania miały schemat badania typu „treat-through": pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (lub ustekinumab w przypadku badań GALAXI 2 i GALAXI 3) zachowali ten przydział leczenia przez cały czas trwania badania.

GALAXI 2 i GALAXI 3
W badaniach fazy 3. GALAXI 2 i GALAXI 3 chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowano jako wynik w skali aktywności choroby Crohna (Crohn's Disease Activity Index [CDAI]) wynoszący ≥220 i ≤450 oraz prosty wynik endoskopowy dla CD (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) wynoszący ≥ 6 (lub ≥ 4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego). Dodatkowe kryteria dla badania GALAXI 2/3 obejmowały średnią dobową częstość oddawania stolca (SF) >3 lub średni dobowy wynik bólu brzucha (AP) >1.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:2:2:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymujacej 200 mg podawanego podskórnie co 4 tygodnie; lub guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0, 4 i 8, a następnie guselkumabu w dawce podtrzymujacej 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub ustekinumabu w dawce około 6 mg/kg mc. podawanego dożylnie w tygodniu 0., a następnie ustekinumabu w dawce podtrzymującej 90 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub placebo. Osoby niereagujące na placebo otrzymywały ustekinumab począwszy od 12. tygodnia.

W badaniach GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) oceniono łącznie 1021 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 34 lata (w zakresie od 18 do 83 lat), 57,6% stanowili mężczyźni; 74,3% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,3% jako Azjatów i 1,5% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GALAXI 2 u 52,8% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1. wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 7,5% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,9% nie otrzymywało leków biologicznych, a 5,3% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 37,4% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 29,9% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

W badaniu GALAXI 3 u 51,9% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,3% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1 wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 9,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,5% nie otrzymywało leków biologicznych, a 6,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 36,1% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 30,2% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 przedstawiono w tabelach 17 (tydzień 12) i 18 (tydzień 48). Wyniki głównych drugorzędowych punktów końcowych w 48. tygodniu w porównaniu z ustekinumabem przedstawiono w tabelach 19 i 20.

Tabela 17: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		**GALAXI 3**	
	Placebo %	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**	**Placebo %**	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	22% (N=76)	47%[i] (N=289)	15% (N=72)	47%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	11% (N=76)	38%[i] (N=289)	14% (N=72)	36%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja PRO-2[f] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	21% (N=76)	43%[i] (N=289)	14% (N=72)	42%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odpowiedź na zmęczenie[g] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	29% (N=76)	45%[j] (N=289)	18% (N=72)	43%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisja endoskopowa[h] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)

Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

[a] Indukcja guselkumabem podawanym w dawce 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. - W tej kolumnie połączono dwie grupy leczenia guselkumabem, ponieważ pacjenci otrzymywali ten sam schemat dożylnej dawki indukcyjnej przed tygodniem 12.

[b] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[c] Dodatkowych 9 pacjentów w grupie placebo i 38 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[d] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF lub wedolizumab) w chorobie Crohna.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ⩾50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ⩽ 2.

[f] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź na zmęczenie definiuje się jako poprawę o ⩾7 punktów w Skróconym Formularzu Zmęczenia PROMIS 7a.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ⩽ 2.

[i] p <0,001

[j] p <0,05

Tabela 18: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 48. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			**GALAXI 3**		
	Placebo	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Placebo (N=72)**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[c] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	12% (N=76)	45%[e] (N=143)	51%[e] (N=146)	14% (N=72)	44%[e] (N=143)	48%[e] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	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 dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[c] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48. i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[d] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ⩾50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ⩽2.

[e] p <0001

[f] Uczestnicy, którzy spełnili kryteria niewystarczającej odpowiedzi w 12. tygodniu, zostali uznani za niereagujących w 48. tygodniu, niezależnie od ramienia leczenia.

Tabela 19: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu badania GALAXI 2 i GALAXI 3

GALAXI 2				**GALAXI 3**		
	Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie w indukcji→90 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie → 90 mg co 8 tyg. wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41%[k] (N=143)	45%[k] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150
Remisja endoskopowa[f] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24%[k] (N=143)	19% (N=150)
Remisja kliniczna[g] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[h] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Trwała remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisja PRO-2[j] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ⩾50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ⩽2.

[f] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ⩽2.

[g] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[h] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48. i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[i] Trwałą remisję kliniczną definiuje się jako CDAI <150 podczas ⩾80% wszystkich wizyt między tygodniem 12. a tygodniem 48. (co najmniej 8 z 10 wizyt), które muszą obejmować tydzień 48.

[j] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP na poziomie lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF na poziomie lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[k] $p < 0.05$

[l] Odpowiedzi w 48. tygodniu oceniano niezależnie od odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu.

Tabela 20: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu w zbiorczych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/ kg mc. dożylnie → 90 mg co 8 tygodni we wstrzyknięciu podskórnym[a]	**Guselkumab w indukcji dożylnej → 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem →. 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Odpowiedź endoskopowa[g] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisja endoskopowa[h] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Dodatkowych 14 pacjentów w grupie ustekinumabu, 21 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 17 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg podskórnie co 8 tygodni było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[f] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (antagoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[g] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ⩾50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ⩽2.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ⩽2.

[i] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

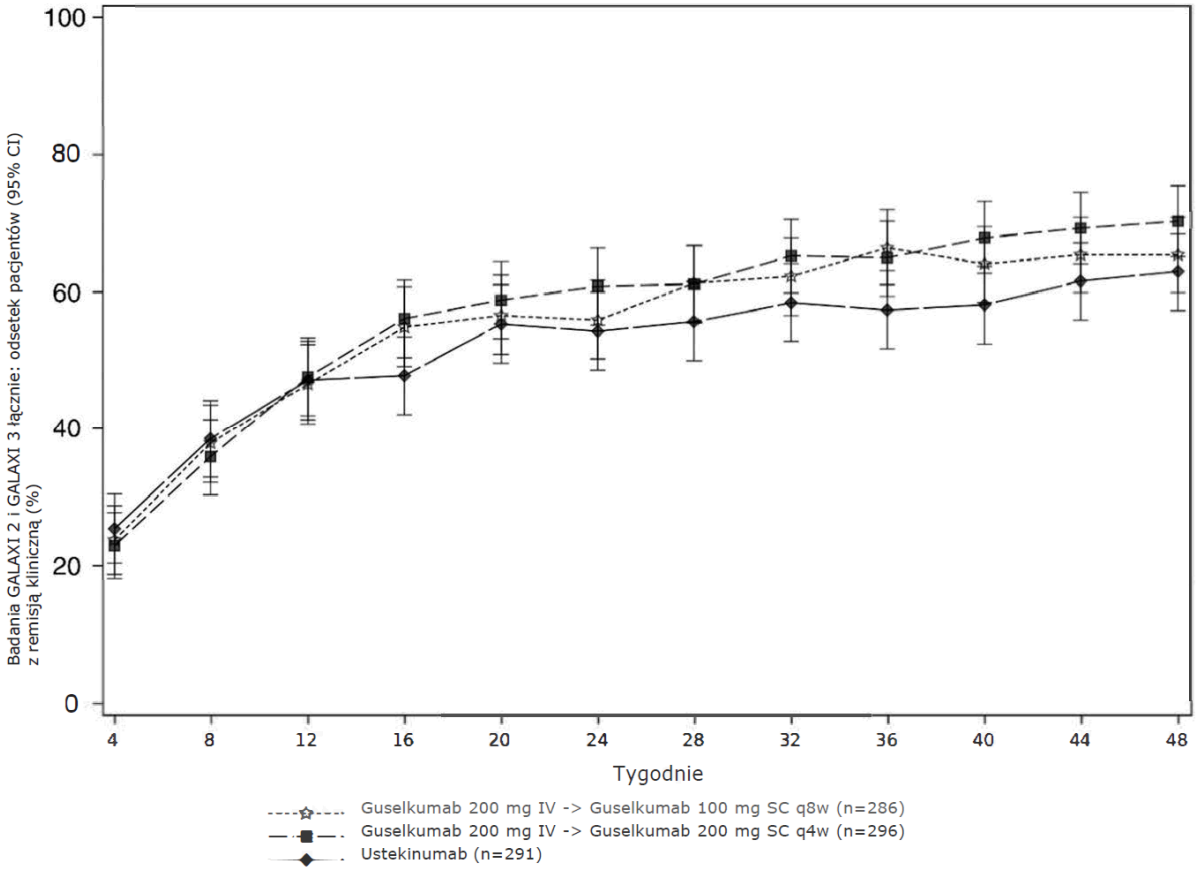
W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy i masy ciała.

W zbiorczej analizie subpopulacji badania GALAXI fazy 3. pacjenci z dużym obciążeniem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu ze schematami dawkowania podtrzymującego w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Zaobserwowano klinicznie istotną różnicę między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP > 5 mg /l po zakończeniu indukcji, dla punktów końcowych remisji klinicznej w tygodniu 48. (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 54,1% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 71,0%); odpowiedź endoskopowa w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 36,5% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 50,5%); oraz remisja PRO-2 w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 51,8% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 61,7%).

Remisja kliniczna w czasie

Wyniki CDAI były rejestrowane podczas każdej wizyty pacjenta. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej do 48. tygodnia przedstawiono na wykresie 10.

Wykres 10: Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 48. tygodniu w połączonych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3



Jakość życia związana ze zdrowiem
Większą poprawę w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano w 12. tygodniu w grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w odniesieniu do specyficznej dla nieswoistego zapalenia jelit (IBD) jakości życia, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ. W obu badaniach poprawa utrzymywała się do 48. tygodnia

GRAVITI
W badaniu GRAVITI fazy 3. chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zdefiniowano jako wynik CDAI ≥220 i ≤450 oraz CD (SES-CD) ≥6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego) i średni dzienny SF ≥4 lub średni dzienny wynik AP ≥2.

W badaniu GRAVITI pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., i następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg co 8 tygodni podskórnie; lub guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg co 4 tygodnie podskórnie; lub placebo. Wszyscy pacjenci w grupie placebo, którzy spełniali kryteria ratunkowe, otrzymywali dawkę indukcyjną 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 16., 20. i 24., następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni.

Łącznie oceniono 347 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 36 lat (w zakresie od 18 do 83 lat), 58,5% stanowili mężczyźni, 66% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,9% jako Azjatów i 2,6% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GRAVITI u 46,4% pacjentów wcześniej nie powiodło się leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi, 46,4% pacjentów nie przyjmowało wcześniej leków biologicznych, a 7,2% pacjentów otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 29,7% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 28,5% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w porównaniu z placebo w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu badania GRAVITI

	Placebo	**Guselkumab 400 mg wstrzyknięcie podskórne[a]**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	56%[c] (N=230
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	25% (N=56)	50% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	60% (N=108)
Odpowiedź endoskopowa[f] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	41%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	27% (N=56)	49% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	33% (N=108)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Odpowiedź kliniczna[g] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	33% (N=117)	73%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	38% (N=56)	68% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisja PRO-2[h] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	17% (N=117)	49%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	18% (N=56)	44% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	52% (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg podskórnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Remisja kliniczna: Wynik CDAI <150

[c] p< 0,001

[d] Dodatkowych 8 pacjentów w grupie placebo i 17 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 400 mg podskórnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (anatgoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[f] Odpowiedź endoskopowa: ⩾50% poprawa wyniku SES-CD w stosunku do wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź kliniczna: zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik CDAI <150.

[h] Remisja PRO-2: Średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF w stosunku do wartości wyjściowej.

Remisję kliniczną w 24. tygodniu uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 60,9% i 58,3% w porównaniu z 21,4%, obie wartości p <0,001). Remisję kliniczną w 48. tygodniu leczenia osiągnęło odpowiednio, 60% i 66,1% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Odpowiedź endoskopową w 48. tygodniu uzyskano odpowiednio, u 44,3% i 51,3% pacjentów leczonych indukcyjnie guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W badaniu GRAVITI zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia specyficznej dla IBD, ocenianą za pomocą całkowitego wyniku IBDQ w 12. i 24. tygodniu w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań guselkumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna . Wstrzykiwacze o mocy 100 mg (PushPen i OnePress) nie były badane w populacji dzieci i młodzieży i nie są zalecane do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania guselkumabu oceniono w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z kontrolą placebo i aktywnym komparatorem biologicznym (PROTOSTAR) z udziałem 120 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego i u których fototerapia i (lub) leczenie miejscowe nie przyniosły wystarczającej kontroli objawów. Badanie PROTOSTAR przeprowadzono w dwóch fazach. Pierwsza faza obejmowała 16-tygodniowy okres randomizowany, kontrolowany placebo i aktywnym komparatorem, po którym nastąpił niekontrolowany okres odstawienia i ponownego leczenia lub rozpoczęcia leczenia guselkumabem do 52. tygodnia. Druga faza obejmowała otwartą grupę otrzymującą guselkumab do 52. tygodnia.

Włączeni do badania pacjenci mieli wynik IGA ≥3 w 5-punktowej skali ogólnego nasilenia choroby, PASI ≥12 i minimalną powierzchnię ciała dotkniętą chorobą (BSA) ≥10% oraz co najmniej jedno z następujących cech: 1) bardzo grube zmiany, 2) klinicznie istotne zajęcie twarzy, narządów płciowych lub dłoni/stóp, 3) PASI ≥20, 4) BSA >20% lub 5) IGA=4. Wykluczono osoby z łuszczycą plamistą, erytrodermiczną lub krostkową.

W fazie pierwszej 92 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej podskórne wstrzyknięcia guselkumabu (n=41) lub placebo (n=25) w tygodniu 0., 4. i 12. lub aktywny lek biologiczny porównawczy (n=26) co tydzień. W drugiej fazie badania dodatkowych 28 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat włączono do badania w celu podania podskórnego wstrzyknięcia guselkumabu w tygodniu 0., 4., a następnie co 8 tygodni. W grupie otrzymującej guselkumab pacjenci o masie ciała poniżej 70 kg otrzymywali dawkę 1,3 mg/kg mc., podawaną za pomocą wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml, a pacjenci o masie ciała 70 kg lub większej otrzymywali dawkę 100 mg, podawaną za pomocą ampułko-strzykawki.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75, oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik IGA 0 („wyleczenie") lub 1 („minimalne") w 16. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90, wynik IGA 0 („wyleczenie") lub odpowiedź PASI 100 w 16. tygodniu.

Wśród 92 pacjentów w kontrolowanej części badania wyjściowe cechy demograficzne były zasadniczo porównywalne w poszczególnych grupach terapeutycznych. Ogółem ponad 55% stanowili mężczyźni, 85% stanowili biali, średnia masa ciała wynosiła około 57,3 kg, a średni wiek wynosił 12,9 lat, przy czym 33% pacjentów miało mniej niż 12 lat.

Charakterystyka choroby w punkcie początkowym była zasadniczo porównywalna w grupach terapeutycznych, przy medianie BSA wynoszącej 20%, medianie wyniku PASI wynoszącej około 17 oraz wyniku IGA wynoszącym „ciężki" dla 20% (placebo) i 24% (guselkumab) pacjentów, a historia łuszczycowego zapalenia stawów występowała u 3,3% pacjentów.

Ogólny stan choroby skóry

Leczenie guselkumabem spowodowało znaczną poprawę wyników oceny aktywności choroby w porównaniu z placebo w 16. tygodniu. Kluczowe wyniki skuteczności dla punktów końcowych badania przedstawiono w tabeli 22 poniżej.

Tabela 22: Podsumowanie punktów końcowych w 16. tygodniu badania PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	**Guselkumab (N=41)**	**Wartość - p**
Wyniki IGA: bez objawów (0) lub minimalne (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Wyniki IGA: bez objawów (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Pacjenci z odpowiedzią PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Pacjenci z odpowiedzią PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej CDLQI, LSMean (95% CI)[a]	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI = Wskaźnik jakości życia dzieci z chorobami skóry (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*)

[a] LSMean = średnia z najmniejszych kwadratów

Po zakończeniu 16-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w pierwszej fazie badania PROTOSTAR pacjenci leczeni guselkumabem, którzy osiągnęli wynik PASI 90 w 16. tygodniu zostali wycofani z leczenia. Utrata odpowiedzi PASI 90 została odnotowana już po 12 tygodniach od wycofania leczenia guselkumabem, a mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 90 wyniosła około 24 tygodnie. Spośród pacjentów leczonych guselkumabem, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu, 72,2% pacjentów, którzy otrzymali dodatkowe 32 tygodnie ciągłego leczenia guselkumabem, osiągnęło odpowiedź PASI 75 w 52. tygodniu, a 61,1% osiągnęło odpowiedź PASI 90 w 52. tygodniu.

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo w 0. tygodniu, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu i przeszli na guselkumab, 95,0% osiągnęło odpowiedź PASI 75, a 65,0% osiągnęło odpowiedź PASI 90 w 52. tygodniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (± SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) 8,09 ± 3,68 µg/ml wystąpiło po około 5,5 dniach. Bezwzględną biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni, stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20. Średnie (± SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły 1,15 ± 0,73 µg/ml i 1,23 ± 0,84 µg/ml.
Farmakokinetyka guselkumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do tej u pacjentów z łuszczycą. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0., 4., a następnie co 8 tygodni, średnie stężenie guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym również

wynosiło około 1,2 µg/ml. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu co 4 tygodnie, średnie stężenie guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 3,8 µg/ml.

Właściwości farmakokinetyczne guselkumabu były podobne u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Po podaniu zalecanej dożylnej dawki indukcyjnej guselkumabu 200 mg w tygodniach 0., 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w tygodniu 8. wynosiło 68,27 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 70,5 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna.

Po podaniu zalecanej podskórnej dawki indukcyjnej 400 mg guselkumabu w tygodniach 0, 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w 8. tygodniu oszacowano na 28,8 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a u pacjentów z chorobą Crohna na 27,7 µg/ml. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po zalecanym schemacie dawki indukcyjnej była podobna jak po indukcji podskórnej i dożylnej.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,4 µg/ml i 10,7 µg/ml.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z chorobą Crohna średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,2 µg/ml i 10,1 µg/ml.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (Vz) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10 l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekuje się, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Wydalanie

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób, około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą i około 17 dni u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, AZA, 6-MP, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak MTX, nie wpływa na klirens guselkumabu.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą plackowata, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg. Stężenia guselkumabu w surowicy były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu dożylnym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Dzieci i młodzież

Stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym osiągnięto w 20. tygodniu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą leczonych guselkumabem we wstrzyknięciach podskórnych przy użyciu wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml lub ampułko-strzykawki o mocy 100 mg (patrz punkt 4.2) i mieściły się one w zakresie obserwowanym u osób dorosłych.

Zalecany schemat dawkowania zapewnia podobną przewidywaną ekspozycję guselkumabu w surowicy u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą w porównaniu z dorosłymi w całym zakresie masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Spośród 1384 pacjentów z łuszczycą plackowatą, otrzymujących guselkumab w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do analizy farmakokinetyki populacyjnej, 70 pacjentów miało 65 lat lub więcej, w tym 4 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 746 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów narażonych na guselkumab w fazie 3. badań klinicznych, łącznie 38 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a żaden z nich nie był w wieku 75 lat lub starszy. Spośród 859 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 2./3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, 52 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 9 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Spośród 1009 pacjentów z chorobą Crohna poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, łącznie 39 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 5 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna nie wykazały widocznych zmian w klirensie CL/F u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku <65 lat, co sugeruje brak potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu - przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych. W oparciu o populacyjne analizy farmakokinetyczne, klirens kreatyniny lub czynność wątroby nie miały znaczącego wpływu na klirens guselkumabu.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji guselkumabu zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała, jednak obserwowane dane z badań klinicznych wskazują, że dostosowanie dawki do masy ciała nie jest uzasadnione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu wielokrotnie podawanych dawek, przeprowadzone na makakach c*ynomolgus* wykazały, że guselkumab był dobrze tolerowany po dożylnych i podskórnych drogach podania. Po podawaniu podskórnym dawki 50 mg/kg mc. tym małpom co tydzień, wartości

ekspozycji (AUC) były co najmniej 23-razy większe niż maksymalna ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 200 mg dożylnie. Ponadto, nie stwierdzono niepożądanej immunotoksyczności ani wpływu na bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, podczas przeprowadzania badań toksyczności wielokrotnie podawanych dawek ani w badaniach ukierunkowanych na bezpieczeństwo, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u makaków *cynomolgus*.

Nie stwierdzono zmian przednowotworowych w badaniach histopatologicznych u zwierząt podczas 24-tygodniowej ekspozycji, ani w dalszym okresie 12 tygodni, gdy substancja czynna była wykrywana w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

Nie wykryto guselkumabu w mleku makaków *cynomolgus* w 28 dniu po porodzie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce ze szkła z korkiem z gumy bromobutylowej we wstrzykiwaczu z automatyczną osłonką igły.
Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz i opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 wstrzykiwacze (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce ze szkła z korkiem z gumy bromobutylowej we wstrzykiwaczu z automatyczną osłonką igły.
Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz i opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 wstrzykiwacze (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wyjęciu wstrzykiwacza OnePress lub wstrzykiwacza PushPen z lodówki, należy pozostawić je w opakowaniu i pozwolić, by osiągnęły temperaturę pokojową, odczekując 30 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Tremfya. Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczy.

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć wstrzykiwacze. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka białych lub przezroczystych cząsteczek białkowych. Produktu leczniczego Tremfya nie należy stosować, jeżeli jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki.

Każde opakowanie jest dostarczane z ulotką zawierającą „Instrukcję podawania leku Tremfya", która dokładnie opisuje jego przygotowanie i podawanie za pomocą wstrzykiwaczy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/17/1234/002 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1234/003 2 wstrzykiwacze

Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/17/1234/010 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1234/011 2 wstrzykiwacze

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017
Data przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej ampułko-strzykawce/każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (PushPen)

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka małych, białych lub przezroczystych cząstek o docelowym pH 5,8 i przybliżonej osmolarności 367,5 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Choroba Crohna

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Dawkowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zalecany jest jeden z dwóch poniższych schematów dawkowania indukcyjnego:

- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*.

lub

- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych dawkach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

Po zakończeniu schematu indukcji zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, u których leczenie indukcyjne nie przyniosło odpowiednich korzyści terapeutycznych zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć zastosowanie dawki podtrzymującej 200 mg, podawanej we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Dawka 100 mg, patrz ChPL dla produktu Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Choroba Crohna
Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego:

- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*.

lub

- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Dawka 100 mg - patrz ChPL produktu leczniczego Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań.*

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawki kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).
Dane u osób w wieku ≥65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u pacjentów w wieku ≥75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych grupach pacjentów. Ogólnie nie przewiduje się, aby te stany miały jakikolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, a dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego. Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, udo i tylną część ramienia. Produktu leczniczego Tremfya nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała, gruba lub łuszcząca się.

Za zgodą lekarza, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Tremfya. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości roztworu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya", dołączonej do opakowania. W celu zapoznania się z instrukcjami, dotyczącymi przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Guselkumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, wskazujących na wystąpienie klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania guselkumabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych guselkumabem co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych guselkumabem co 8 tygodni (q8w) lub placebo (patrz punkt 4.8).

W przypadku zalecania stosowania guselkumabu co 4 tygodnie w łuszczycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginowej [AspAT] i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać terapię do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje równocześnie z guselkumabem. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia szczepionką zawierającą żywe wirusy lub bakterie, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji, oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość polisorbatu 80
Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej ampułko-strzykawce/wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności guselkumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie metotreksatu (MTX) nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

W badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna jednoczesne stosowanie immunomodulatorów (np. azatiopryny [AZA], 6-merkaptopuryny [6-MP]) lub kortykosteroidów, nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub powstrzymać się od leczenia produktem Tremfya, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Informacje dotyczące przenikania guselkumabu do mleka u zwierząt (makaki *cynomolgus*), patrz punkt 5.3

Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tremfya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (około 8% pacjentów w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 11% pacjentów w badaniach nad chorobą Crohna i 15% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów).

Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem Tremfya jest podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna oraz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofili

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako działania niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących guselkumab (8,6% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q4w i 8,3% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności

aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była ≤3 x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz >3 do ≤5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie guselkumabu q4w niż w grupie guselkumabu q8w (tabela 2). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 2: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów.

	Do tygodnia 24.[a]			Do 1 roku[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]
AlAT					
>1 do ≤3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AspAT					
>1 do ≤3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] faza kontrolowana placebo

[b] nie włączono pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo na początku badania i przestawionych do otrzymywania guselkumabu

[c] liczba pacjentów z co najmniej jedną oceną po punkcie wyjściowym dla danego badania laboratoryjnego w danym okresie czasu

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności aminotransferaz wynosiła ≤3 x GGN.

W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie indukcji kontrolowanym placebo (tydzień 0-12), działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) były zgłaszane częściej w grupach leczonych guselkumabem (1,7% pacjentów) niż w grupie placebo (0,6% pacjentów). W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowa czynność wątroby i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) zgłoszono u 3,4% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 godziny i u 4,1% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 godzin w porównaniu z 2,4% w grupie placebo.

Na podstawie ocen laboratoryjnych w zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. dotyczących choroby Crohna, częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT lub AspAT była niższa niż

obserwowana w badaniach klinicznych fazy 3. dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów.
W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie kontrolowanym placebo (12. tydzień), u pacjentów leczonych guselkumabem odnotowano zwiększenie aktywności AlAT (<1% pacjentów) i AspAT (<1% pacjentów) ≥ 3x GGN. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ≥ 3x GGN odnotowano u 2,7% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i u 2,6% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz było przemijające i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zmniejszenie liczby neutrofili
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, jako działanie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofili było zgłaszane częściej, w grupie otrzymującej guselkumab (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku działanie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych guselkumabem. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofili we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach guselkumabu niż w grupie placebo; 5 (1,3%) pacjentów w grupie guselkumabu q8w, 4 (1,1%) pacjentów w grupie guselkumabu q4w i 1 (0,3%) pacjent w grupie placebo. U jednego pacjenta przerwano stosowanie guselkumabu z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek pacjentów zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących guselkumab q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

W badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego do 44. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia guselkumabu wynosił 7,9% (2,5% wstrzyknięć) w grupie guselkumabu 200 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie (guselkumab 200 mg był podawany jako dwa wstrzyknięcia 100 mg w badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy braku reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie guselkumabu 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i brak było rekacji ciężkich.

W badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 4,1% (0,8% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie,

oraz 1,4% (0,6% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Ogólnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne; żadna nie była ciężka.

W badaniu klinicznym fazy 3. dotyczącym choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 7% (1,3% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 4,3% (0,7% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna; żadna nie była ciężka.

Immunogenność
Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego u około 12% (n=58) pacjentów leczonych guselkumabem przez okres do 56 tygodni, wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 16% (n=9) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 2% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3., trwającej do 24. tygodnia, u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórnym leczeniem podtrzymującym, około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko lekowi, u 13% (n=3) przeciwciała te zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach fazy 2. i fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 5% (n=30) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 7% (n=2) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 0,3% pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Wśród tych pacjentów, 13% (n=3) miało przeciwciała sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano guselkumab w dawkach dożylnych do 1200 mg, jak również w dawkach podskórnych do 400 mg podczas jednej wizyty, bez toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Mechanizm działania

Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygenu. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach *in vitro*, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL-23/Th17 i profili ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA, uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą plackowatą fazy 2. i 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna, leczenie guselkumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia markerów stanu zapalnego, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w 12. tygodniu indukcji, które utrzymywało się przez rok leczenia podtrzymującego. Stężenia białek IL-17A, IL-22 i IFNγ w surowicy zmniejszyły się już w 4. tygodniu i kontynuowały spadek do 12. tygodnia indukcji. Guselkumab zmniejszył również stężenia RNA IL-17A, IL-22 i IFNγ w biopsji błony śluzowej okrężnicy w 12. tygodniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badaniach fazy 3. (badanie indukcji dożylnej QUASAR, badanie leczenia podtrzymującego QUASAR i badanie indukcji podskórnej ASTRO) u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP), terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitor kinazy janusowej (JAK) i (lub) modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1PRM), co dotyczy tylko badania ASTRO. Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2.b, dotyczącym ustalania dawki indukcyjnej (badanie QUASAR dotyczące ustalania dawki indukcyjnej), do którego włączono podobną grupę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, co do badania indukcyjnego fazy 3.

Aktywność choroby oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Mayo (mMS), 3-składnikowej skali Mayo (0-9), która składa się z sumy następujących podskal (od 0 do 3 dla każdej podskali): częstość oddawania stolca (SFS), krwawienie z odbytu (RBS) i wyniki centralnie ocenianej endoskopii (ES). Umiarkowane lub ciężko aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego zostało zdefiniowane jako mMS między 5 a 9, RBS ≥1 i ES 2 (zdefiniowane przez wyraźny rumień, brak wzoru naczyniowego, kruchość i (lub) nadżerki) lub ES 3 (zdefiniowane przez spontaniczne krwawienie i owrzodzenie).

Badanie indukcyjne: QUASAR IS
W badaniu indukcyjnym QUASAR IS pacjenci byli randomizowani w stosunku 3:2 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg lub placebo we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu i tygodniu 8. Łącznie oceniono 701 pacjentów. Na początku badania mediana mMS wynosiła 7, przy czym 35,5% pacjentów miało wyjściowy mMS od 5 do 6, 64,5% miało mMS od 7 do 9, a 67,9% pacjentów miało wyjściowy ES równy 3. Mediana wieku wynosiła 39 lat (w zakresie od 18 do 79 lat); 43,1% stanowiły kobiety; a 72,5% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,4% jako Azjatów, a 1% jako osoby rasy czarnej.

Włączeni pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, MTX, 6-MP, AZA i (lub) doustnych kortykosteroidów. Na początku badania 72,5% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,8% pacjentów otrzymywało immunomodulatory (MTX, 6-MP lub AZA), a 43,1% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Jednoczesne stosowanie terapii lekami biologicznymi lub inhibitorów JAK nie było dozwolone.

U 49,1% pacjentów nie powiodła się wcześniej co najmniej jedna terapia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK. Spośród tych pacjentów 87,5%, 54,1% i 18% miało wcześniej niepowodzenie leczenia odpowiednio antagonistą TNF, wedolizumabem lub inhibitorem JAK, a 47,4% miało niepowodzenie leczenia co najmniej dwiema z tych terapii. Łącznie 48,4% pacjentów nie otrzymywało leków biologicznych ani inhibitorów JAK, a 2,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK, bez niepowodzenia leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 12. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 12. tygodniu były: remisja objawowa, gojenie endoskopowe, odpowiedź kliniczna, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 3).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 12. tygodniu w grupie leczonej guselkumabem w porównaniu z grupą placebo.

Tabela 3: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu badania QUASAR IS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 200 mg w indukcji dożylnej[a] %	Różnica pomiędzy terapiami (95% CI)
Remisja kliniczna[b]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Objawowa remisja[f]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Gojenie endoskopowe[g]			
Całkowita populacja	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Odpowiedź kliniczna[h]			
Całkowita populacja	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[i]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Reakcja zmęczeniowa[j]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)

Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisja IBDQ[k]			
Całkowita populacja	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

[a] Guselkumab w dawce 200 mg podawany dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[c] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela (skorygowana o czynniki stratyfikacji: status niepowodzenia leczenia lekiem biologicznym i(lub) inhibitorem JAK oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów na początku leczenia).

[d] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo i 11 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego lub inhibitora JAK, bez niepowodzenia.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i(lub) inhibitor kinazy janusowej (JAK) we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[f] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[g] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[h] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytnicy jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytnicy wynosi 0 lub 1.

[i] Połączenie wygojenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wygojenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[j] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź na zmęczenie zdefiniowano jako poprawę o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, co uznaje się za znaczące klinicznie.

[k] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥ 170.

Do badań QUASAR IS i QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej włączono również 48 pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥ 1. U pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo, mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 12. tygodniu, była zgodna z całkowitą populacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej.

Podskale krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca
Zmniejszenie podskali krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca zaobserwowano już w 2. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem i utrzymywało się ono do 12. tygodnia.

Badanie podtrzymujące: QUASAR MS
W badaniu QUASAR MS oceniano 568 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podawania guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. W badaniu QUASAR MS pacjenci ci byli randomizowani do otrzymywania podskórnego schematu podtrzymującego guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni, guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie lub placebo przez 44 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 44. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 44. tygodniu były: między innymi remisja objawowa, gojenie endoskopowe, remisja kliniczna bez kortykosteroidów, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotyczącą zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 4).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 44. tygodniu w obu grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 4: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 44. tygodniu badania QUASAR MS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w wstrzyknięcie podskórne[a] %	Guselkumab 200 mg q4w wstrzyknięcie podskórne[b] %	Różnice pomiędzy terapiami (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[c]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Objawowa remisja[h]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[i]					
Całkowita populacja[d]	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	29% (20%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Gojenie endoskopowe[j]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%)[e]	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[k]					
Całkowita populacja[d]	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)

Odpowiedź kliniczna[l]					
Całkowita populacja[d]	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Utrzymanie remisji klinicznej w 44. tygodniu u pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną 12 tygodni po indukcji					
Całkowita populacja[q]	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%)[m]	38% (23%, 54%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[r]	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizacja endoskopowa[n]					
Całkowita populacja[d]	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%)[e]	17% (9%, 25%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Reakcja na zmęczenie[o]					
Całkowita populacja[d]	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%)[e]	13% (3%, 22%)[m]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisja IBDQ[p]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%)[e]	26% (16%, 35%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

[a] Guselkumab 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni po schemacie indukcyjnym.

[b] Guselkumab 200 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po schemacie indukcyjnym.

[c] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[d] Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[e] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji.

[f] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo, 6 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 6 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej [JAK] we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[h] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[i] Brak konieczności leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 8 tygodni przed 44. tygodniem oraz spełnienie kryteriów remisji klinicznej w 44. tygodniu.

[j] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[k] Połączenie wyleczenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wyleczenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[l] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytu jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytu wynosi 0 lub 1.

[m] p <0,01, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji

[n] Wynik cząstkowy endoskopii równy 0.

[o] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź dotycząca zmęczenia została zdefiniowana jako poprawa o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej indukcji, która jest uważana za znaczącą klinicznie.

[p] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

[q] Pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[r] Dodatkowych 3 pacjentów w grupie placebo, 3 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 3 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

W badaniach QUASAR IS i QUASAR MS skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu wykazano niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego leczenia terapią lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK.

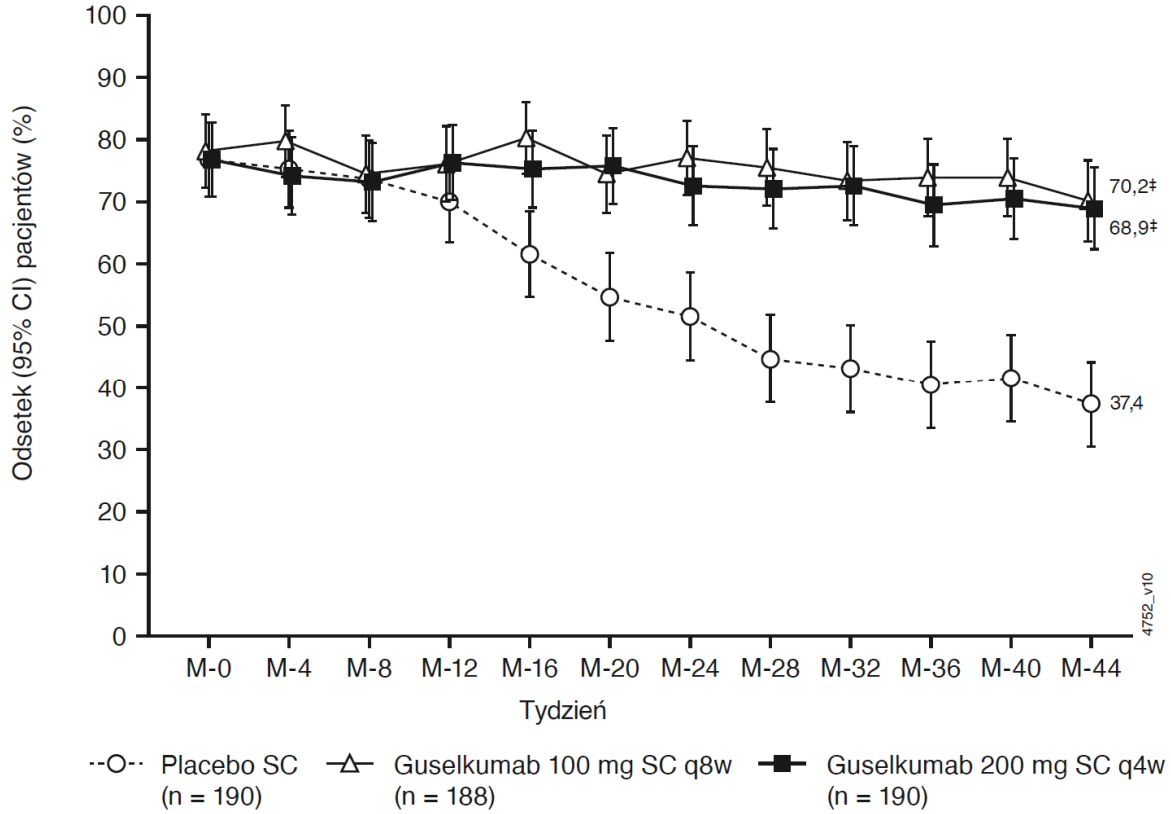
W badaniu QUASAR MS pacjenci z wysokim obciążeniem stanem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z dawką 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Klinicznie istotne różnice liczbowe wynoszące >15% zaobserwowano między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP >3 mg/l po zakończeniu dawkowania indukcyjnego dla następujących punktów końcowych w 44. tygodniu: remisja kliniczna (48% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), utrzymanie remisji klinicznej (88% 200 mg co 4 tygodnie vs. 50% 100 mg co 8 tygodni), remisja kliniczna bez kortykosteroidów (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), gojenie endoskopowe (52% 200 mg co 4 tygodnie vs. 35% 100 mg co 8 tygodni) i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 29% 100 mg co 8 tygodni).

Do badania QUASAR MS włączono 31 pacjentów z wyjściowym indukcyjnym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥ 1, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną 12 tygodni po dożylnym podaniu guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. U tych pacjentów skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 44. tygodniu była zgodna z całkowitą populacją.

Objawowa remisja w czasie

W badaniu QUASAR MS remisja objawowa zdefiniowana jako podskala częstości oddawania stolca równa 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu równa 0 utrzymywały się do 44. tygodnia w obu grupach leczonych guselkumabem, podczas gdy w grupie placebo obserwowano spadek (wykres 1):

Wykres 1: Odsetek pacjentów z remisją objawową w 44. tygodniu badania QUASAR MS



Pacjenci z odpowiedzią w 24. tygodniu przedłużonej terapii guselkumabem
Pacjenci leczeni guselkumabem, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu indukcji, otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie w 12., 16. i 20. tygodniu. W badaniu QUASAR IS 66/120 (55%) pacjentów leczonych guselkumabem, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna w 12. tygodniu indukcji, osiągnęło odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu. Pacjenci z odpowiedzią na guselkumab w 24. tygodniu zostali włączeni do badania QUASAR MS i otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie. W 44. tygodniu badania QUASAR MS 83/123 (67%) tych pacjentów utrzymało odpowiedź kliniczną, a 37/123 (30%) osiągnęło remisję kliniczną.

Odzyskanie skuteczności po utracie odpowiedzi na guselkumab
Dziewiętnastu pacjentów otrzymujących guselkumab w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, u których wystąpiła pierwsza utrata odpowiedzi (10%) między 8. a 32. tygodniem badania QUASAR MS, otrzymało zaślepione dawkowanie guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, i 11 z tych pacjentów (58%) osiągnęło odpowiedź objawową, a 5 pacjentów (26%) osiągnęło remisję objawową po 12 tygodniach.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną zdefiniowano jako wynik histologiczny Geboesa ≤2 B.0 (brak neutrofili w błonie śluzowej [zarówno blaszce właściwej, jak i nabłonku], brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny, zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa). W badaniu QUASAR IS remisję histologiczną w 12. tygodniu uzyskano u 40% pacjentów leczonych guselkumabem i u 19% pacjentów w grupie placebo. W badaniu QUASAR MS remisję histologiczną w 44. tygodniu uzyskano u 59% i 61% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni i guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie oraz u 27% pacjentów w grupie placebo.

Normalizację endoskopowego wyglądu błony śluzowej zdefiniowano jako ES równe 0. W badaniu QUASAR IS normalizację endoskopową w 12. tygodniu osiągnęło 15% pacjentów leczonych guselkumabem i 5% pacjentów w grupie placebo.

Złożone wyniki histologiczno-endoskopowe błony śluzowej
Łączna remisja objawowa, normalizacja endoskopowa, remisja histologiczna i kalprotektyna w kale ≤ 250 mg/kg w 44. tygodniu zostały osiągnięte przez większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 22% i 28% vs 9%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W 12. tygodniu badania QUASAR IS pacjenci otrzymujący guselkumab wykazywali większą i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo, w zakresie nieswoistego zapalenia jelit (IBD) - specyficznej jakości życia, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ oraz wyników we wszystkich domenach IBDQ (objawy jelitowe, w tym ból brzucha i parcie na stolec, funkcjonowanie ogólnoustrojowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne). Poprawa ta utrzymywała się u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniu QUASAR MS do 44. tygodnia.

Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
W 12. tygodniu badania QUASAR IS mniejszy odsetek pacjentów w grupie guselkumabu w porównaniu z grupą placebo miał hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO
W badaniu ASTRO pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących guselkumab w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni; lub 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 200 mg guselkumabu podskórnie co 4 tygodnie; lub placebo.

Oceniono łącznie 418 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 40 lat (zakres od 18 do 80 lat); 38,8% stanowiły kobiety; 64,6% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 28,9% jako osoby rasy żółtej, a 3,1% jako osoby rasy czarnej.

Zarejestrowani pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, immunomodulatorów (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) doustnych kortykosteroidów (do 20 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika). W momencie rozpoczęcia badania 77,3% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,1% pacjentów otrzymywało immunomodulatory, a 32,8% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Nie zezwalano na jednoczesne stosowanie terapii biologicznych, inhibitorów JAK lub S1PRM. W sumie u 40,2% pacjentów odnotowano wcześniej niepowodzenie zastosowania co najmniej jednej terapii biologicznej, inhibitora JAK i (lub) S1PRM, u 58,1% nie stosowano wcześniej terapii biologicznych, inhibitorów JAK i S1PRM, a u 1,7% pacjentów stosowano wcześniej terapie biologiczne, inhibitory JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano niepowodzenia leczenia.

W badaniu ASTRO głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 12. tygodniu, zgodnie z definicją mMS. Drugorzędowe punkty końcowe w 12. tygodniu obejmowały remisję objawową, wyleczenie endoskopowe, odpowiedź kliniczną i histologiczne-endoskopowe wyleczenie błony śluzowej (patrz tabela 5). Drugorzędowe punkty końcowe w 24. tygodniu obejmowały remisję kliniczną i wyleczenie endoskopowe (patrz tabela 6).

Tabela 5: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	**Placebo %**	**Guselkumab 400 mg Indukcja podskórna[a] %**	**Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[b]**
Remisja kliniczna[c]			
Całkowita populacja	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%)[e]

Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisja objawowa[d]			
Całkowita populacja	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Gojenie endoskopowe[h]			
Całkowita populacja	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Odpowiedź kliniczna[i]			
Całkowita populacja	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[j]			
Całkowita populacja	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowane zmienne stratyfikacyjne to wcześniejsze leczenie biologiczne, inhibitor JAK i(lub) niepowodzenie S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[c] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej po indukcji oraz podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0

[e] $p < 0,001$

[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo i 3 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitorów JAK I (lub) S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

[i] Spadek zmodyfikowanego wyniku Mayo o ≥ 30% i ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[j] Wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 bez kruchości i wynik w skali Geboes ≤ 3,1 (wskazujący na naciek neutrofilowy w < 5% krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej)

Tabela 6: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 24. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 400 mg SC indukcja→	Guselkumab 400 mg SC indukcja→	Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[c]

		100 mg co 8 tygodni Wstrzyknięcie podskórne[a] %	200 mg co 4 tygodnie Wstrzyknięcie podskórne[b] %	Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[d]					
Całkowita populacja	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26 (17%, 35%)[e]	27 (18%, 36%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37 (24%, 50%)	31 (18%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10 (-1%, 21%)	21 (9%, 34%)
Gojenie endoskopowe[h]					
Całkowita populacja	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28 (18%, 38%)[e]	33 (23%, 42%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37 (23%, 51%)	34 (21%, 48%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13 (1%, 25%)	30 (17%, 44%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 8 tygodni

[b] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co tygodnie

[c] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowano następujące zmienne stratyfikacyjne: wcześniejsza nieskuteczność leczenia biologicznego, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[e] $p < 0,001$

[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo, 1 pacjent w grupie otrzymującej 100 mg guselkumabu i 2 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

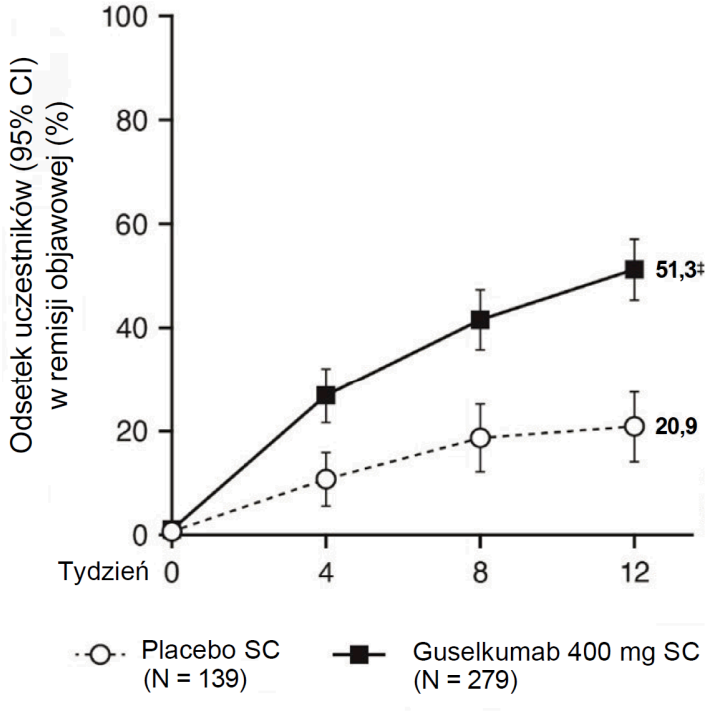
[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitora JAK i (lub) S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

Remisja objawowa w czasie

W badaniu ASTRO remisja objawowa, definiowana jako wynik cząstkowy dla częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1, i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, oraz wynik cząstkowy dla krwawienia z odbytu wynoszący 0, obserwowany do 12. tygodnia, większy odsetek pacjentów w grupach leczonych guselkumabem osiągnął remisję objawową w porównaniu z grupą placebo (wykres 2):

Wykres 2: Odsetek pacjentów w remisji objawowej do 12. tygodnia w badaniu ASTRO



‡p<0,001

Podskale dotyczące krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień
Już w 2. tygodniu leczenia u pacjentów otrzymujących guselkumab w porównaniu z placebo zaobserwowano spadek wartości podskal dotyczących krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną w 12. tygodniu osiągnęło 44% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z 20% pacjentów otrzymujących placebo.

Normalizację endoskopową w 24. tygodniu osiągnięto u 21% i 26% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podawanym podskórnie w 16. tygodniu, a następnie co 8 tygodni, lub guselkumabem w dawce 200 mg podawanym podskórnie w 12. tygodniu i co 4 tygodnie, w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo.

Ból brzucha i nagła potrzeba wypróżnienia
W 12. tygodniu większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z placebo nie odczuwał bólu brzucha (56% vs. 31%) ani nagłej potrzeby wypróżnienia (49% vs. 24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
Jakość życia związana ze zdrowiem w odniesieniu do konkretnej choroby została oceniona za pomocą kwestionariusza IBDQ. Większy odsetek pacjentów w połączonej grupie, otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie (61%), osiągnął remisję według kwestionariusza IBDQ w 12. tygodniu w porównaniu z grupą placebo (34%).

Choroba Crohna
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech badaniach klinicznych fazy 3. u dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na doustne kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) terapię lekami biologicznymi (antagonista TNF lub wedolizumab): dwa identycznie zaprojektowane 48-tygodniowe

wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo i aktywną (ustekinumab), równoległe badania grupowe (GALAXI 2 i GALAXI 3) oraz jedno 24-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe badanie grupowe (GRAVITI). Wszystkie trzy badania miały schemat badania typu „treat-through": pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (lub ustekinumab w przypadku badań GALAXI 2 i GALAXI 3) zachowali ten przydział leczenia przez cały czas trwania badania.

GALAXI 2 i GALAXI 3
W badaniach fazy 3. GALAXI 2 i GALAXI 3 chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowano jako wynik w skali aktywności choroby Crohna (Crohn's Disease Activity Index [CDAI]) wynoszący ≥ 220 i ≤450 oraz prosty wynik endoskopowy dla CD (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) wynoszący ≥ 6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego). Dodatkowe kryteria dla badania GALAXI 2/3 obejmowały średnią dobową częstość oddawania stolca (SF) >3 lub średni dobowy wynik bólu brzucha (AP) >1.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:2:2:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg podawanego podskórnie co 4 tygodnie; lub guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0, 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub ustekinumabu w dawce około 6 mg/kg mc. podawanego dożylnie w tygodniu 0., a następnie ustekinumabu w dawce podtrzymującej 90 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub placebo. Osoby niereagujące na placebo otrzymywały ustekinumab począwszy od 12. tygodnia.

W badaniach GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) oceniono łącznie 1021 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 34 lata (w zakresie od 18 do 83 lat), 57,6% stanowili mężczyźni; 74,3% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,3% jako Azjatów i 1,5% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GALAXI 2 u 52,8% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1. wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 7,5% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,9% nie otrzymywało leków biologicznych, a 5,3% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 37,4% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 29,9% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

W badaniu GALAXI 3 u 51,9% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,3% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1 wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 9,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,5% nie otrzymywało leków biologicznych, a 6,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 36,1% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 30,2% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 przedstawiono w tabelach 7 (tydzień 12) i 8 (tydzień 48). Wyniki głównych drugorzędowych punktów końcowych w 48. tygodniu w porównaniu z ustekinumabem przedstawiono w tabelach 9 i 10.

Tabela 7: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**	**Placebo %**	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	22% (N=76)	47%[i] (N=289)	15% (N=72)	47%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	11% (N=76)	38%[i] (N=289)	14% (N=72)	36%[i] (N=293)
Nieleczeni biologicznie[c]	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja PRO-2[f] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	21% (N=76)	43%[i] (N=289)	14% (N=72)	42%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odpowiedź na zmęczenie[g] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	29% (N=76)	45%[j] (N=289)	18% (N=72)	43%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisja endoskopowa[h] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

[a] Indukcja guselkumabem podawanym w dawce 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. - W tej kolumnie połączono dwie grupy leczenia guselkumabem, ponieważ pacjenci otrzymywali ten sam schemat dożylnej dawki indukcyjnej przed tygodniem 12.

[b] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[c] Dodatkowych 9 pacjentów w grupie placebo i 38 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie było wcześniej narażonych na terapię biologiczną, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[d] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF lub wedolizumab) w chorobie Crohna.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤ 2.

[f] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź na zmęczenie definiuje się jako poprawę o ≥7 punktów w Skróconym Formularzu Zmęczenia PROMIS 7a.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[i] p <0,001

[j] p <0,05

Tabela 8: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 48. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			**GALAXI 3**		
	Placebo	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Placebo (N=72)**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[c] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	12% (N=76)	45%[e] (N=143)	51%[e] (N=146)	14% (N=72)	44%[e] (N=143)	48%[e] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	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 dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[c] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48 i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[d] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[e] p <0001

[f] Uczestnicy, którzy spełnili kryteria niewystarczającej odpowiedzi w 12. tygodniu, zostali uznani za niereagujących w 48. tygodniu, niezależnie od ramienia leczenia.

Tabela 9: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu badania GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w indukcji→ 90 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie → 90 mg co 8 tyg. wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41%[k] (N=143)	45%[k] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150
Remisja endoskopowa[f] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24%[k] (N=143)	19% (N=150)
Remisja kliniczna[g] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[h] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Trwała remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisja PRO-2[j] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[f] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[g] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[h] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48. i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[i] Trwałą remisję kliniczną definiuje się jako CDAI <150 podczas ≥ 80% wszystkich wizyt między tygodniem 12 a tygodniem 48 (co najmniej 8 z 10 wizyt), które muszą obejmować tydzień 48.

[j] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP na poziomie lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF na poziomie lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[k] $p < 0.05$

[l] Odpowiedzi w 48. tygodniu oceniano niezależnie od odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu.

Tabela 10: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu w zbiorczych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie → 90 mg co 8 tygodni we wstrzyknięciu podskórnym[a]	**Guselkumab w indukcji dożylnej → 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem →. 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Odpowiedź endoskopowa[g] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisja endoskopowa[h] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Dodatkowych 14 pacjentów w grupie ustekinumabu, 21 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 17 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg podskórnie co 8 tygodni było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[f] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (antagoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[g] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

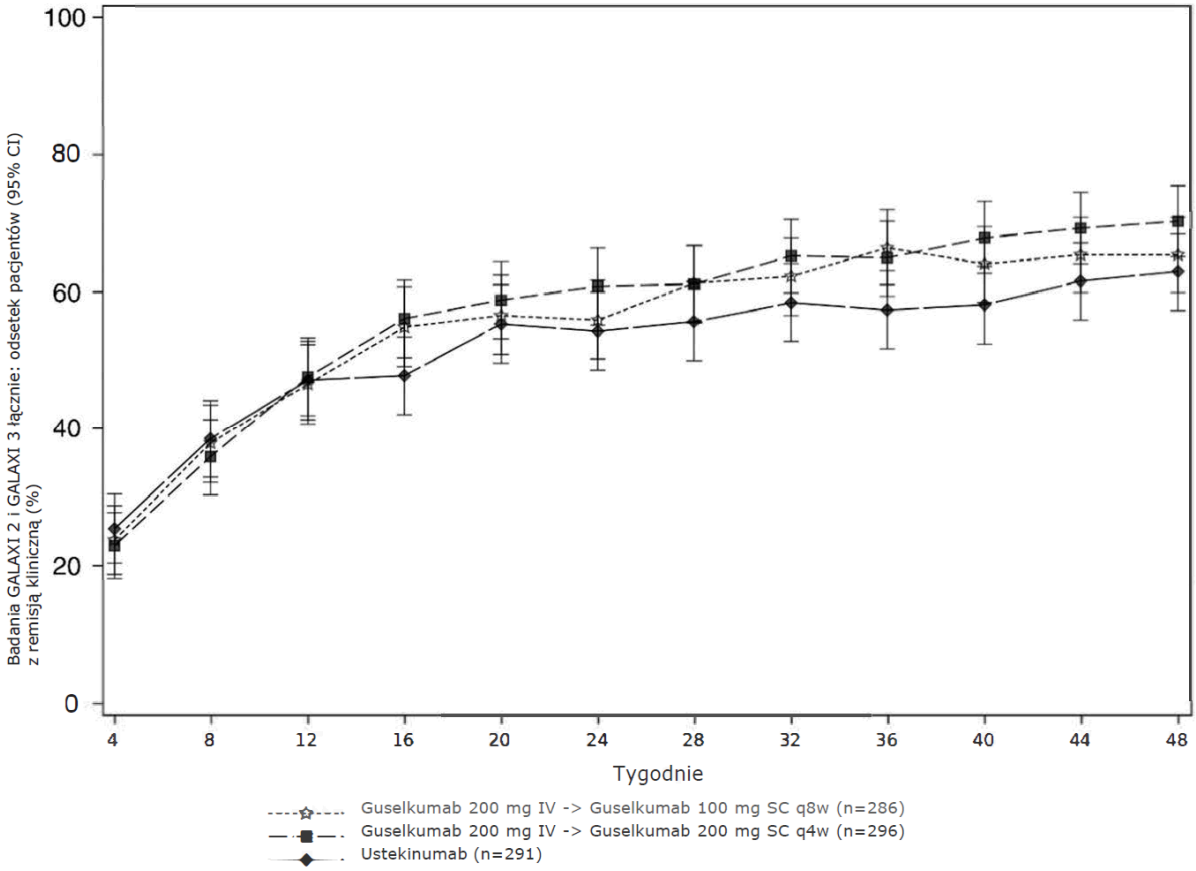
[i] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy i masy ciała.

W zbiorczej analizie subpopulacji badania GALAXI fazy 3., pacjenci z dużym obciążeniem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu ze schematami dawkowania podtrzymującego w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Zaobserwowano klinicznie istotną różnicę między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP > 5 mg /l po zakończeniu indukcji, dla punktów końcowych remisji klinicznej w tygodniu 48. (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 54,1% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 71,0%); odpowiedź endoskopowa w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 36,5% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 50,5%); oraz remisja PRO-2 w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 51,8% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 61,7%).

Remisja kliniczna w czasie
Wyniki CDAI były rejestrowane podczas każdej wizyty pacjenta. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej do 48. tygodnia przedstawiono na wykresie 3.

Wykres 3: Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 48. tygodniu w połączonych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3



Jakość życia związana ze zdrowiem
Większą poprawę w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano w 12. tygodniu w grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w odniesieniu do specyficznej dla nieswoistego zapalenia jelit (IBD) jakości życia, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ. W obu badaniach poprawa utrzymywała się do 48. tygodnia

GRAVITI
W badaniu GRAVITI fazy 3. chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zdefiniowano jako wynik CDAI ≥220 i ≤450 oraz CD (SES-CD) ≥6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego) i średni dzienny SF ≥4 lub średni dzienny wynik AP ≥2.

W badaniu GRAVITI pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4 i 8, a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg co 8 tygodni podskórnie; lub guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg co 4 tygodnie podskórnie; lub placebo. Wszyscy pacjenci w grupie placebo, którzy spełniali kryteria ratunkowe, otrzymywali dawkę indukcyjną 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 16., 20. i 24., następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni.

Łącznie oceniono 347 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 36 lat (w zakresie od 18 do 83 lat), 58,5% stanowili mężczyźni, 66% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,9% jako Azjatów i 2,6% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GRAVITI u 46,4% pacjentów wcześniej nie powiodło się leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi, 46,4% pacjentów nieprzyjmowało wcześniej leków biologicznych, a 7,2% pacjentów otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 29,7% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 28,5% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w porównaniu z placebo w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu badania GRAVITI

	Placebo	**Guselkumab 400 mg wstrzyknięcie podskórne[a]**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	56%[c] (N=230
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	25% (N=56)	50% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	60% (N=108)
Odpowiedź endoskopowa[f] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	41%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	27% (N=56)	49% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	33% (N=108)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Odpowiedź kliniczna[g] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	33% (N=117)	73%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	38% (N=56)	68% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisja PRO-2[h] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	17% (N=117)	49%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	18% (N=56)	44% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	52% (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg podskórnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Remisja kliniczna: Wynik CDAI <150

[c] p<0,001

[d] Dodatkowych 8 pacjentów w grupie placebo i 17 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 400 mg podskórnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (antagonisci TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[f] Odpowiedź endoskopowa: ≥50% poprawa wyniku SES-CD w stosunku do wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź kliniczna: zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik CDAI <150.

[h] Remisja PRO-2: Średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lubponiżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF w stosunku do wartości wyjściowej.

Remisję kliniczną w 24. tygodniu uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio 60,9% i 58,3% w porównaniu z 21,4%, obie wartości p <0,001). Remisję kliniczną w 48. tygodniu leczenia osiągnęło odpowiednio, 60% i 66,1% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Odpowiedź endoskopową w 48. tygodniu uzyskano odpowiednio, u 44,3% i 51,3% pacjentów leczonych indukcyjnie guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W badaniu GRAVITI zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia specyficznej dla IBD, ocenianą za pomocą całkowitego wyniku IBDQ w 12. i 24. tygodniu w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań guselkumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (± SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) 8,09 ± 3,68 µg/ml wystąpiło po około 5,5 dniach. Bezwzględną biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni, stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20. Średnie (± SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły 1,15 ± 0,73 µg/ml i 1,23 ± 0,84 µg/ml.
Farmakokinetyka guselkumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do tej u pacjentów z łuszczycą. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0., 4., a następnie co 8 tygodni, średnie stężenie guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym również wynosiło około 1,2 µg/ml. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu co 4 tygodnie, średnie stężenie guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 3,8 µg/ml.

Właściwości farmakokinetyczne guselkumabu były podobne u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Po podaniu zalecanej dożylnej dawki indukcyjnej guselkumabu 200 mg w tygodniach 0., 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w tygodniu 8. wynosiło 68,27 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 70,5 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna.

Po podaniu zalecanej podskórnej dawki indukcyjnej 400 mg guselkumabu w tygodniach 0, 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w 8. tygodniu oszacowano na 28,8 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a u pacjentów z chorobą Crohna na 27,7 µg/ml. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po zalecanym schemacie dawki indukcyjnej była podobna jak po indukcji podskórnej i dożylnej.

Po podskórnym podawaniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,4 µg/ml i 10,7 µg/ml.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z chorobą Crohna średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,2 µg/ml i 10,1 µg/ml.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (Vz) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10 l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekuje się, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Wydalanie

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób, około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą i około 17 dni u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, AZA, 6-MP, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak MTX, nie wpływa na klirens guselkumabu.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg. Stężenia guselkumabu w surowicy były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu dożylnym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki guselkumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.
Spośród 1384 pacjentów z łuszczycą plackowatą, otrzymujących guselkumab w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do analizy farmakokinetyki populacyjnej, 70 pacjentów miało 65 lat lub więcej, w tym 4 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 746 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów narażonych na guselkumab w fazie 3. badań klinicznych, łącznie 38 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a żaden z nich nie był w wieku 75 lat lub starszy. Spośród 859 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 2./3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, 52 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 9 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Spośród 1009 pacjentów z chorobą Crohna poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, łącznie 39 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 5 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna nie wykazały widocznych zmian w klirensie CL/F u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku <65 lat, co sugeruje brak potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu - przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych. W oparciu

o populacyjne analizy farmakokinetyczne, klirens kreatyniny lub czynność wątroby nie miały znaczącego wpływu na klirens guselkumabu.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji guselkumabu zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała, jednak obserwowane dane z badań klinicznych wskazują, że dostosowanie dawki do masy ciała nie jest uzasadnione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu wielokrotnie podawanych dawek, przeprowadzone na makakach c*ynomolgus* wykazały, że guselkumab był dobrze tolerowany po dożylnych i podskórnych drogach podania. Po podawaniu podskórnym dawki 50 mg/kg mc. tym małpom co tydzień, wartości ekspozycji (AUC) były co najmniej 23-razy większe niż maksymalna ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 200 mg dożylnie. Ponadto, nie stwierdzono niepożądanej immunotoksyczności ani wpływu na bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, podczas przeprowadzania badań toksyczności wielokrotnie podawanych dawek ani w badaniach ukierunkowanych na bezpieczeństwo, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u makaków *cynomolgus*.

Nie stwierdzono zmian przednowotworowych w badaniach histopatologicznych u zwierząt podczas 24-tygodniowej ekspozycji, ani w dalszym okresie 12 tygodni, gdy substancja czynna była wykrywana w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

Nie wykryto guselkumabu w mleku makaków *cynomolgus* w 28 dniu po porodzie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2 ml roztworu w ampułko-strzykawce ze szkła, z korkiem z gumy bromobutylowej, ze stałą igłą z nasadką oraz z automatyczną osłonką igły.
Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę i opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 ampułko-strzykawki (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2 ml roztworu w ampułko-strzykawce ze szkła, z korkiem z gumy bromobutylowej, we wstrzykiwaczu z automatyczną osłonką igły.
Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz i opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 wstrzykiwacze (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wyjęciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza z lodówki, należy pozostawić je w opakowaniu i pozwolić, by osiągnęły temperaturę pokojową, odczekując 30 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Tremfya. Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza.

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać kilka białych lub przezroczystych cząsteczek białkowych. Produktu leczniczego Tremfya nie należy stosować, jeżeli jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki.

Każde opakowanie jest dostarczane z ulotką zawierającą „Instrukcję podawania leku Tremfya", która dokładnie opisuje jego przygotowanie i podawanie za pomocą ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/17/1234/006 1 ampułko-strzykawka
EU/1/17/1234/007 2 ampułko-strzykawki

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/17/1234/008 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1234/009 2 wstrzykiwacze

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017
Data przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg guselkumabu w 20 ml roztworu (10 mg/ml). Po rozcieńczeniu każdy ml zawiera 0,8 mg guselkumabu

Guselkumab jest immunoglobuliną G1 lambda (IgG1λ), w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,5 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, o docelowym pH 5,8 i przybliżonej osmolarności 302,7 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Choroba Crohna

Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie.

Guselkumab 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy stosować wyłącznie w dawce indukcyjnej.

Dawkowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zalecany jest jeden z dwóch poniższych schematów dawkowania indukcyjnego:
- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

lub
- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 mg, roztwór do wstrzykiwań*.

Po zakończeniu schematu indukcji zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, u których leczenie indukcyjne nie przyniosło odpowiednich korzyści terapeutycznych zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć zastosowanie dawki podtrzymującej 200 mg, podawanej we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). *Patrz ChPL dla produktu Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań oraz ChPL dla produktu Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Choroba Crohna
Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego:
- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

lub
- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. *Patrz ChPL dla produktu leczniczego Tremfya 200 roztwór do wstrzykiwań.*

Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (q8w). Alternatywnie, u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (q4w) (patrz punkt 5.1). Patrz *ChPL produktu leczniczego Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań i 200 mg roztwór do wstrzykiwań.*

Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie immunomodulatorów i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawki kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24 tygodniach leczenia.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Dane u osób w wieku ≥65 lat są ograniczone oraz bardzo ograniczone u pacjentów w wieku ≥75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych grupach pacjentów. Ogólnie nie przewiduje się, aby te stany miały jakikolwiek znaczący wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych, a dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tremfya 200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, czynna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Guselkumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Pacjentów leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, wskazujących na wystąpienie klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić, czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Pacjenci, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania guselkumabu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych guselkumabem co 4 tygodnie (q4w) w porównaniu do pacjentów leczonych guselkumabem co 8 tygodni (q8w) lub placebo (patrz punkt 4.8).

W przypadku zalecania stosowania guselkumabu co 4 tygodnie w łuszczycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginowej [AspAT] i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać terapię do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia
Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje równocześnie z guselkumabem. Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane drobnoustroje.

Przed rozpoczęciem szczepienia szczepionką zawierającą żywe wirusy lub bakterie, terapia produktem Tremfya powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki, w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość polisorbatu 80
Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Zawartość sodu
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności guselkumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie metotreksatu (MTX) nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

W badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna jednoczesne stosowanie immunomodulatorów (np. azatiopryny [AZA], 6-merkaptopuryny [6-MP]) lub kortykosteroidów nie wydawało się wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność guselkumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania guselkumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub powstrzymać się od leczenia produktem Tremfya, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Informacje dotyczące przenikania guselkumabu do mleka u zwierząt (makaki *cynomolgus*), patrz punkt 5.3

Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tremfya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (około 8% pacjentów w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 11% pacjentów w badaniach nad chorobą Crohna i 15% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów).

Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem Tremfya jest podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono listę działań niepożądanych z badań klinicznych łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna oraz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
	Niezbyt często	Zakażenie grzybicze skóry
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby neutrofili

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako działania niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących guselkumab (8,6% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q4w i 8,3% w grupie otrzymującej 100 mg podskórnie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) była ≤3 x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz >3 do ≤5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie guselkumabu q4w niż w grupie guselkumabu q8w (tabela 2). Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 2: Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz po okresie początkowym w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów.

	Do tygodnia 24.[a]			Do 1 roku[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]	guselkumab 100 mg q8w N=373[c]	guselkumab 100 mg q4w N=371[c]
AlAT					
>1 do ≤3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do ≤5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AspAT					
>1 do ≤3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do ≤5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] faza kontrolowana placebo

[b] nie włączono pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo na początku badania i przestawionych do otrzymywania guselkumabu

[c] liczba pacjentów z co najmniej jedną oceną po punkcie wyjściowym dla danego badania laboratoryjnego w danym okresie czasu

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) przy stosowaniu guselkumabu w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania guselkumabu w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności aminotransferaz wynosiła ≤ 3 x GGN.

W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie indukcji kontrolowanym placebo (tydzień 0-12), działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie wyników testów czynności wątroby) były zgłaszane częściej w grupach leczonych guselkumabem (1,7% pacjentów) niż w grupie placebo (0,6% pacjentów). W zbiorczej analizie badań klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, działania niepożądane związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowa czynność wątroby i zwiększenie aktywności testów czynności wątroby) zgłoszono u 3,4% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 godziny i u 4,1% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 godzin w porównaniu z 2,4% w grupie placebo.

Na podstawie ocen laboratoryjnych w zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. dotyczących choroby Crohna, częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT lub AspAT była niższa niż obserwowana w badaniach klinicznych fazy 3. dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie kontrolowanym placebo (12. tydzień), u pacjentów leczonych guselkumabem odnotowano zwiększenie aktywności AlAT (<1% pacjentów) i AspAT (<1% pacjentów) ≥ 3x GGN. W zbiorczych badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna, w okresie raportowania wynoszącym około jednego roku, zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ≥ 3x GGN odnotowano u 2,7% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i u 2,6% pacjentów w grupie leczonej guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz było przemijające i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zmniejszenie liczby neutrofili
W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, jako działanie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofili było zgłaszane częściej, w grupie otrzymującej guselkumab (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W ciągu 1 roku działanie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych guselkumabem. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofili we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zapalenie żołądka i jelit
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej guselkumabem (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych guselkumabem pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania guselkumabu do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć guselkumabu i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom guselkumabu towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania guselkumabu.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach guselkumabu niż w grupie placebo; 5 (1,3%) pacjentów w grupie guselkumabu q8w, 4 (1,1%) pacjentów w grupie guselkumabu q4w i 1 (0,3%) pacjent w grupie placebo. U jednego pacjenta przerwano stosowanie guselkumabu z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek pacjentów zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących guselkumab q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

W badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego do 44. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia guselkumabu wynosił 7,9% (2,5% wstrzyknięć) w grupie guselkumabu 200 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie (guselkumab 200 mg był podawany jako dwa wstrzyknięcia po 100 mg w badaniu klinicznym podtrzymującym fazy 3. dotyczącym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy braku reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie guselkumabu 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i brak było reakcji ciężkich.

W badaniach klinicznych fazy 2. i 3. choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 4,1% (0,8% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, oraz 1,4% (0,6% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Ogólnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne; żadna nie była ciężka.

W badaniu klinicznym fazy 3. dotyczącym choroby Crohna do 48. tygodnia, odsetek pacjentów, którzy zgłosili 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 7% (1,3% wstrzyknięć) w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 4,3% (0,7% wstrzyknięć) pacjentów w grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie, a następnie 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna; żadna nie była ciężka.

Immunogenność
Immunogenność guselkumabu oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 52 tygodni. Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u pacjentów z łuszczycą około 15% pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w ciągu 264 tygodni terapii. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach z badań fazy 2. i 3. u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego u około 12% (n=58) pacjentów leczonych guselkumabem przez okres do 56 tygodni, wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 16% (n=9) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 2% wszystkich pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3., trwającej do 24. tygodnia, u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórnym leczeniem podtrzymującym, około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko lekowi, u 13% (n=3) przeciwciała te zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W zbiorczych analizach fazy 2. i fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni dożylną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 5% (n=30) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, około 7% (n=2) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 0,3% pacjentów leczonych guselkumabem. W analizie fazy 3. do 48. tygodnia u pacjentów z chorobą Crohna, którzy byli leczeni podskórną indukcją, a następnie podskórną dawką podtrzymującą, u około 9% (n=24) pacjentów leczonych guselkumabem wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Wśród tych pacjentów, 13% (n=3) miało przeciwciała sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące, co odpowiada 1% pacjentów leczonych guselkumabem. Przeciwciała przeciwlekowe nie były związane z niższą skutecznością lub wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano guselkumab w dawkach dożylnych do 1200 mg, jak również w dawkach podskórnych do 400 mg podczas jednej wizyty, bez toksyczności ograniczającej dawkę. W przypadku przedawkowania, należy monitorować pacjenta, czy nie występują jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.

Mechanizm działania

Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygenu. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach *in vitro*, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu fazy 1. leczenie guselkumabem powodowało zmniejszenie ekspresji genów szlaków IL-23/Th17 i profili ekspresji genów związanych z łuszczycą, co wykazały analizy mRNA, uzyskanego z biopsji zmian skórnych pacjentów z łuszczycą plackowatą w tygodniu 12., w porównaniu ze stanem wyjściowym. W tym samym badaniu fazy 1., leczenie guselkumabem powodowało poprawę histologicznych ocen łuszczycy w tygodniu 12., w tym zmniejszenie grubości naskórka i ilości limfocytów T. Ponadto, zmniejszyły się stężenia IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniach nad łuszczycą plackowatą fazy 2. i 3. Wyniki te są spójne z korzyściami klinicznymi, obserwowanymi podczas terapii łuszczycy plackowatej guselkumabem.

U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniach fazy 3. stężenie białek ostrej fazy, C-reaktywnych, amyloidu A i IL-6 w surowicy oraz cytokin efektorowych Th17 (IL-17A, IL-17F i IL-22), było podwyższone na początku badania. Guselkumab zmniejszył stężenia tych białek w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Guselkumab dodatkowo zmniejszył stężenie tych białek do 24 tygodnia w porównaniu z wyjściowymi, a także w porównaniu z placebo.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna leczenie guselkumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia markerów stanu zapalnego, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w 12. tygodniu indukcji, które utrzymywało się przez rok leczenia podtrzymującego. Stężenia białek IL-17A, IL-22 i IFNγ w surowicy zmniejszyły się już w 4. tygodniu i kontynuowały spadek do 12. tygodnia indukcji. Guselkumab zmniejszył również stężenia RNA IL-17A, IL-22 i IFNγ w biopsji błony śluzowej okrężnicy w 12. tygodniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badaniach fazy 3. (badanie indukcji dożylnej QUASAR, badanie leczenia podtrzymującego QUASAR i badanie indukcji podskórnej ASTRO) u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP), terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitor kinazy janusowej (JAK) i (lub) modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1PRM) co dotyczy tylko badania ASTRO. Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2.b, dotyczącym ustalania dawki indukcyjnej (badanie QUASAR dotyczące ustalania dawki indukcyjnej), do którego włączono podobną grupę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, co do badania indukcyjnego fazy 3.

Aktywność choroby oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Mayo (mMS), 3-składnikowej skali Mayo (0-9), która składa się z sumy następujących podskal (od 0 do 3 dla każdej podskali): częstość oddawania stolca (SFS), krwawienie z odbytu (RBS) i wyniki centralnie ocenianej endoskopii (ES). Umiarkowane lub ciężko aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego zostało zdefiniowane jako mMS między 5 a 9, RBS ≥1 i ES 2 (zdefiniowane przez wyraźny rumień, brak wzoru naczyniowego, kruchość i (lub) nadżerki) lub ES 3 (zdefiniowane przez spontaniczne krwawienie i owrzodzenie).

Badanie indukcyjne: QUASAR IS
W badaniu indukcyjnym QUASAR IS pacjenci byli randomizowani w stosunku 3:2 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg lub placebo we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Łącznie oceniono 701 pacjentów. Na początku badania mediana mMS wynosiła 7, przy czym 35,5% pacjentów miało wyjściowy mMS od 5 do 6, 64,5% miało mMS od 7 do 9, a 67,9% pacjentów miało wyjściowy ES równy 3. Mediana wieku wynosiła 39 lat (w zakresie od 18 do 79 lat); 43,1% stanowiły kobiety; a 72,5% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,4% jako Azjatów, a 1% jako osoby rasy czarnej.

Włączeni pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, MTX, 6-MP, AZA i (lub) doustnych kortykosteroidów. Na początku badania 72,5% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,8% pacjentów otrzymywało immunomodulatory (MTX, 6-MP lub AZA), a 43,1% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Jednoczesne stosowanie terapii lekami biologicznymi lub inhibitorów JAK nie było dozwolone.

U 49,1% pacjentów nie powiodła się wcześniej co najmniej jedna terapia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK. Spośród tych pacjentów 87,5%, 54,1% i 18% miało wcześniej niepowodzenie leczenia odpowiednio antagonistą TNF, wedolizumabem lub inhibitorem JAK, a 47,4% miało niepowodzenie leczenia co najmniej dwiema z tych terapii. Łącznie 48,4% pacjentów nie otrzymywało leków biologicznych ani inhibitorów JAK, a 2,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne lub inhibitory JAK, bez niepowodzenia leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 12. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 12. tygodniu były: remisja objawowa, gojenie endoskopowe, odpowiedź kliniczna, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 3).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 12. tygodniu w grupie leczonej guselkumabem w porównaniu z grupą placebo.

Tabela 3: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu badania QUASAR IS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 200 mg w indukcji dożylnej[a] %	Różnica pomiędzy terapiami (95% CI)
Remisja kliniczna[b]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Objawowa remisja[f]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Gojenie endoskopowe[g]			
Całkowita populacja	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Odpowiedź kliniczna[h]			
Całkowita populacja	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej [i]			
Całkowita populacja	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymii (lub) inhibitorami JAK[e]	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Reakcja zmęczeniowa[j]			
Całkowita populacja	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%)[c]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisja IBDQ[k]			
Całkowita populacja	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%)[c]

Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[d]	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorami JAK[e]	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

[a] Guselkumab w dawce 200 mg podawany dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[c] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela (skorygowana o czynniki stratyfikacji: status niepowodzenia leczenia lekiem biologicznym i (lub) inhibitorem JAK oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów na początku leczenia).

[d] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo i 11 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego lub inhibitora JAK, bez niepowodzenia.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej (JAK) we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[f] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[g] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[h] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytnicy jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytnicy wynosi 0 lub 1.

[i] Połączenie wygojenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wygojenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[j] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź na zmęczenie zdefiniowano jako poprawę o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, co uznaje się za znaczące klinicznie.

[k] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

Do badań QUASAR IS i QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej włączono również 48 pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1. U pacjentów z wyjściowym mMS wynoszącym 4, skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo, mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 12. tygodniu, była zgodna z całkowitą populacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej.

Podskale krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca
Zmniejszenie podskali krwawienia z odbytu i częstości oddawania stolca zaobserwowano już w 2. tygodniu u pacjentów leczonych guselkumabem i utrzymywało się ono do 12. tygodnia.

Badanie podtrzymujące: QUASAR MS
W badaniu QUASAR MS oceniano 568 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podawania guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. W badaniu QUASAR MS pacjenci ci byli randomizowani do otrzymywania podskórnego schematu podtrzymującego guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni, guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie lub placebo przez 44 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zdefiniowana przez mMS w 44. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w 44. tygodniu były: między innymi remisja objawowa, gojenie endoskopowe, remisję kliniczna bez kortykosteroidów, histologiczne gojenie endoskopowe błony śluzowej, odpowiedź dotycząca zmęczenia i remisja IBDQ (tabela 4).

Znacznie większy odsetek pacjentów był w remisji klinicznej w 44. tygodniu w obu grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 4: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności w 44. tygodniu badania QUASAR MS

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w wstrzyknięcie podskórne[a] %	Guselkumab 200 mg q4w wstrzyknięcie podskórne[b] %	Różnice pomiędzy terapiami (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[c]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Objawowa remisja[h]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[i]					
Całkowita populacja[d]	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	29% (20%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Gojenie endoskopowe[j]					
Całkowita populacja[d]	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%)[e]	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[k]					
Całkowita populacja[d]	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%)[e]	30% (21%, 38%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)

Odpowiedź kliniczna[l]					
Całkowita populacja[d]	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%)[e]	31% (21%, 40%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Utrzymanie remisji klinicznej w 44. tygodniu u pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną 12 tygodni po indukcji					
Całkowita populacja[q]	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%)[m]	38% (23%, 54%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[r]	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizacja endoskopowa[n]					
Całkowita populacja[d]	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%)[e]	17% (9%, 25%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Reakcja na zmęczenie[o]					
Całkowita populacja[d]	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%)[e]	13% (3%, 22%)[m]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisja IBDQ[p]					
Całkowita populacja[d]	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%)[e]	26% (16%, 35%)[e]
Nieleczeni lekami biologicznymi i inhibitorami JAK[f]	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi i (lub) inhibitorem JAK[g]	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

[a] Guselkumab 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni po schemacie indukcyjnym.

[b] Guselkumab 200 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po schemacie indukcyjnym.

[c] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej, podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0 oraz podskala endoskopii wynosząca 0 lub 1 bez kruchości.

[d] Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub w badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[e] p <0,001, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji.

[f] Dodatkowych 7 pacjentów w grupie placebo, 6 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 6 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) i (lub) inhibitor kinazy janusowej [JAK] we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

[h] Podskala częstości oddawania stolca wynosząca 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu wynosząca 0.

[i] Brak konieczności leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 8 tygodni przed 44. tygodniem oraz spełnienie kryteriów remisji klinicznej w 44. tygodniu.

[j] Podskala endoskopii 0 lub 1 bez kruchości.

[k] Połączenie wyleczenia histologicznego [naciek neutrofili w <5% krypt, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa] i wyleczenia endoskopowego, jak zdefiniowano powyżej.

[l] Zmniejszenie zmodyfikowanego wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym podskala krwawienia z odbytu jest mniejsza o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub podskala krwawienia z odbytu wynosi 0 lub 1.

[m] p < 0,01, skorygowana różnica w leczeniu (95% CI) na podstawie metody Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanej o czynniki stratyfikacji randomizacji

[n] Wynik cząstkowy endoskopii równy 0.

[o] Zmęczenie oceniano za pomocą krótkiego formularza PROMIS-Fatigue 7a. Odpowiedź dotycząca zmęczenia została zdefiniowana jako poprawa o ≥7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej indukcji, która jest uważana za znaczącą klinicznie.

[p] Całkowity wynik kwestionariusza choroby zapalnej jelit ≥170.

[q] Pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną po 12 tygodniach od dożylnego podania guselkumabu w badaniu indukcyjnym QUASAR lub badaniu QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej.

[r] Dodatkowych 3 pacjentów w grupie placebo, 3 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg i 3 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg było wcześniej narażonych na działanie leków biologicznych lub inhibitorów JAK, bez niepowodzenia.

W badaniach QUASAR IS i QUASAR MS skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu wykazano niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała i wcześniejszego leczenia terapią biologiczną lub inhibitorem JAK.

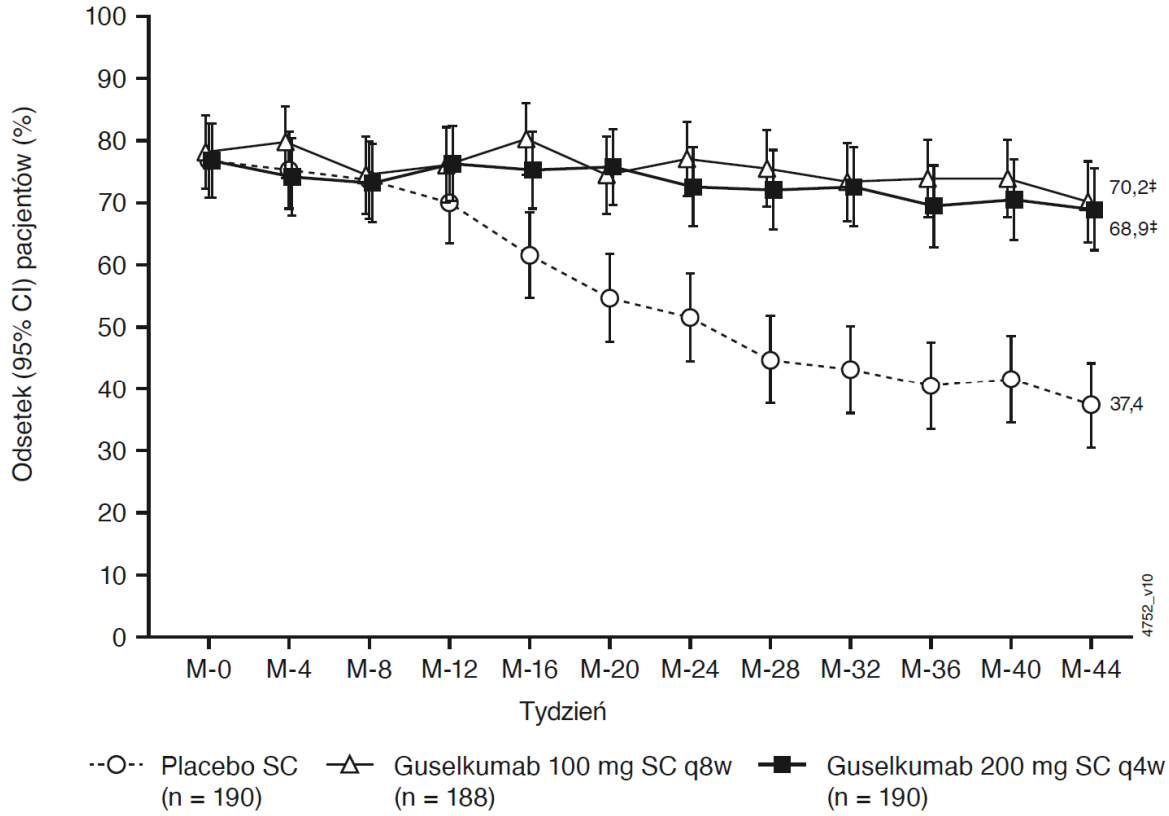
W badaniu QUASAR MS pacjenci z wysokim obciążeniem stanem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z dawką 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Klinicznie istotne różnice liczbowe wynoszące >15% zaobserwowano między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP >3 mg/l po zakończeniu dawkowania indukcyjnego dla następujących punktów końcowych w 44. tygodniu: remisja kliniczna (48% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), utrzymanie remisji klinicznej (88% 200 mg co 4 tygodnie vs. 50% 100 mg co 8 tygodni), remisja kliniczna bez kortykosteroidów (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 30% 100 mg co 8 tygodni), gojenie endoskopowe (52% 200 mg co 4 tygodnie vs. 35% 100 mg co 8 tygodni) i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej (46% 200 mg co 4 tygodnie vs. 29% 100 mg co 8 tygodni).

Do badania QUASAR MS włączono 31 pacjentów z wyjściowym indukcyjnym mMS wynoszącym 4, w tym ES wynoszącym 2 lub 3 i RBS ≥1, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną 12 tygodni po dożylnym podaniu guselkumabu w badaniu QUASAR IS lub QUASAR poszukiwania dawki indukcyjnej. U tych pacjentów skuteczność guselkumabu w porównaniu z placebo mierzona remisją kliniczną, odpowiedzią kliniczną i gojeniem endoskopowym w 44. tygodniu była zgodna z całkowitą populacją.

Objawowa remisja w czasie

W badaniu QUASAR MS remisja objawowa, zdefiniowana jako podskala częstości oddawania stolca, równa 0 lub 1 i niezwiększona w stosunku do wartości wyjściowej indukcji oraz podskala krwawienia z odbytu równa 0 utrzymywały się do 44. tygodnia w obu grupach leczonych guselkumabem, podczas gdy w grupie placebo obserwowano spadek (wykres 1):

Wykres 1: Odsetek pacjentów z remisją objawową w 44. tygodniu badania QUASAR MS



Pacjenci z odpowiedzią w 24. tygodniu przedłużonej terapii guselkumabem
Pacjenci leczeni guselkumabem, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu indukcji, otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie w 12., 16. i 20. tygodniu. W badaniu QUASAR IS 66/120 (55%) pacjentów leczonych guselkumabem, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna w 12. tygodniu indukcji, osiągnęło odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu. Pacjenci z odpowiedzią na guselkumab w 24. tygodniu zostali włączeni do badania QUASAR MS i otrzymywali guselkumab w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie. W 44. tygodniu badania QUASAR MS 83/123 (67%) tych pacjentów utrzymało odpowiedź kliniczną, a 37/123 (30%) osiągnęło remisję kliniczną.

Odzyskanie skuteczności po utracie odpowiedzi na guselkumab
Dziewiętnastu pacjentów otrzymujących guselkumab w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni, u których wystąpiła pierwsza utrata odpowiedzi (10%) między 8. a 32. tygodniem badania QUASAR MS, otrzymało zaślepione dawkowanie guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie, i 11 z tych pacjentów (58%) osiągnęło odpowiedź objawową, a 5 pacjentów (26%) osiągnęło remisję objawową po 12 tygodniach.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną zdefiniowano jako wynik histologiczny Geboesa ≤2 B.0 (brak neutrofili w błonie śluzowej [zarówno blaszce właściwej, jak i nabłonku], brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny, zgodnie z systemem klasyfikacji Geboesa). W badaniu QUASAR IS remisję histologiczną w 12. tygodniu uzyskano u 40% pacjentów leczonych guselkumabem i u 19% pacjentów w grupie placebo. W badaniu QUASAR MS remisję histologiczną w 44. tygodniu uzyskano u 59% i 61% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni i guselkumabem w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie oraz u 27% pacjentów w grupie placebo.

Normalizację endoskopowego wyglądu błony śluzowej zdefiniowano jako ES równe 0. W badaniu QUASAR IS normalizację endoskopową w 12. tygodniu osiągnęło 15% pacjentów leczonych guselkumabem i 5% pacjentów w grupie placebo.

Złożone wyniki histologiczno-endoskopowe błony śluzowej
Łączna remisja objawowa, normalizacja endoskopowa, remisja histologiczna i kalprotektyna w kale ≤ 250 mg/kg w 44. tygodniu zostały osiągnięte przez większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 22% i 28% vs. 9%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W 12. tygodniu badania QUASAR IS pacjenci otrzymujący guselkumab wykazywali większą i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo w zakresie nieswoistego zapalenia jelit (IBD) - specyficznej jakości życia ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ oraz wyników we wszystkich domenach IBDQ (objawy jelitowe, w tym ból brzucha i parcie na stolec, funkcjonowanie ogólnoustrojowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne). Poprawa ta utrzymywała się u pacjentów leczonych guselkumabem w badaniu QUASAR MS do 44. tygodnia.

Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
W 12. tygodniu badania QUASAR IS mniejszy odsetek pacjentów w grupie guselkumabu w porównaniu z grupą placebo miał hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO
W badaniu ASTRO pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących guselkumab w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni; lub 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie 200 mg guselkumabu podskórnie co 4 tygodnie; lub placebo.

Oceniono łącznie 418 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 40 lat (zakres od 18 do 80 lat); 38,8% stanowiły kobiety; 64,6% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 28,9% jako osoby rasy żółtej, a 3,1% jako osoby rasy czarnej.

Zarejestrowani pacjenci mogli stosować stabilne dawki doustnych aminosalicylanów, immunomodulatorów (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) doustnych kortykosteroidów (do 20 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika). W momencie rozpoczęcia badania 77,3% pacjentów otrzymywało aminosalicylany, 20,1% pacjentów otrzymywało immunomodulatory, a 32,8% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Nie zezwalano na jednoczesne stosowanie terapii biologicznych, inhibitorów JAK lub S1PRM. W sumie u 40,2% pacjentów odnotowano wcześniej niepowodzenie zastosowania co najmniej jednej terapii biologicznej, inhibitora JAK i (lub) S1PRM, u 58,1% nie stosowano wcześniej terapii biologicznych, inhibitorów JAK i S1PRM, a u 1,7% pacjentów stosowano wcześniej terapie biologiczne, inhibitory JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano niepowodzenia leczenia.

W badaniu ASTRO głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 12. tygodniu, zgodnie z definicją mMS. Drugorzędowe punkty końcowe w 12. tygodniu obejmowały remisję objawową, wyleczenie endoskopowe, odpowiedź kliniczną i histologiczne-endoskopowe wyleczenie błony śluzowej (patrz tabela 5). Drugorzędowe punkty końcowe w 24. tygodniu obejmowały remisję kliniczną i wyleczenie endoskopowe (patrz tabela 6).

Tabela 5: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 12. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 400 mg Indukcja podskórna[a] %	Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[b]
Remisja kliniczna[c]			
Całkowita populacja	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisja objawowa[d]			
Całkowita populacja	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Gojenie endoskopowe[h]			
Całkowita populacja	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Odpowiedź kliniczna[i]			
Całkowita populacja	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Histologiczne endoskopowe gojenie błony śluzowej[j]			
Całkowita populacja	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub)S1PRM[g]	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowane zmienne stratyfikacyjne to wcześniejsze leczenie biologiczne, inhibitor JAK i(lub) niepowodzenie S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[c] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej po indukcji oraz podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0

[e] $p < 0,001$

[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo i 3 pacjentów w grupie guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitorów JAK i (lub) S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

[i] Spadek zmodyfikowanego wyniku Mayo o ≥ 30% i ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[j] Wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 bez kruchości i wynik w skali Geboes ≤ 3,1 (wskazujący na naciek neutrofilowy w < 5% krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej)

Tabela 6: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w 24. tygodniu w badaniu ASTRO

Punkt końcowy	Placebo %	Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 100 mg co 8 tygodni Wstrzyknięcie podskórne[a] %	Guselkumab 400 mg SC indukcja→ 200 mg co 4 tygodnie Wstrzyknięcie podskórne[b] %	Różnica w leczeniu w porównaniu z placebo (95% CI)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisja kliniczna[d]					
Całkowita populacja	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26 (17%, 35%)[e]	27 (18%, 36%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37 (24%, 50%)	31 (18%, 44%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10 (-1%, 21%)	21 (9%, 34%)
Gojenie endoskopowe[h]					
Całkowita populacja	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28 (18%, 38%)[e]	33 (23%, 42%)[e]
Nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i S1PRM[f]	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37 (23%, 51%)	34 (21%, 48%)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, inhibitorami JAK i (lub) S1PRM[g]	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13 (1%, 25%)	30 (17%, 44%)

[a] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 8 tygodni

[b] Guselkumab 400 mg indukcja podskórna w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie w terapii podtrzymującej co 4 tygodnie

[c] Skorygowana różnica w leczeniu i przedziały ufności zostały oparte na wspólnej różnicy ryzyka przy użyciu wag warstw Mantela-Haenszela i estymatora wariancji Sato. Zastosowano następujące zmienne stratyfikacyjne: wcześniejsza nieskuteczność leczenia biologicznego,) inhibitorami JAK i (lub) S1PRM (tak lub nie) oraz wynik endoskopii Mayo w punkcie początkowym (umiarkowany [2] lub ciężki [3]).

[d] Podpunkt częstości wypróżnień wynoszący 0 lub 1 i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, podpunkt krwawienia z odbytu wynoszący 0 oraz podpunkt endoskopi wynoszący 0 lub 1 bez kruchości

[e] $p < 0,001$

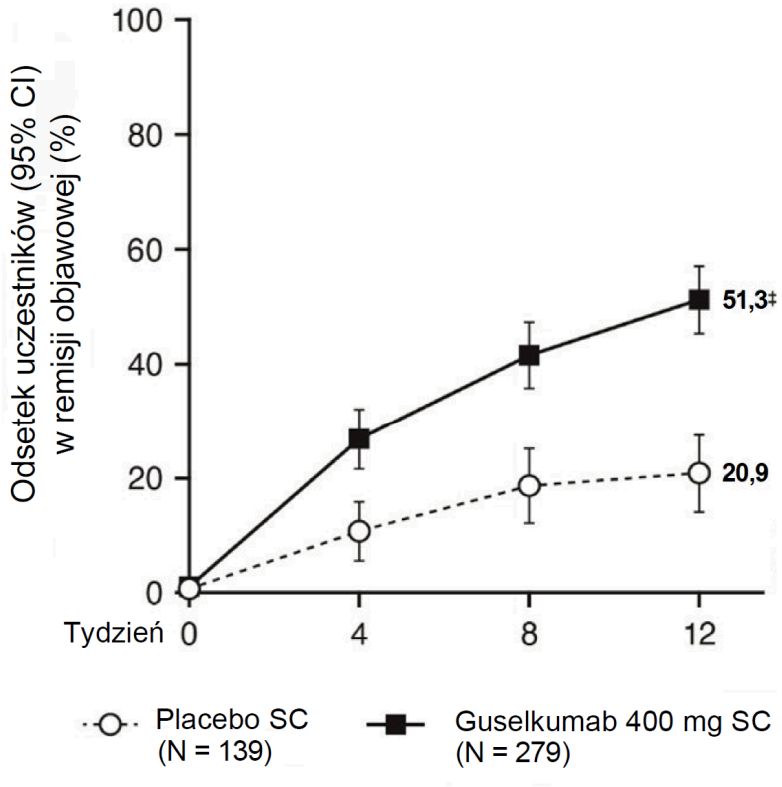
[f] Dodatkowych 4 pacjentów w grupie placebo, 1 pacjent w grupie otrzymującej 100 mg guselkumabu i 2 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg guselkumabu było wcześniej narażonych na działanie leku biologicznego, inhibitora JAK lub S1PRM, ale nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia.

[g] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii biologicznej (antagoniści TNF, wedolizumab), inhibitora JAK i (lub)S1PRM w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[h] Wynik endoskopii 0 lub 1 bez kruchości

Remisja objawowa w czasie
W badaniu ASTRO remisja objawowa, definiowana jako wynik cząstkowy dla częstości wypróżnień, wynoszący 0 lub 1, i nie zwiększony w stosunku do wartości wyjściowej, oraz wynik cząstkowy dla krwawienia z odbytu, wynoszący 0, obserwowany do 12. tygodnia, większy odsetek pacjentów w grupach leczonych guselkumabem osiągnął remisję objawową w porównaniu z grupą placebo (wykres 2):

Wykres 2: Odsetek pacjentów w remisji objawowej do 12. tygodnia w badaniu ASTRO



‡p<0,001

Podskale dotyczące krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień
Już w 2. tygodniu leczenia u pacjentów otrzymujących guselkumab w porównaniu z placebo zaobserwowano spadek wartości podskal dotyczących krwawienia z odbytu i częstości wypróżnień.

Ocena histologiczna i endoskopowa
Remisję histologiczną w 12. tygodniu osiągnęło 44% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z 20% pacjentów otrzymujących placebo.

Normalizację endoskopową w 24. tygodniu osiągnięto u 21% i 26% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podawanym podskórnie w 16. tygodniu, a następnie co 8 tygodni, lub guselkumabem w dawce 200 mg podawanym podskórnie w 12. tygodniu i co 4 tygodnie, w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo.

Ból brzucha i nagła potrzeba wypróżnienia
W 12. tygodniu większy odsetek pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w porównaniu z placebo nie odczuwał bólu brzucha (56% vs 31%) ani nagłej potrzeby wypróżnienia (49% vs 24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem
Jakość życia związana ze zdrowiem w odniesieniu do konkretnej choroby została oceniona za pomocą kwestionariusza IBDQ. Większy odsetek pacjentów w połączonej grupie otrzymującej 400 mg guselkumabu podskórnie (61%) osiągnął remisję według kwestionariusza IBDQ w 12. tygodniu w porównaniu z grupą placebo (34%).

Choroba Crohna
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu oceniano w trzech badaniach klinicznych 3. fazy u dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na doustne kortykosteroidy, konwencjonalne immunomodulatory (AZA, 6-MP, MTX) i (lub) terapię lekami biologicznymi (antagonista TNF lub wedolizumab): dwa identycznie zaprojektowane 48-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo i aktywną (ustekinumab), równoległe badania grupowe (GALAXI 2 i GALAXI 3) oraz jedno 24-tygodniowe wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe badanie grupowe (GRAVITI). Wszystkie trzy badania miały schemat badania typu „treat-through": pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej guselkumab (lub ustekinumab w przypadku badań GALAXI 2 i GALAXI 3) zachowali ten przydział leczenia przez cały czas trwania badania.

GALAXI 2 i GALAXI 3
W badaniach fazy 3. GALAXI 2 i GALAXI 3 chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowano jako wynik w skali aktywności choroby Crohna (Crohn's Disease Activity Index [CDAI]) wynoszący ≥ 220 i ≤450 oraz prosty wynik endoskopowy dla CD (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) wynoszący ≥6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego). Dodatkowe kryteria dla badania GALAXI 2/3 obejmowały średnią dobową częstość oddawania stolca (SF) >3 lub średni dobowy wynik bólu brzucha (AP) >1.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:2:2:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg podawanego podskórnie co 4 tygodnie; lub guselkumabu w dawce 200 mg podawanego dożylnie w tygodniach 0, 4 i 8, a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub ustekinumabu w dawce około 6 mg/kg mc. podawanego dożylnie w tygodniu 0., a następnie ustekinumabu w dawce podtrzymującej 90 mg podawanego podskórnie co 8 tygodni; lub placebo. Osoby niereagujące na placebo otrzymywały ustekinumab począwszy od 12. tygodnia.

W badaniach GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) oceniono łącznie 1021 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 34 lata (w zakresie od 18 do 83 lat), 57,6% stanowili mężczyźni; 74,3% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,3% jako Azjatów i 1,5% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GALAXI 2 u 52,8% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1. wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 7,5% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,9% nie otrzymywało leków biologicznych, a 5,3% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 37,4% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 29,9% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

W badaniu GALAXI 3 u 51,9% pacjentów nie powiodło się wcześniej leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi (50,3% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się co najmniej 1 wcześniejsze leczenie anty-TNFα, 9,6% nie tolerowało terapii lub nie powiodło się wcześniejsze leczenie wedolizumabem), 41,5% nie otrzymywało leków biologicznych, a 6,6% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 36,1% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 30,2% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 przedstawiono w tabelach 7 (tydzień 12) i 8 (tydzień 48.). Wyniki

głównych drugorzędowych punktów końcowych w 48. tygodniu w porównaniu z ustekinumabem przedstawiono w tabelach 9 i 10.

Tabela 7: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**	**Placebo %**	**Indukcja dożylna guselkumabem[a] %**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	22% (N=76)	47%[i] (N=289)	15% (N=72)	47%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	11% (N=76)	38%[i] (N=289)	14% (N=72)	36%[i] (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności				
Remisja PRO-2[f] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	21% (N=76)	43%[i] (N=289)	14% (N=72)	42%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odpowiedź na zmęczenie [g] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	29% (N=76)	45%[j] (N=289)	18% (N=72)	43%[i](N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisja endoskopowa[h] w 12. tygodniu				
Całkowita populacja	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Nieleczeni lekami biologicznymi[c]	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[d]	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

[a] Indukcja guselkumabem podawanym w dawce 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. - W tej kolumnie połączono dwie grupy leczenia guselkumabem, ponieważ pacjenci otrzymywali ten sam schemat dożylnej dawki indukcyjnej przed tygodniem 12.

[b] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[c] Dodatkowych 9 pacjentów w grupie placebo i 38 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 200 mg dożylnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[d] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF lub wedolizumab) w chorobie Crohna.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[f] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź na zmęczenie definiuje się jako poprawę o ≥7 punktów w Skróconym Formularzu Zmęczenia PROMIS 7a.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[i] p <0,001

[j] p <0,05

Tabela 8: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 48. tygodniu w badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Placebo (N=72)**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[b]**
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[c] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	12% (N=76)	45%[e] (N=143)	51%[e] (N=146)	14% (N=72)	44%[e] (N=143)	48%[e] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu[f]						
Całkowita populacja	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 dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[c] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48. i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[d] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[e] p <0001

[f] Uczestnicy, którzy spełnili kryteria niewystarczającej odpowiedzi w 12. tygodniu, zostali uznani za niereagujących w 48. tygodniu, niezależnie od ramienia leczenia.

Tabela 9: Odsetek pacjentów spełniających główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu badania GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w indukcji→ 90 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[a]	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg mc. dożylnie → 90 mg co 8 tyg. wstrzyknięcie podskórne[a]**	**Guselkumab dożylnie w indukcji→ 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem → 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41%[k] (N=143)	45%[k] (N=150)
Odpowiedź endoskopowa[e] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150
Remisja endoskopowa[f] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24%[k] (N=143)	19% (N=150)
Remisja kliniczna[g] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[h] w 48. tygodniu[l]						
Całkowita populacja	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Trwała remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisja PRO-2[j] w 48. tygodniu						
Całkowita populacja	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Indukcja guselkumabem 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[f] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

[g] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

[h] Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik CDAI <150 w tygodniu 48 i nieotrzymywanie kortykosteroidów w tygodniu 48.

[i] Trwałą remisję kliniczną definiuje się jako CDAI <150 podczas ≥ 80% wszystkich wizyt między tygodniem 12. a tygodniem 48. (co najmniej 8 z 10 wizyt), które muszą obejmować tydzień 48.

[j] Remisję PRO-2 definiuje się jako średni dzienny wynik AP na poziomie lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF na poziomie lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF od wartości wyjściowej.

[k] $p < 0.05$

[l] Odpowiedzi w 48. tygodniu oceniano niezależnie od odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu.

Tabela 10: Odsetek pacjentów osiągających punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z ustekinumabem w 48. tygodniu w zbiorczych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie → 90 mg co 8 tygodni we wstrzyknięciu podskórnym[a]	**Guselkumab w indukcji dożylnej → 100 mg co 8 tygodni wstrzyknięcie podskórne[b]**	**Indukcja dożylna guselkumabem →. 200 mg co 4 tygodnie wstrzyknięcie podskórne[c]**
Remisja kliniczna w 48. tygodniu i odpowiedź endoskopowa[d] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Odpowiedź endoskopowa[g] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisja endoskopowa[h] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisja kliniczna[i] w 48. tygodniu			
Całkowita populacja	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Nieleczeni lekami biologicznymi[e]	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[f]	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

[a] Ustekinumab 6 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, a następnie ustekinumab 90 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[b] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, 4. i 8., a następnie guselkumab 100 mg podskórnie co 8 tygodni przez okres do 48 tygodni.

[c] Guselkumab 200 mg dożylnie w tygodniu 0, tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie guselkumab 200 mg podskórnie co 4 tygodnie przez okres do 48 tygodni.

[d] Połączenie remisji klinicznej i odpowiedzi endoskopowej zgodnie z poniższą definicją.

[e] Dodatkowych 14 pacjentów w grupie ustekinumabu, 21 pacjentów w grupie guselkumabu 200 mg podskórnie co 4 tygodnie i 17 pacjentów w grupie guselkumabu 100 mg podskórnie co 8 tygodni było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[f] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię lekami biologicznymi (antagoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[g] Odpowiedź endoskopową definiuje się jako poprawę wyniku SES-CD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik SES-CD ≤2.

[h] Remisję endoskopową definiuje się jako wynik SES-CD ≤2.

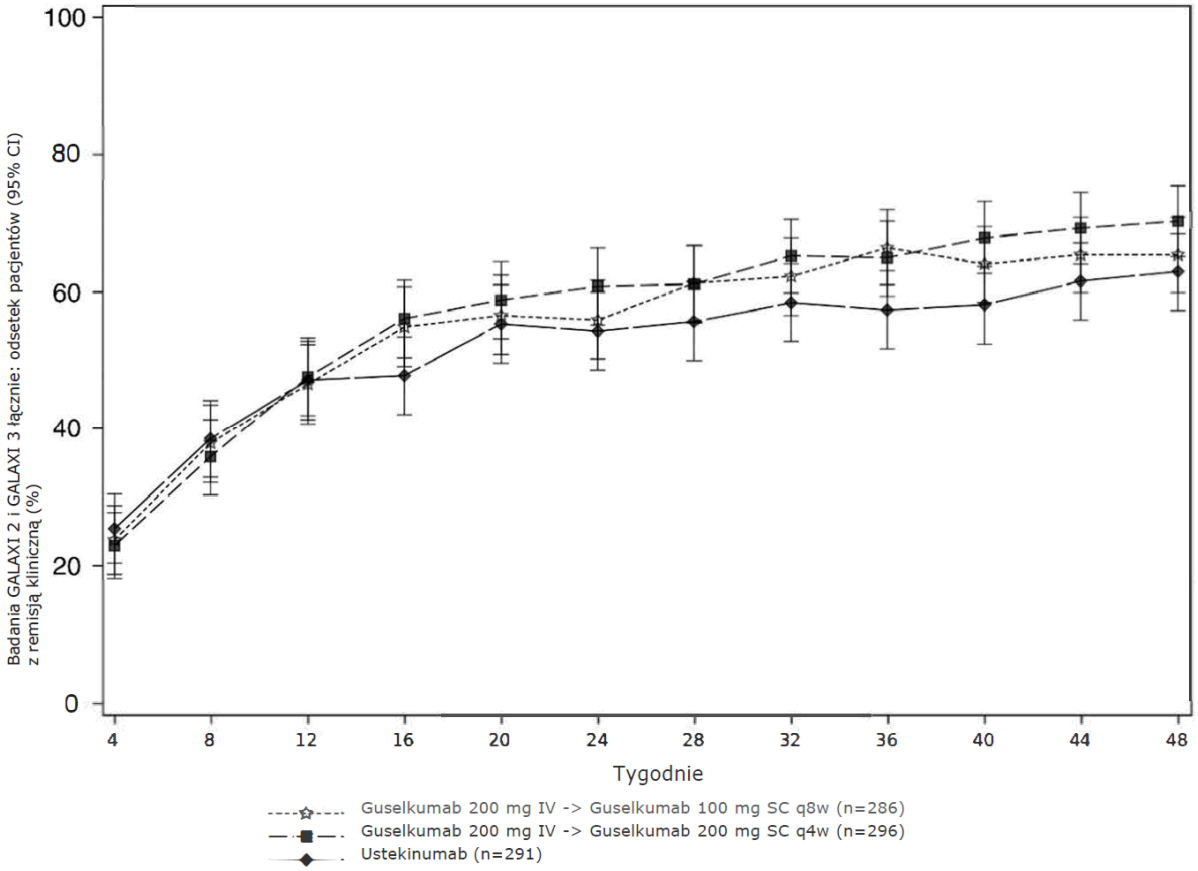
[i] Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI <150.

W badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3 wykazano skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu niezależnie od wieku, płci, rasy i masy ciała.

W zbiorczej analizie subpopulacji badania GALAXI fazy 3. pacjenci z dużym obciążeniem zapalnym po zakończeniu dawkowania indukcyjnego odnieśli dodatkowe korzyści ze stosowania guselkumabu w dawce 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu ze schematami dawkowania podtrzymującego w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni. Zaobserwowano klinicznie istotną różnicę między dwiema grupami dawek guselkumabu wśród pacjentów z poziomem CRP > 5 mg /l po zakończeniu indukcji, dla punktów końcowych remisji klinicznej w tygodniu 48 (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 54,1% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 71,0%); odpowiedź endoskopowa w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 36,5% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 50,5%); oraz remisja PRO-2 w 48. tygodniu (100 mg podskórnie co 8 tygodni: 51,8% vs. 200 mg podskórnie co 4 tygodnie: 61,7%).

Remisja kliniczna w czasie
Wyniki CDAI były rejestrowane podczas każdej wizyty pacjenta. Odsetek pacjentów w remisji klinicznej do 48. tygodnia przedstawiono na wykresie 3.

Wykres 3: Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 48. tygodniu w połączonych badaniach GALAXI 2 i GALAXI 3



Jakość życia związana ze zdrowiem
Większą poprawę w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano w 12. tygodniu w grupach leczonych guselkumabem w porównaniu z placebo w odniesieniu do specyficznej dla nieswoistego zapalenia jelit (IBD) jakości życia ocenianej na podstawie całkowitego wyniku IBDQ. W obu badaniach poprawa utrzymywała się do 48. tygodnia.

GRAVITI
W badaniu GRAVITI fazy 3. chorobę Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zdefiniowano jako wynik CDAI ≥220 i ≤450 oraz CD (SES-CD) ≥6 (lub ≥4 dla pacjentów z izolowaną chorobą jelita krętego) i średni dzienny SF ≥4 lub średni dzienny wynik AP ≥2.

W badaniu GRAVITI pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., i następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 100 mg co 8 tygodni podskórnie; lub guselkumabu w dawce indukcyjnej 400 mg podskórnie w tygodniu 0, 4. i 8., a następnie guselkumabu w dawce podtrzymującej 200 mg co 4 tygodnie podskórnie; lub placebo. Wszyscy pacjenci w grupie placebo, którzy spełniali kryteria ratunkowe, otrzymywali dawkę indukcyjną 400 mg guselkumabu podskórnie w tygodniach 16., 20. i 24., następnie 100 mg guselkumabu podskórnie co 8 tygodni.

Łącznie oceniono 347 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 36 lat (w zakresie od 18 do 83 lat), 58,5% stanowili mężczyźni, 66% zidentyfikowano jako osoby rasy białej, 21,9% jako Azjatów i 2,6% jako osoby rasy czarnej.

W badaniu GRAVITI u 46,4% pacjentów wcześniej nie powiodło się leczenie co najmniej jedną terapią lekami biologicznymi, 46,4% pacjentów nieprzyjmowało wcześniej leków biologicznych, a 7,2% pacjentów otrzymywało wcześniej leki biologiczne, bez niepowodzenia. Na początku badania 29,7% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy, a 28,5% pacjentów otrzymywało konwencjonalne immunomodulatory.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w porównaniu z placebo w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności guselkumabu w porównaniu z placebo w 12. tygodniu badania GRAVITI

	Placebo	**Guselkumab 400 mg wstrzyknięcie podskórne[a]**
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Remisja kliniczna[b] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	56%[c] (N=230
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	25% (N=56)	50% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	60% (N=108)
Odpowiedź endoskopowa[f] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	21% (N=117)	41%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	27% (N=56)	49% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	33% (N=108)
Główne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Odpowiedź kliniczna[g] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	33% (N=117)	73%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	38% (N=56)	68% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisja PRO-2[h] w 12. tygodniu		
Całkowita populacja	17% (N=117)	49%[c] (N=230)
Nieleczeni lekami biologicznymi[d]	18% (N=56)	44% (N=105)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi[e]	17% (N=53)	52% (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg podskórnie w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

[b] Remisja kliniczna: Wynik CDAI <150

[c] p<0,001

[d] Dodatkowych 8 pacjentów w grupie placebo i 17 pacjentów w grupie otrzymującej guselkumab w dawce 400 mg podskórnie było wcześniej narażonych na terapię lekami biologicznymi, ale nie zakończyła się ona niepowodzeniem.

[e] Obejmuje niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na terapię biologiczną (antagoniści TNF, wedolizumab) w chorobie Crohna.

[f] Odpowiedź endoskopowa: ≥50% poprawa wyniku SES-CD w stosunku do wartości wyjściowej.

[g] Odpowiedź kliniczna: zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik CDAI <150.

[h] Remisja PRO-2: Średni dzienny wynik AP wynoszący 1 lub poniżej 1 i średni dzienny wynik SF wynoszący 3 lub poniżej 3 oraz brak pogorszenia AP lub SF w stosunku do wartości wyjściowej.

Remisję kliniczną w 24. tygodniu uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie w porównaniu z placebo (odpowiednio, 60,9% i 58,3% w porównaniu z 21,4%, obie wartości p <0,001). Remisję kliniczną w 48. tygodniu leczenia osiągnęło odpowiednio, 60% i 66,1% pacjentów leczonych guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie w fazie indukcji, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Odpowiedź endoskopową w 48. tygodniu uzyskano odpowiednio, u 44,3% i 51,3% pacjentów leczonych indukcyjnie guselkumabem w dawce 400 mg podskórnie, a następnie guselkumabem w dawce 100 mg podskórnie co 8 tygodni lub 200 mg podskórnie co 4 tygodnie (obie wartości p <0,001 w porównaniu z placebo).

Jakość życia związana ze zdrowiem
W badaniu GRAVITI zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia specyficznej dla IBD, ocenianą za pomocą całkowitego wyniku IBDQ w 12. i 24. tygodniu w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań guselkumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, średnie (± SD) maksymalne stężenie guselkumabu w osoczu (C_{max}) 8,09 ± 3,68 µg/ml wystąpiło po około 5,5 dniach. Bezwzględną biodostępność guselkumabu po wstrzyknięciu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg u zdrowych ochotników oszacowano na około 49%.

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni, stężenia stacjonarne guselkumabu w osoczu występowały do tygodnia 20. Średnie (± SD) minimalne stężenia guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym w dwóch badaniach fazy 3. u pacjentów z łuszczycą plackowatą wynosiły 1,15 ± 0,73 µg/ml i 1,23 ± 0,84 µg/ml.
Farmakokinetyka guselkumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów była podobna do tej u pacjentów z łuszczycą. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu w tygodniach 0., 4., a następnie co 8 tygodni, średnie stężenie guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym również wynosiło około 1,2 µg/ml. Po podskórnym podaniu 100 mg guselkumabu co 4 tygodnie, średnie stężenie guselkumabu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 3,8 µg/ml.

Właściwości farmakokinetyczne guselkumabu były podobne u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Po podaniu zalecanej dożylnej dawki indukcyjnej guselkumabu 200 mg w tygodniach 0., 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w tygodniu 8. wynosiło 68,27 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 70,5 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna.

Po podaniu zalecanej podskórnej dawki indukcyjnej 400 mg guselkumabu w tygodniach 0, 4. i 8., średnie maksymalne stężenie guselkumabu w surowicy w 8. tygodniu oszacowano na 28,8 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a u pacjentów z chorobą Crohna na 27,7 µg/ml. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po zalecanym schemacie dawki indukcyjnej była podobna jak po indukcji podskórnej i dożylnej.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,4 µg/ml i 10,7 µg/ml.

Po podskórnym leczeniu podtrzymującym guselkumabu w dawce 100 mg co 8 tygodni lub guselkumabu w dawce 200 mg co 4 tygodnie u pacjentów z chorobą Crohna średnie stężenia minimalne guselkumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio, około 1,2 µg/ml i 10,1 µg/ml.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (Vz) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym ochotnikom wynosiła w badaniach około 7 do 10 l.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny guselkumabu nie został poznany. Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG oczekuje się, że guselkumab jest rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy, za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Wydalanie

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku zdrowym osobom wynosił w badaniach od 0,288 do 0,479 l/dobę. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) guselkumabu wynosił w badaniach około 17 dni u zdrowych osób, około 15 do 18 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą i około 17 dni u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że jednoczesne stosowanie NLPZ, AZA, 6-MP, kortykosteroidów doustnych i csDMARD, takich jak MTX, nie wpływa na klirens guselkumabu.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na guselkumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą plackowatą, po podaniu pojedynczej dawki podskórnej, wynoszącej od 10 mg do 300 mg. Stężenia guselkumabu w surowicy były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki po podaniu dożylnym u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki guselkumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.
Spośród 1384 pacjentów z łuszczycą plackowatą, otrzymujących guselkumab w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do analizy farmakokinetyki populacyjnej, 70 pacjentów miało 65 lat lub więcej, w tym 4 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 746 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów narażonych na guselkumab w fazie 3. badań klinicznych, łącznie 38 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a żaden z nich nie był w wieku 75 lat lub starszy. Spośród 859 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 2./3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, 52 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 9 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Spośród 1009 pacjentów z chorobą Crohna poddanych działaniu guselkumabu w badaniach klinicznych fazy 3. i włączonych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, łącznie 39 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 5 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna nie wykazały widocznych zmian w klirensie CL/F u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku <65 lat, co sugeruje brak potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań, by ocenić wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę guselkumabu. Przypuszcza się, że eliminacja guselkumabu - przeciwciała monoklonalnego IgG, przez nerki będzie mała i mało znacząca; podobnie, nie oczekuje się, by zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens guselkumabu, jako że przeciwciała monoklonalne IgG są głównie wydalane w wewnątrzkomórkowych procesach katabolicznych. W oparciu

o populacyjne analizy farmakokinetyczne, klirens kreatyniny lub czynność wątroby nie miały znaczącego wpływu na klirens guselkumabu.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji guselkumabu zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała, jednak obserwowane dane z badań klinicznych wskazują, że dostosowanie dawki do masy ciała nie jest uzasadnione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu wielokrotnie podawanych dawek, przeprowadzone na makakach c*ynomolgus* wykazały, że guselkumab był dobrze tolerowany po dożylnych i podskórnych drogach podania. Po podawaniu podskórnym dawki 50 mg/kg mc. tym małpom co tydzień, wartości ekspozycji (AUC) były co najmniej 23-razy większe niż maksymalna ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 200 mg dożylnie. Ponadto, nie stwierdzono niepożądanej immunotoksyczności ani wpływu na bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, podczas przeprowadzania badań toksyczności wielokrotnie podawanych dawek ani w badaniach ukierunkowanych na bezpieczeństwo, w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u makaków *cynomolgus*.

Nie stwierdzono zmian przednowotworowych w badaniach histopatologicznych u zwierząt podczas 24-tygodniowej ekspozycji, ani w dalszym okresie 12 tygodni, gdy substancja czynna była wykrywana w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

Nie wykryto guselkumabu w mleku makaków *cynomolgus* w 28 dniu po porodzie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian dwuwodny
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6. Produkt leczniczy Tremfya należy rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml. Produktu leczniczego Tremfya nie należy podawać jednocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Rozcieńczony roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 25°C przez maksymalnie 10 godzin. Czas przechowywania w temperaturze pokojowej rozpoczyna się po przygotowaniu rozcieńczonego roztworu. Infuzję należy zakończyć w ciągu 10 godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym.

Nie zamrażać.

Niewykorzystaną część roztworu do infuzji należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka
Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

200 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej korkiem z gumy butylowej, aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem.

Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Tremfya w postaci roztworu do infuzji dożylnej musi zostać rozcieńczony, przygotowany i podany przez pracownika należącego do fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed podaniem produktu leczniczego Tremfya należy sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Produkt leczniczy Tremfya jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego roztworem, który może zawierać małe półprzezroczyste cząstki. Nie stosować, jeśli płyn zawiera duże cząstki, jest odbarwiony lub mętny.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania i podawania
Produkt leczniczy Tremfya należy dodać do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml, zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, w następujący sposób:

1. Pobrać, a następnie usunąć 20 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z 250 ml worka infuzyjnego, co odpowiada objętości produktu leczniczego Tremfya, która ma zostać dodana.
2. Pobrać 20 ml produktu leczniczego Tremfya z fiolki i dodać go do 250 ml worka infuzyjnego z 0,9% chlorkiem sodu do wstrzykiwań, aby uzyskać końcowe stężenie 0,8 mg/ml. Delikatnie wymieszać rozcieńczony roztwór. Wyrzucić fiolkę z pozostałym roztworem.
3. Przed infuzją sprawdzić wzrokowo rozcieńczony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę.
4. Używać wyłącznie zestawu do infuzji z wbudowanym, sterylnym, niepirogennym filtrem o niskim poziomie wiązania białek (wielkość porów 0,2 mikrometra).
5. Nie podawać produktu leczniczego Tremfya jednocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi produktami leczniczymi.
6. Niewykorzystany produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017
Data przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za biologiczną substancję czynną

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlandia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANNEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab
Dla dzieci w wieku 6 lat i starszych o masie ciała poniżej 40 kg

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg guselkumabu w 0,45 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz (VarioJect)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA DO STOSOWANIA U DZIECI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremfya 45 mg/0,45 ml do wstrzykiwań
guselkumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,45 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 2 ampułko-strzykawki (2 opakowania po 1 sztuce).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/004 (2 opakowania, każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE BEZPOŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka
Składnik opakowania zbiorczego. Nie wydaje się oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremfya 100 mg
do wstrzykiwań
guselkumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

Przed użyciem należy przeczytać całą instrukcję podawania leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 2 wstrzykiwacze (2 opakowania po 1 sztuce).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/003 (2 opakowania, każde zawierające 1 wstrzykiwacz)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE BEZPOŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz
Składnik opakowania zbiorczego. Nie wydaje się oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

Przed użyciem należy przeczytać całą instrukcję podawania leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremfya 100 mg
do wstrzykiwań
guselkumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 2 wstrzykiwacze (2 opakowania po 1 sztuce)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/011 (2 opakowania, każde zawierające 1 wstrzykiwacz)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE BEZPOŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz
Składnik opakowania zbiorczego. Nie wydaje się oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremfya 100 mg
do wstrzykiwań
guselkumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 2 ampułko-strzykawki (2 opakowania po 1 sztuce).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/007 (2 opakowania, każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE BEZPOŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka
Składnik opakowania zbiorczego. Nie wydaje się oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremfya 200 mg
do wstrzykiwań
guselkumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
PushPen
1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
PushPen
Opakowanie zbiorcze: 2 wstrzykiwacze (2 opakowania po 1 sztuce).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/009 (2 opakowania, każde zawierające 1 wstrzykiwacz)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE BEZPOŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
PushPen
1 wstrzykiwacz
Składnik opakowania zbiorczego. Nie wydaje się oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tremfya 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremfya 200 mg
do wstrzykiwań
guselkumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
guselkumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 200 mg guselkumabu w 20 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu edetynian dwuwodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, metionina, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
200 mg/20 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie iv. po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tremfya 200 mg jałowy koncentrat
guselkumab

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie *iv*. po rozcieńczeniu.
Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

200 mg/20 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremfya 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta. Niniejsza ulotka została napisana z myślą o osobie przyjmującej lek. Jeśli rodzic lub opiekun będzie podawał lek Tremfya dziecku, należy uważnie przeczytać niniejsze informacje.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya
3. Jak stosować lek Tremfya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremfya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje

Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest rodzajem białka zwanym przeciwciałem monoklonalnym.

Lek ten działa poprzez blokowanie czynności białka zwanego interleukiną 23 (IL-23), które występuje w zwiększonej ilości u osób z łuszczycą.

Łuszczyca plackowata u dzieci
Lek Tremfya jest stosowany u dzieci w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, która jest stanem zapalnym skóry.

Lek Tremfya może poprawić stan skóry i zmniejszyć objawy, takie jak złuszczanie i zaczerwienienie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya

Kiedy nie stosować leku Tremfya:
- jeśli pacjent ma uczulenie na guselkumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tremfya.
- jeśli pacjent ma czynne zakażenie, w tym czynną gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia zakażenia
- jeśli pacjent ma nieustępujące lub nawracające zakażenie
- jeśli pacjent ma gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę

- jeśli pacjent myśli, że ma zakażenie lub ma objawy zakażenia (patrz poniżej: „Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne”)
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma zaplanowane szczepienie w czasie terapii lekiem Tremfya. Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya dzieci należy zaszczepić odpowiednimi dla ich wieku szczepionkami.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Tremfya.

Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne
Lek Tremfya może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya należy zwracać uwagę na objawy tych stanów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia mogą obejmować: gorączkę lub objawy grypopodobne, bóle mięśni, kaszel, duszność, pieczenie podczas oddawania moczu lub oddawanie moczu częściej niż zwykle, krew w plwocinie, utratę masy ciała, biegunkę lub ból brzucha, ciepłą, zaczerwienioną skórę, bolesność skóry lub zmiany na skórze, które wyglądają inaczej niż zmiany łuszczycowe.

Podczas stosowania leku Tremfya stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy lub pokrzywka (patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4).

Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i **natychmiast** zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiekolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie.

Dzieci
Lek Tremfya nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Tremfya a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:
- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Tremfya nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek zawierających żywe drobnoustroje).

Ciąża i karmienie piersią
- Nie należy stosować leku Tremfya w ciąży, gdyż nie są znane skutki stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Tremfya oraz przez co najmniej 12 tygodni po ostatnim zastosowaniu leku Tremfya. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka będzie karmić piersią czy stosować lek Tremfya.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek Tremfya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Tremfya zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 0,3 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Tremfya

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką dawkę leku Tremfya stosować i jak długo
Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent ma stosować lek Tremfya.

Łuszczyca plackowata u dzieci w wieku od 6 lat
Dzieci o masie ciała poniżej 40 kg:
- Zalecana dawka leku Tremfya dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg zależy od ich masy ciała. Lekarz poinformuje o właściwej dawce.
- Do podania dawki leku podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) stosuje się wstrzykiwacz zawierający 45 mg/0,45 ml leku Tremfya. Lek może podać lekarz lub pielęgniarka.
- Po podaniu pierwszej dawki kolejną dawkę podaje się po 4 tygodniach, a następnie co 8 tygodni.

Dzieci o masie ciała 40 kg i większej:
- Dla dzieci o masie ciała 40 kg i większej dostępna jest ampułko-strzykawka zawierająca 100 mg leku.

Na początku lekarz lub pielęgniarka poda lek Tremfya. Lekarz może zdecydować, że opiekun może podawać lek Tremfya po odbyciu odpowiedniego szkolenia przeprowadzonego przez lekarza w jaki sposób wstrzykiwać lek Tremfya. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących wstrzykiwania leku należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Tremfya, należy uważnie przeczytać „Instrukcję podawania leku Tremfya" dołączoną do opakowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tremfya
Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Tremfya
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tremfya
Nie przerywać stosowania leku Tremfya bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i natychmiast poinformować o tym lekarza lub zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Możliwe ciężkie reakcje alergiczne (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób) – objawami mogą być:
- utrudnione oddychanie lub przełykanie
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła

- silny świąd skóry z czerwoną wysypką lub guzkami
- oszołomienie, niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy.

Inne działania niepożądane
Poniższe objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaostrzy się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia układu oddechowego

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- ból głowy
- ból stawów
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- wysypka
- zaczerwienienie, podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych neutrofilami
- zakażenia wirusem opryszczki pospolitej
- zakażenie grzybicze skóry, np. między palcami stóp (stopa atlety)
- zapalenie żołądka i jelit
- pokrzywka

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
- reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremfya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza oraz pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Nie stosować tego leku, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki. Przed użyciem wyjąć opakowanie z lodówki i, nie wyjmując wstrzykiwacza z opakowania, pozostawić je w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem.

Lek Tremfya przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremfya
- Substancją czynną leku jest guselkumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg guselkumabu w 0,45 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz Punkt 2 „Lek Tremfya zawiera polisorbat 80").

Jak wygląda lek Tremfya i co zawiera opakowanie
Lek Tremfya jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz.

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

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

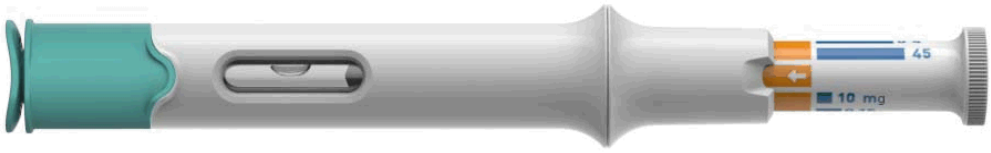
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Instrukcja stosowania
Tremfya 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnianym
Do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg

URZĄDZENIE JEDNORAZOWEGO UŻYCIA

Niniejsza instrukcja stosowania zawiera informacje dotyczące wykonywania wstrzyknięć leku Tremfya.



Należy zapoznać się z dawką.

Ważne informacje, które należy poznać przed wstrzyknięciem leku Tremfya

Lek Tremfya jest dostępny w postaci fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza do jednorazowego użycia, który umożliwia ręczne ustawienie określonej, przepisanej dawki.
W razie wątpliwości co do prawidłowej dawki przed wstrzyknięciem należy skontaktować się z lekarzem przepisującym lek.

Jeśli lekarz zdecyduje, że opiekun będzie mógł samodzielnie dokonywać wstrzyknięć leku Tremfya, przed przystąpieniem do wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą wstrzykiwacza zostanie on przeszkolony **odnośnie prawidłowego sposobu przygotowania i wykonywania wstrzyknięcia leku Tremfya.** Jeśli opiekun nie został przeszkolony lub ma jakiekolwiek pytania, należy skontaktować się z lekarzem.

Należy zapoznać się z poniższą instrukcją przed każdym użyciem wstrzykiwacza z lekiem Tremfya. Należy mieć na uwadze, że instrukcja może zawierać nowe informacje. Niniejsza instrukcja nie zastąpi rozmowy z lekarzem na temat stanu chorobowego lub sposobu leczenia pacjenta.
Przed rozpoczęciem wstrzykiwania należy również uważnie przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania i omówić wszelkie pytania z lekarzem lub pielęgniarką.

Każdy wstrzykiwacz można użyć tylko raz. Zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić po podaniu jednej dawki, nawet jeśli pozostał w nim lek.
Nie należy ponownie używać wstrzykiwacza.

Informacje dotyczące przechowywania
Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.
Nie zamrażać wstrzykiwacza.
Nie wstrząsać wstrzykiwacza.
Przechowywać wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i uszkodzeniami fizycznymi.
Przechowywać wstrzykiwacz Tremfya i wszystkie leki w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Jeśli potrzebna jest pomoc
W razie jakichkolwiek pytań należy skontaktować się z lekarzem. Aby uzyskać dodatkową pomoc, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania, w której znajdują się dane kontaktowe lokalnego przedstawiciela.

Będą potrzebne następujące materiały:

- **1 wstrzykiwacz**

Nie zawarte w opakowaniu wstrzykiwacza:

- **Wacik nasączony alkoholem**
- **Wacik lub gazik**
- **Bandaż samoprzylepny**
- **Pojemnik na ostre przedmioty**

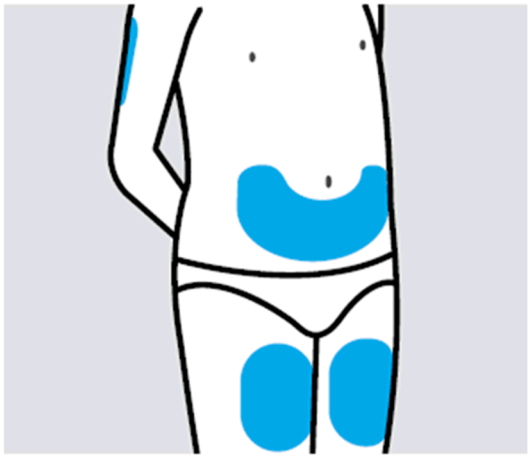


1. Przygotowanie



Należy pozwolić lekowi Tremfya osiągnąć temperaturę pokojową i sprawdzić opakowanie
Wyjąć opakowanie z lodówki i pozostawić je na płaskiej powierzchni w temperaturze pokojowej na około **30 minut** przed użyciem.
Nie ogrzewać w żaden inny sposób wstrzykiwacza.
Sprawdzić datę ważności („EXP”) na opakowaniu.
Nie należy używać wstrzykiwacza, jeśli upłynęła data ważności lub jeśli opakowanie jest uszkodzone. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania nowego wstrzykiwacza.

2. Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Tremfya



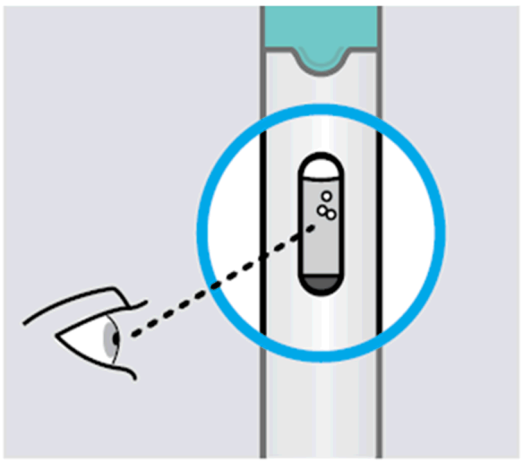
Wybrać miejsce wstrzyknięcia

Wybrać miejsce wstrzyknięcia spośród następujących obszarów:
- Przednia część ud
- Dolna część brzucha (podbrzusze), omijając obszar 5 cm wokół pępka
- Tył ramion

Nie należy wykonywać wstrzyknięcia w skórę, która jest wrażliwa, posiniaczona, zaczerwieniona, łuszcząca się, twarda, zgrubiała, pokryta bliznami lub zajęta łuszczycą.



Umyć ręce i
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia
Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
Miejsce na skórze wybrane do wstrzyknięcia należy przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na powietrzu.
Nie dotykać, nie suszyć ani nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia po jego oczyszczeniu.



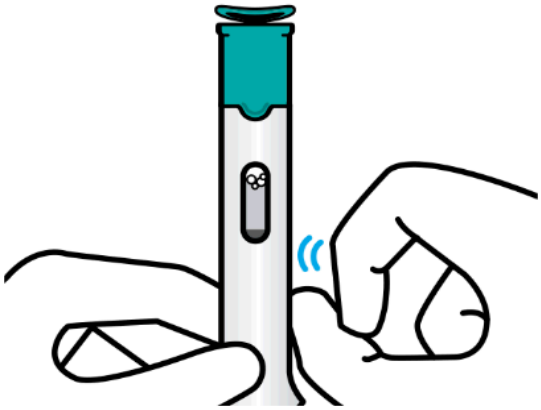
Sprawdzić płyn w okienku kontrolnym
Wyjąć wstrzykiwacz z opakowania.
Sprawdzić płyn przez okienko kontrolne. Płyn powinien być klarowny i bezbarwny lub lekko żółty i może zawierać drobne, białe lub przezroczyste cząstki.
Można również zauważyć pęcherzyki powietrza.
Jest to normalne zjawisko.
Nie należy wykonywać wstrzyknięcia, jeśli płyn jest:

- mętny lub
- odbarwiony lub
- zawiera duże cząstki

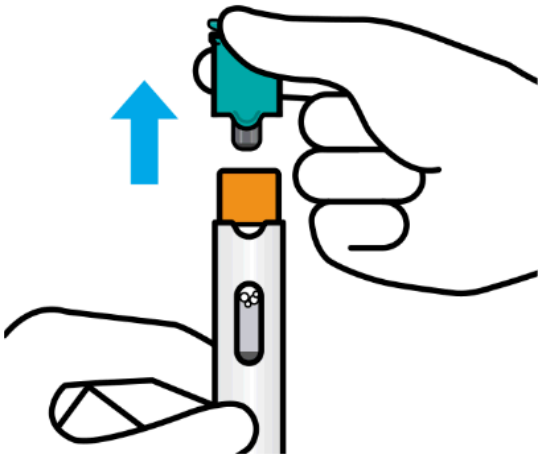
Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania nowego wstrzykiwacza.

3. Usunąć pęcherzyki powietrza

Podczas wykonywania tej czynności trzymać wstrzykiwacz skierowany do góry



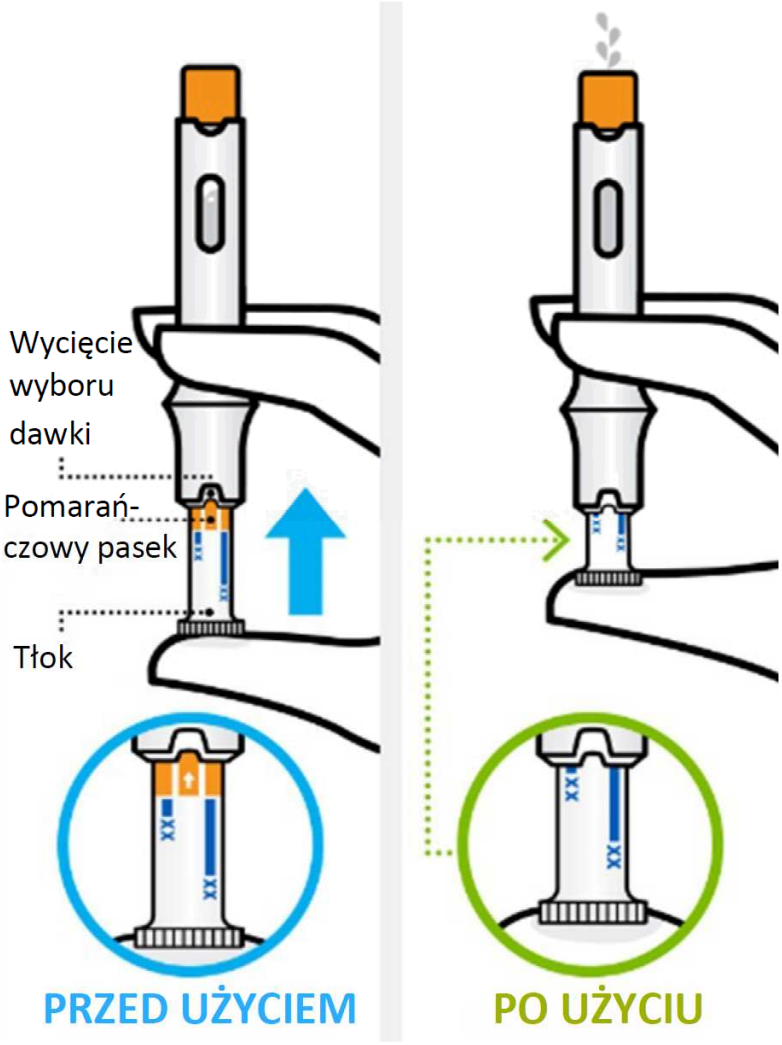
Postukać we wstrzykiwacz, aby pęcherzyki powietrza przesunęły się do góry, nawet jeśli nie widać żadnych pęcherzyków powietrza
Trzymać wstrzykiwacz **skierowany turkusową nasadką do góry**.
Delikatnie postukać w pobliżu okienka kontrolnego. Spowoduje to przemieszczenie pęcherzyków powietrza do góry.
Nie odkładać wstrzykiwacza, dopóki pęcherzyki powietrza nie zostaną usunięte.



Zdjąć nasadkę
Trzymać wstrzykiwacz z turkusową nasadką skierowaną do góry, a następnie **pociągnąć** nasadkę, aby ją zdjąć.

Po zdjęciu nasadki trzymać ręce z dala od pomarańczowej osłony igły.
Zbyt wczesne naciśnięcie osłony igły może zablokować wstrzykiwacz i uniemożliwić podanie dawki.

Nie zakładać nasadki ponownie, ponieważ może to spowodować uszkodzenie igły.
Nie używać wstrzykiwacza, jeśli upadł po zdjęciu nasadki. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania nowego wstrzykiwacza.

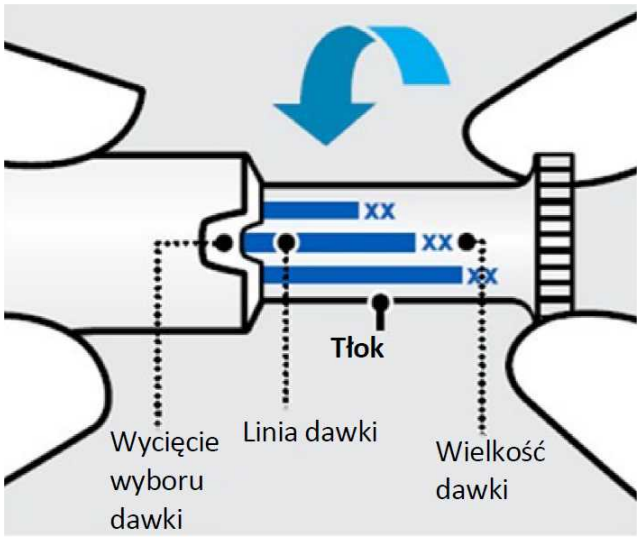


Nacisnąć tłok do oporu, aby usunąć pęcherzyki powietrza

Trzymać wstrzykiwacz z pomarańczową osłoną igły skierowaną do góry.

Sprawdzić, czy pęcherzyki powietrza zostały usunięte, upewniając się, że pomarańczowy pasek nie jest już widoczny w wycięciu do wyboru dawki.
Płyn może wyciekać. Jest to normalne zjawisko.

4. Ustawić dawkę

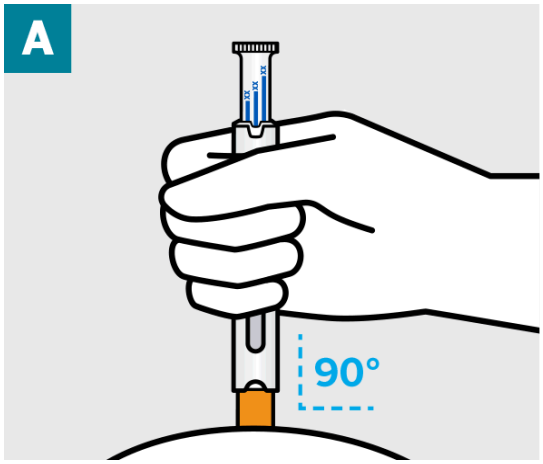


Obrócić tłok, aby ustawić dawkę.
Obrócić tłok, aż linia dawki i wielkość dawki, odpowiadająca przepisanej dawce (patrz tabela poniżej), znajdą się w wycięciu wyboru dawki, jak pokazano na powyższym obrazku.

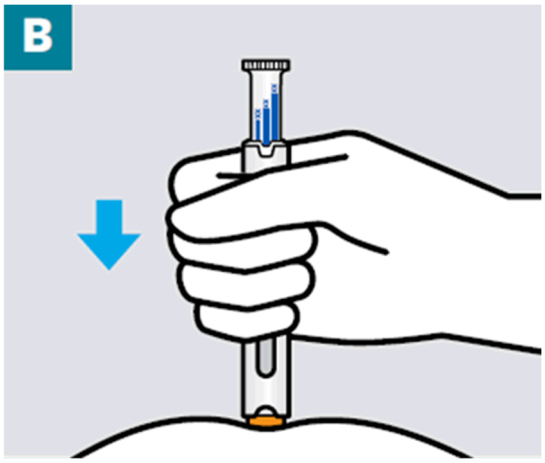
Zalecana dawka	**Obróć tłok na:**
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

5. Wstrzyknięcie leku Tremfya

Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy zapoznać się ze wszystkimi krokami od A do D.



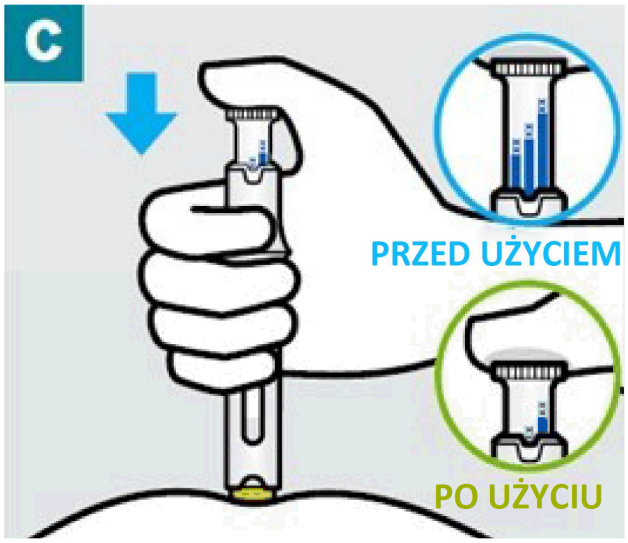
Ustawić wstrzykiwacz prosto w miejscu wstrzyknięcia
Ustawić wstrzykiwacz prosto w miejscu wstrzyknięcia, tak aby pomarańczowa osłonka igły przylegała do skóry, a okienko kontrolne było skierowane w stronę użytkownika.
Trzymać wstrzykiwacz przyłożony do skóry.



Nacisnąć wstrzykiwacz, aby wkłuć igłę w skórę i przytrzymać w tym miejscu.

Nie naciskać jeszcze tłoka.
Nie odrywać wstrzykiwacza od skóry.

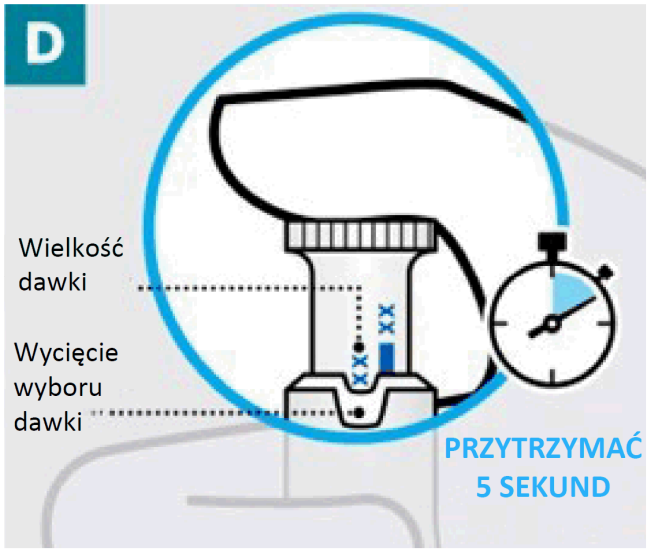
Przycisnąć wstrzykiwacz do skóry, aż pomarańczowa osłonka igły zatrzyma się, aby wkłuć igłę w skórę. Część pomarańczowej osłonki będzie nadal widoczna.



Powoli naciskać tłok do oporu, aby wstrzyknąć lek Tremfya.

Nie unosić wstrzykiwacza ze skóry podczas wstrzykiwania.
W przeciwnym razie pomarańczowa osłonka igły zablokuje się i nie będzie można podać pełnej dawki.

Podczas naciskania tłoka będzie oddczuwalny pewien opór. Jest to normalne zjawisko.
Jeśli ustawiono małą dawkę, tłok przesunie się tylko na niewielką odległość.

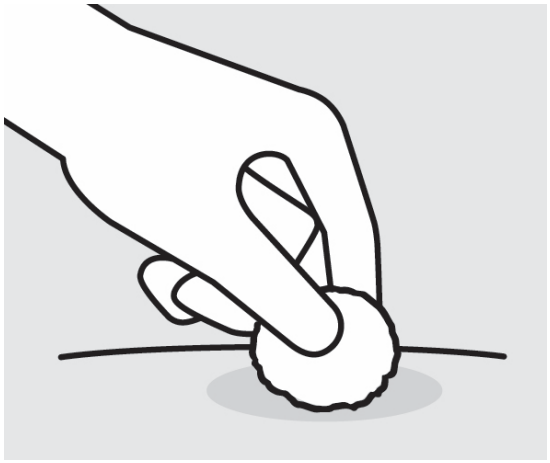


Przytrzymać i upewnić się, że wstrzyknięcie zostało zakończone
Przytrzymać wstrzykiwacz w miejscu i naciskać na skórę przez **5 sekund**.
Potwierdzić zakończenie wstrzyknięcia, sprawdzając, czy:

- **nie można już dalej nacisnąć tłoka**
- **wybrana niebieska linia dawki nie jest już widoczna**
- **w wycięciu wyboru dawki widoczna jest tylko wybrana wielkość dawki**

Po potwierdzeniu unieść wstrzykiwacz ze skóry.
Pomarańczowa osłonka igły wysunie się i zablokuje.
To normalne, że w okienku kontrolnym pozostaje niewielka ilość płynu.

6. Po wstrzyknięciu



Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia

W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu. Delikatnie uciskać miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem, aż krwawienie ustanie.
Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.
W razie konieczności miejsce wstrzyknięcia można zakryć bandażem.



Usunąć zużyty wstrzykiwacz
Zużyty wstrzykiwacz należy natychmiast po użyciu umieścić w pojemniku na ostre przedmioty.
Nie wyrzucać (nie utylizować) wstrzykiwacza wraz z odpadami domowymi.
Gdy pojemnik jest pełny, należy go wyrzucić zgodnie z instrukcjami lekarza lub pielęgniarki.
Nie należy poddawać recyklingowi zużytego pojemnika na ostre przedmioty.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremfya 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya
3. Jak stosować lek Tremfya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremfya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje

Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest rodzajem białka zwanym przeciwciałem monoklonalnym.

Lek ten działa poprzez blokowanie czynności białka zwanego interleukiną 23 (IL-23), która występuje w zwiększonej ilości u osób z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Łuszczyca plackowata
Dorośli
Lek Tremfya jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, która jest stanem zapalnym skóry i paznokci.

Lek Tremfya może poprawić stan skóry i wygląd paznokci i zmniejszyć objawy, takie jak złuszczanie, świąd, ból i zaczerwienienie.

Dzieci
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu dzieci w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, choroby zapalnej skóry.

Lek Tremfya może poprawić stan skóry i zmniejszyć objawy, takie jak złuszczanie i zaczerwienienie.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu choroby zwanej „łuszczycowym zapaleniem stawów”, choroby zapalnej stawów, której często towarzyszy łuszczyca plackowata. Jeśli pacjent choruje na łuszczycowe zapalenie stawów, najpierw będzie otrzymywał inne leki. Jeśli pacjent nie zareaguje wystarczająco dobrze na te leki, lub ich nie toleruje, otrzyma lek Tremfya, aby zmniejszyć nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. Lek Tremfya może być stosowany samodzielnie lub z innym lekiem o nazwie metotreksat.

Zastosowanie leku Tremfya w łuszczycowym zapaleniu stawów przynosi korzyści w postaci zmniejszenia objawów choroby, spowolnienia uszkodzenia chrząstek i kości stawów oraz poprawy zdolności wykonywania normalnych codziennych czynności.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego najpierw podaje się inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, w tym występowania krwawych stolców, potrzeby szybkiego i częstego korzystania z toalety, bólu brzucha i stanu zapalnego błony śluzowej jelit. Działanie to może poprawić zdolność do wykonywania normalnych, codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie.

Choroba Crohna
Lek Tremfya stosuje się w leczeniu osób dorosłych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z chorobą Crohna najpierw zostaną podane inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya w chorobie Crohna może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, takich jak biegunka, ból brzucha i stan zapalny błony śluzowej jelit. Działania te mogą poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie**.**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya

Kiedy nie stosować leku Tremfya:
- jeśli pacjent ma uczulenie na guselkumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tremfya.
- jeśli pacjent ma czynne zakażenie, w tym czynną gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia zakażenia,
- jeśli pacjent ma nieustępujące lub nawracające zakażenie,
- jeśli pacjent ma gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę,
- jeśli pacjent myśli, że ma zakażenie lub ma objawy zakażenia (patrz poniżej: „Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne”),
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma zaplanowane szczepienie w czasie terapii lekiem Tremfya. Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya, dzieci należy zaszczepić odpowiednimi dla ich wieku szczepionkami.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Tremfya.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya oraz w trakcie terapii, zgodnie z zaleceniami lekarza, może być konieczne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić, czy pacjent ma wysoką aktywność enzymów wątrobowych. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może wystąpić częściej u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 4 tygodnie niż u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 8 tygodni (patrz „Jak stosować lek Tremfya” w punkcie 3).

Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne
Lek Tremfya może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya należy zwracać uwagę na objawy tych stanów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia mogą obejmować: gorączkę lub objawy grypopodobne, bóle mięśni, kaszel, duszność, pieczenie podczas oddawania moczu lub oddawanie moczu częściej niż zwykle, krew w plwocinie, utratę masy ciała, biegunkę lub ból brzucha, ciepłą, zaczerwienioną skórę, bolesność skóry lub zmiany na skórze, które wyglądają inaczej niż zmiany łuszczycowe.

Podczas stosowania leku Tremfya stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy lub pokrzywka (patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4).

Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i **natychmiast** zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiekolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą plackowatą ani dzieciom w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ani chorobą Crohna ponieważ nie badano jego działania w tych grupach wiekowych.

Lek Tremfya a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:
- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Tremfya nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek zawierających żywe drobnoustroje).

Ciąża i karmienie piersią
- Nie należy stosować leku Tremfya w ciąży, gdyż nie są znane skutki stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Tremfya oraz przez co najmniej 12 tygodni po ostatnim zastosowaniu leku Tremfya. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka będzie karmić piersią czy stosować lek Tremfya.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek Tremfya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Tremfya zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdej ampułko-strzykawce, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Tremfya

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką dawkę leku Tremfya stosować i jak długo
Lekarz zadecyduje, jak długo pacjent ma stosować lek Tremfya.

Łuszczyca plackowata
Dorośli:
- Dawka wynosi 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki), jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Będzie ona podana przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Następna dawka podawana jest po upływie 4 tygodni od podania dawki początkowej, a kolejne dawki co 8 tygodni.

Dzieci:
- U dzieci o masie ciała 40 kg i większej dawka wynosi 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki), podawana w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Lek może podać lekarz lub pielęgniarka.
- Dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg dostępny jest wstrzykiwacz zawierający 45 mg/0,45 ml.
- Po podaniu pierwszej dawki kolejną dawkę należy podać po 4 tygodniach, a następnie co 8 tygodni.

Łuszczycowe zapalenie stawów
- Dawka wynosi 100 mg (zawartość 1 ampułko-strzykawki) i jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Może być podana przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Następna dawka podawana jest po upływie 4 tygodni od podania dawki początkowej, a kolejne dawki co 8 tygodni. U niektórych pacjentów, po podaniu pierwszej dawki, lek Tremfya może być podawany co 4 tygodnie. Lekarz zdecyduje, jak często pacjent będzie otrzymywać lek Tremfya.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od infuzji dożylnej lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana we wstrzyknięciu podskórnym w różnych miejscach ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę po 4 tygodniach, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:
- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Choroba Crohna
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od wlewu dożylnego lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w różne miejsca ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:

- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Lekarz wspólnie z pacjentem mogą zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie wstrzykiwał lek Tremfya. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Tremfya. Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku. Jest ważne, aby pacjent nie próbował samodzielnie wstrzykiwać leku, zanim nie zostanie przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dzieci w wieku poniżej 18 lat nie powinny samodzielnie wykonywać wstrzyknięć leku Tremfya. Lekarz może zdecydować, że opiekun może podawać lek Tremfya po odbyciu odpowiedniego szkolenia dotyczącego wykonywania wstrzyknięć leku Tremfya.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Tremfya, należy uważnie przeczytać „Instrukcję podawania leku Tremfya" dołączoną do opakowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tremfya
Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Tremfya
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tremfya
Nie przerywać stosowania leku Tremfya bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

<u>Ciężkie działania niepożądane</u>
Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Tremfya i zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Możliwe ciężkie reakcje alergiczne (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób) – objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi mogą być:
- utrudnione oddychanie lub przełykanie
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- silny świąd skóry z czerwoną wysypką lub guzkami
- oszołomienie, niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy.

<u>Inne działania niepożądane</u>
Poniższe objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaostrzy się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia układu oddechowego

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- ból głowy
- ból stawów
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- wysypka
- zaczerwienienie, podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych neutrofilami
- zakażenia wirusem opryszczki pospolitej
- zakażenie grzybicze skóry, np. między palcami stóp (stopa atlety)
- zapalenie żołądka i jelit
- pokrzywka.

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
- reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremfya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie ampułko-strzykawki oraz pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Nie stosować tego leku, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki. Przed użyciem wyjąć opakowanie z lodówki i, nie wyjmując ampułko-strzykawki z opakowania, pozostawić je w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem.

Lek Tremfya przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremfya
- Substancją czynną leku jest guselkumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.

- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tremfya zawiera polisorbat 80”).

Jak wygląda lek Tremfya i co zawiera opakowanie
Lek Tremfya jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułko-strzykawkę oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 pudełka, każde zawierające 1 ampułko-strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 A.E.B.E.
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Instrukcje podawania leku
Tremfya
100 mg w ampułko-strzykawce



URZĄDZENIE DO JEDNORAZOWEGO UŻYCIA

Ważne informacje
Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent lub jego opiekun będzie mógł samodzielnie dokonywać wstrzyknięć leku Tremfya, pacjent (lub jego opiekun), przed przystąpieniem do wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą ampułko-strzykawki, zostanie przeszkolony odnośnie sposobu przygotowania i wykonywania wstrzyknięcia leku Tremfya. Nie należy próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięć, dopóki lekarz nie pokaże prawidłowego sposobu ich wykonywania.
W przypadku dzieci i młodzieży lek Tremfya powinien być podawany przez lekarza, pielęgniarkę lub opiekuna, któremu lekarz pokazał prawidłowy sposób wykonywania wstrzyknięć.

Należy zapoznać się z poniższą instrukcją przed każdym użyciem ampułko-strzykawki z lekiem Tremfya. Należy mieć na uwadze, że instrukcja może zawierać nowe informacje. Niniejsza instrukcja nie zastąpi rozmowy z lekarzem na temat stanu chorobowego lub sposobu leczenia pacjenta. Przed rozpoczęciem wstrzyknięć należy dokładnie zapoznać się z ulotką dla pacjenta, a w razie jakichkolwiek wątpliwości, skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Lek Tremfya w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do wstrzykiwania pod skórę, a nie domięśniowo lub dożylnie. Po wstrzyknięciu igła cofa się i chowa w osłonie urządzenia.

Informacje dotyczące przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. **Nie** zamrażać.

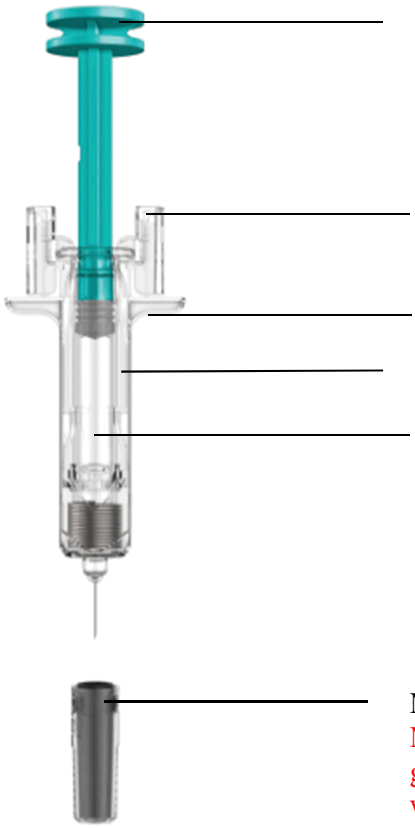
Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i uszkodzeniami mechanicznymi.
Lek Tremfya jak i inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie należy nigdy wstrząsać ampułko-strzykawką.

Jeśli potrzebna jest pomoc
W razie jakichkolwiek pytań, należy skontaktować się z lekarzem. Aby uzyskać dodatkową pomoc lub podzielić się swoją opinią, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania danych kontaktowych miejscowego przedstawiciela.

Budowa ampułko-strzykawki w skrócie

Przed wstrzyknięciem



Tłok
Nie należy nigdy chwytać lub ciągnąć tłoka.

Zabezpieczenie igły

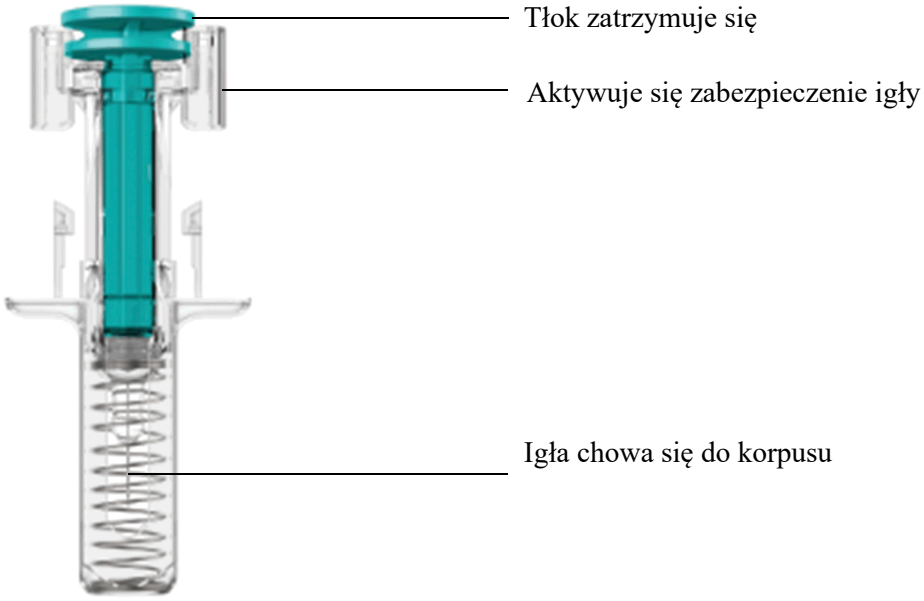
Kołnierz na palec

Korpus
Należy trzymać ampułko-strzykawkę **poniżej** kołnierza

Okienko kontrolne

Nasadka na igłę.
Nie należy zdejmować **nasadki z** igły do czasu, gdy pacjent będzie przygotowany do wstrzyknięcia leku Tremfya (patrz krok 2).

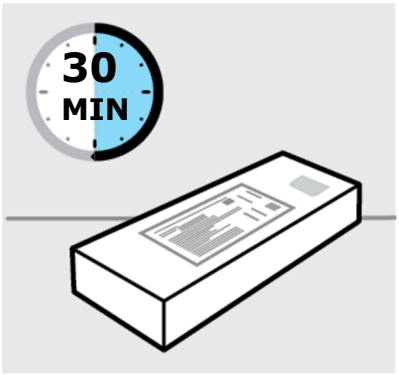
Po wstrzyknięciu



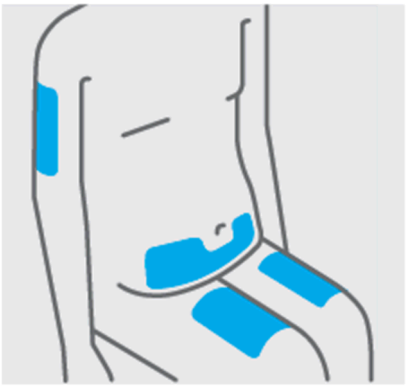
Potrzebny będzie:

- **1 wacik nasączony alkoholem**
- **1 wacik** lub **gazik**
- **1 plaster**
- **1 pojemnik odporny na przekłucie** (patrz krok 3)

1. Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

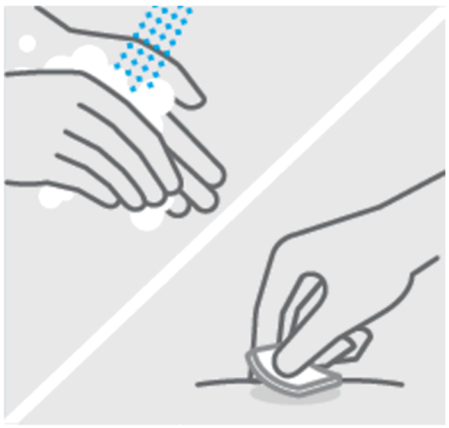


Sprawdzić opakowanie
Wyjąć opakowanie z ampułko-strzykawką z lodówki.
Położyć ampułko-strzykawkę w opakowaniu na płaskiej powierzchni i odczekać **co najmniej 30 minut**, aby przed wstrzyknięciem ogrzała się do temperatury pokojowej.
Nie ogrzewać ampułko-strzykawki w żaden inny sposób.
Sprawdzić termin ważności (EXP) z tyłu opakowania.
Nie używać leku, jeśli termin ważności już upłynął.
Nie wstrzykiwać, jeśli perforacja opakowania jest uszkodzona.
Poprosić lekarza lub farmaceutę o nowe opakowanie z lekiem.



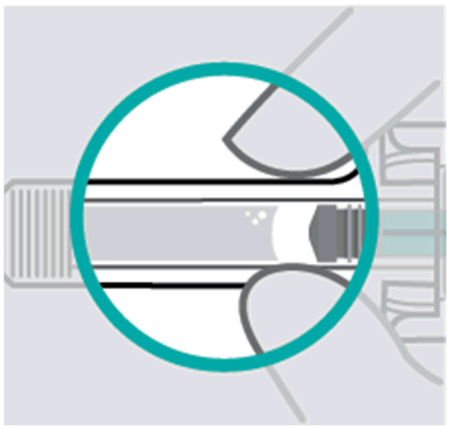
Wybrać miejsce wstrzyknięcia
Wybrać jedno z następujących miejsc wstrzyknięcia:
- **Przednia część uda** (zalecane)
- Dolna część brzucha
  Nie stosować w odległości do 5 cm wokół pępka.
- Zewnętrzna okolica ramienia (jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba)

Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, łuszcząca się lub stwardniała.
Nie wstrzykiwać w okolicę skóry z bliznami lub rozstępami.



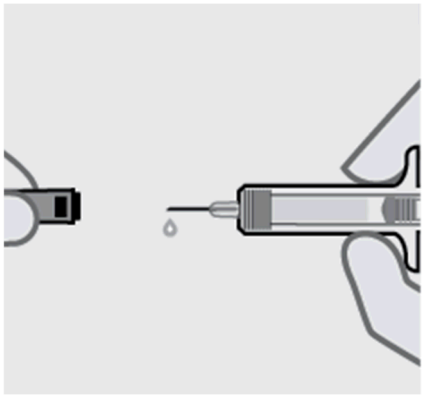
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia
Dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem.
Miejsce na skórze wybrane do wstrzyknięcia należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

Nie dotykać ani nie dmuchać na miejsce do wstrzyknięcia po jego oczyszczeniu.

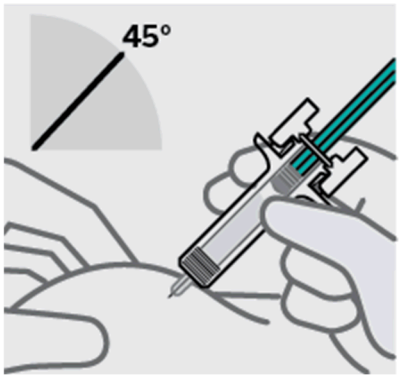


Przyjrzeć się roztworowi
Wyjąć ampułko-strzykawkę z opakowania.
Sprawdzić płyn przez okienko kontrolne. Płyn powinien być bezbarwny do bladożółtego i może zawierać drobne białe lub przezroczyste cząstki. Mogą być również widoczne pęcherzyki powietrza w ampułko-strzykawce.
Jest to normalne.
Nie wstrzykiwać, jeśli płyn jest mętny, zmienił barwę lub są w nim widoczne duże cząstki. W razie wątpliwości, należy poprosić lekarza lub farmaceutę o nowe opakowanie z ampułko-strzykawką.

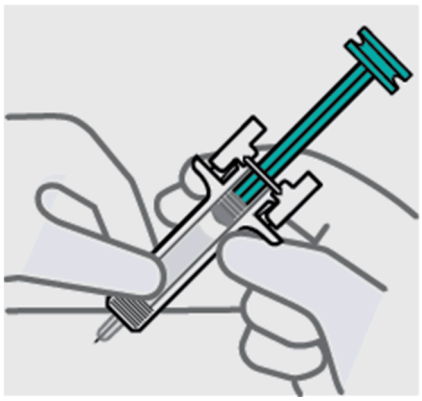
2. Wykonywanie wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą ampułko-strzykawki



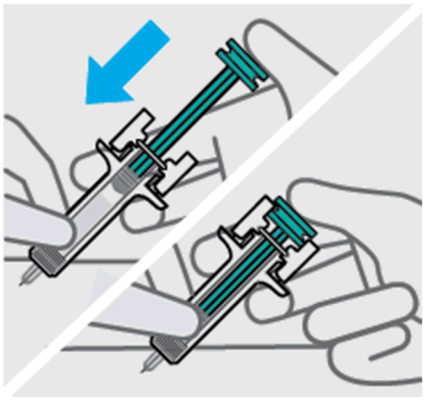
Zdjąć nasadkę z igły
Trzymać strzykawkę, chwytając ją za korpus, z igłą skierowaną od siebie. Można czasem zauważyć kroplę płynu na końcu igły. Jest to normalne.
Należy dokonać wstrzyknięcia leku w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki z igły.
Nie nakładać ponownie nasadki, gdyż można doprowadzić do uszkodzenia igły.
Nie dotykać igły ani nie dotykać igłą jakichkolwiek przedmiotów (powierzchni).
Nie używać ampułko-strzykawki jeśli upadła. Jeśli to się zdarzy, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty po nowe opakowanie leku.



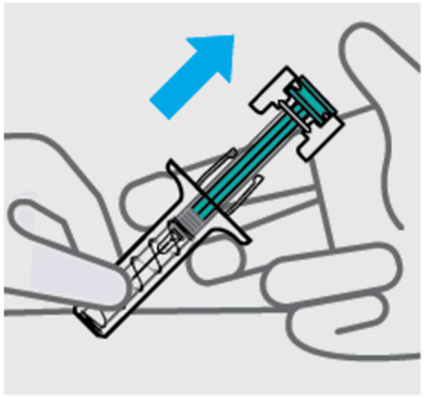
Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia
Umieścić kciuk, palec wskazujący i środkowy **bezpośrednio pod kołnierzem osłony igły**, jak pokazano.
Nie dotykać tłoka lub klipsów uruchamiających zabezpieczenie igły, aby zapobiec przedwczesnemu zamknięciu igły w osłonie.
Drugą ręką uchwycić warstwę skóry i wkłuć igłę w fałd skórny pod kątem około 45 stopni.
Należy uchwycić odpowiednio duży fałd skóry, tak aby dokonać wstrzyknięcia **podskórnie,** a nie domięśniowo.
Prostym, szybkim ruchem wprowadzić igłę w uchwycony fałd skóry.



Zwolnić fałd skóry
Wolną ręką chwycić za korpus ampułko-strzykawki.



Nacisnąć tłok
Używając kciuka powoli wciskać tłok do oporu, aż się zatrzyma.

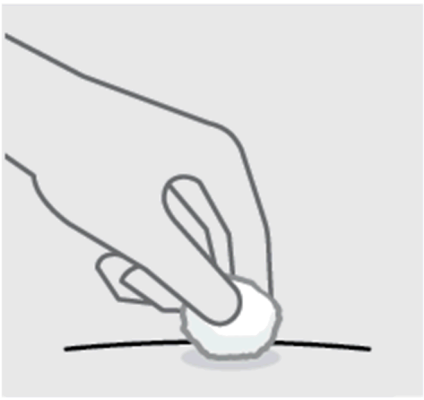


Powoli zwalniać kciuk z tłoka
Osłona strzykawki przesunie się do góry, aż cała igła wyjdzie ze skóry i schowa się w osłonie.

3. Po wstrzyknięciu



Usunąć zużytą ampułko-strzykawkę
Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę bezpośrednio po użyciu do pojemnika odpornego na przekłucie.
Nie należy wyrzucać ampułko-strzykawki do odpadów domowych.
Po zapełnieniu pojemnika należy go usuąć zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.



Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia
Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Można ucisnąć wacikiem lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać do momentu ustąpienia krwawienia.
Nie wolno pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia.
Można zakleić miejsce wstrzyknięcia plastrem, jeśli to konieczne.
Wstrzyknięcie zostało zakończone!

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremfya 100 mg OnePress roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya
3. Jak stosować lek Tremfya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremfya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje

Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest rodzajem białka zwanym przeciwciałem monoklonalnym.

Lek ten działa poprzez blokowanie czynności białka zwanego interleukiną 23 (IL-23), która występuje w zwiększonej ilości u osób z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Łuszczyca plackowata
Lek Tremfya jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, która jest stanem zapalnym skóry i paznokci.

Lek Tremfya może poprawić stan skóry i wygląd paznokci i zmniejszyć objawy, takie jak złuszczanie, świąd, ból i zaczerwienienie.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu choroby zwanej „łuszczycowym zapaleniem stawów”, choroby zapalnej stawów, której często towarzyszy łuszczyca plackowata. Jeśli pacjent choruje na łuszczycowe zapalenie stawów, najpierw będzie otrzymywał inne leki. Jeśli pacjent nie zareaguje wystarczająco dobrze na te leki, lub nie toleruje ich, otrzyma lek Tremfya, aby zmniejszyć nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. Lek Tremfya może być stosowany samodzielnie lub z innym lekiem o nazwie metotreksat.

Zastosowanie leku Tremfya w łuszczycowym zapaleniu stawów przynosi korzyści w postaci zmniejszenia objawów choroby, spowolnienia uszkodzenia chrząstek i kości stawów oraz poprawy zdolności wykonywania normalnych codziennych czynności.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita

grubego najpierw podaje się inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, w tym występowania krwawych stolców, potrzeby szybkiego i częstego korzystania z toalety, bólu brzucha i stanu zapalnego błony śluzowej jelit. Działanie to może poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie.

Choroba Crohna
Lek Tremfya stosuje się w leczeniu osób dorosłych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z chorobą Crohna najpierw zostaną podane inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya w chorobie Crohna może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, takich jak biegunka, ból brzucha i stan zapalny błony śluzowej jelit. Działania te mogą poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie**.**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya

Kiedy nie stosować leku Tremfya:
- jeśli pacjent ma uczulenie na guselkumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tremfya.
- jeśli pacjent ma czynne zakażenie, w tym czynną gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia zakażenia,
- jeśli pacjent ma nieustępujące lub nawracające zakażenie,
- jeśli pacjent ma gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę,
- jeśli pacjent myśli, że ma zakażenie lub ma objawy zakażenia (patrz poniżej: „Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne”),
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma zaplanowane szczepienie w czasie terapii lekiem Tremfya.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Tremfya.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya oraz w trakcie terapii, zgodnie z zaleceniami lekarza, może być konieczne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić, czy pacjent ma wysoką aktywność enzymów wątrobowych. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może wystąpić częściej u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 4 tygodnie niż u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 8 tygodni (patrz „Jak stosować lek Tremfya” w punkcie 3).

Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne
Lek Tremfya może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya należy zwracać uwagę na objawy tych stanów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia mogą obejmować: gorączkę lub objawy grypopodobne, bóle mięśni, kaszel, duszność, pieczenie podczas oddawania moczu lub oddawanie moczu częściej niż zwykle, krew w plwocinie, utratę masy ciała, biegunkę lub ból brzucha, ciepłą,

zaczerwienioną skórę, bolesność skóry lub zmiany na skórze, które wyglądają inaczej niż zmiany łuszczycowe.

Podczas stosowania leku Tremfya stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy, lub pokrzywka (patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4).

Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i **natychmiast** zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiekolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Tremfya a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:
- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Tremfya nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek zawierających żywe drobnoustroje).

Ciąża i karmienie piersią
- Nie należy stosować leku Tremfya w ciąży, gdyż nie są znane skutki stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Tremfya oraz przez co najmniej 12 tygodni po ostatnim zastosowaniu leku Tremfya. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka będzie karmić piersią czy stosować lek Tremfya.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek Tremfya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Tremfya zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Tremfya

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką dawkę leku Tremfya stosować i jak długo
Lekarz zadecyduje, jak długo pacjent ma stosować lek Tremfya.

Łuszczyca plackowata
- Dawka wynosi 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza), jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Będzie ona podana przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Następna dawka podawana jest po upływie 4 tygodni od podania dawki początkowej, a kolejne dawki co 8 tygodni.

Łuszczycowe zapalenie stawów

- Dawka wynosi 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza) i jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Może być podana przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Następna dawka podawana jest po upływie 4 tygodni od podania dawki początkowej, a kolejne dawki co 8 tygodni. U niektórych pacjentów po podaniu pierwszej dawki, lek Tremfya może być podawany co 4 tygodnie. Lekarz zdecyduje, jak często pacjent będzie otrzymywać lek Tremfya.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Rozpoczęcie leczenia:

Leczenie można rozpocząć od infuzji dożylnej lub podania podskórnego:

- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana we wstrzyknięciu podskórnym w różnych miejscach ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę po 4 tygodniach, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:

Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:

- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Choroba Crohna

Rozpoczęcie leczenia:

Leczenie można rozpocząć od wlewu dożylnego lub podania podskórnego:

- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w różne miejsca ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:

Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:

- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Lekarz wspólnie z pacjentem mogą jednak zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie wstrzykiwał lek Tremfya. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Tremfya. Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku. Jest ważne, aby pacjent nie próbował samodzielnie wstrzykiwać leku, zanim nie zostanie przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Tremfya, należy uważnie przeczytać „Instrukcję podawania leku Tremfya", dołączoną do opakowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tremfya

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Tremfya
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tremfya
Nie przerywać stosowania leku Tremfya bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Tremfya i zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:.

Możliwe ciężkie reakcje alergiczne (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób) – objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi mogą być:
- utrudnione oddychanie lub przełykanie
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- silny świąd skóry z czerwoną wysypką lub guzkami
- oszołomienie, niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy.

Inne działania niepożądane
Poniższe objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaostrzy się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia układu oddechowego

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- ból głowy
- ból stawów
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- wysypka
- zaczerwienienie, podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych neutrofilami
- zakażenia wirusem opryszczki pospolitej
- zakażenie grzybicze skóry, np. między palcami stóp (stopa atlety)
- zapalenie żołądka i jelit
- pokrzywka.

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
- reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremfya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza oraz pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Nie stosować tego leku, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę, lub zawiera duże cząstki. Przed użyciem wyjąć opakowanie z lodówki i, nie wyjmując wstrzykiwacza z opakowania, pozostawić je w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut, przed wstrzyknięciem.

Lek Tremfya przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremfya
- Substancją czynną leku jest guselkumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tremfya zawiera polisorbat 80").

Jak wygląda lek Tremfya i co zawiera opakowanie
Lek Tremfya jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 pudełka, każde zawierające 1 wstrzykiwacz. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 45 94 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 A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

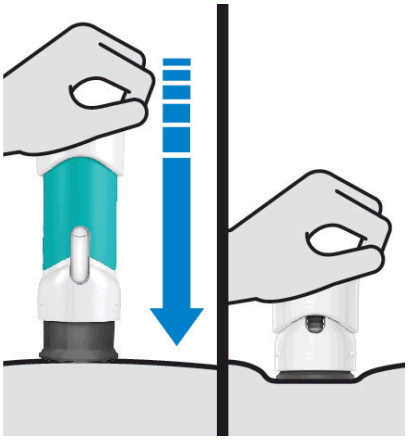
Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Instrukcje podawania leku
Tremfya
100 mg OnePress we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym



URZĄDZENIE DO JEDNORAZOWEGO UŻYCIA

Ważne informacje
Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent lub jego opiekun będzie mógł samodzielnie dokonywać wstrzyknięć leku Tremfya, pacjent (lub jego opiekun) przed przystąpieniem do wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą wstrzykiwacza zostanie przeszkolony odnośnie sposobu przygotowania i wykonywania wstrzyknięcia leku Tremfya.
Należy zapoznać się z poniższą instrukcją przed każdym użyciem wstrzykiwacza z lekiem Tremfya.
Należy mieć na uwadze, że instrukcja może zawierać nowe informacje. Niniejsza instrukcja nie zastąpi rozmowy z lekarzem na temat stanu chorobowego lub sposobu leczenia pacjenta.
Przed rozpoczęciem wstrzyknięć należy dokładnie zapoznać się z ulotką dla pacjenta, a w razie jakichkolwiek wątpliwości, skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

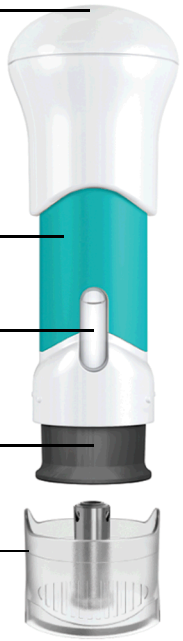
Podczas wstrzykiwania wcisnąć uchwyt do końca, aż zielony korpus przestanie być widoczny, aby wstrzyknąć pełną dawkę.
NIE NALEŻY UNOSIĆ WSTRZYKIWACZA podczas wstrzykiwania. W takim przypadku wstrzykiwacz zablokuje się i nie zostanie podana pełna dawka

Informacje dotyczące przechowywania
Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.
Nie zamrażać.
Nie należy nigdy wstrząsać wstrzykiwaczem.
Wstrzykiwacz należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i uszkodzeniami mechanicznymi.
Lek Tremfya jak i inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Jeśli potrzebna jest pomoc
W razie jakichkolwiek pytań, należy skontaktować się z lekarzem. Aby uzyskać dodatkową pomoc lub podzielić się swoją opinią, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania danych kontaktowych miejscowego przedstawiciela.

Budowa wstrzykiwacza w skrócie

Przed użyciem



Uchwyt

Zielony korpus

Okienko

Osłonka igły

Dolna nasadka
Zdjąć nasadkę przed wstrzyknięciem (patrz krok 2.)

Po użyciu



Uchwyt jest wciśnięty do końca.

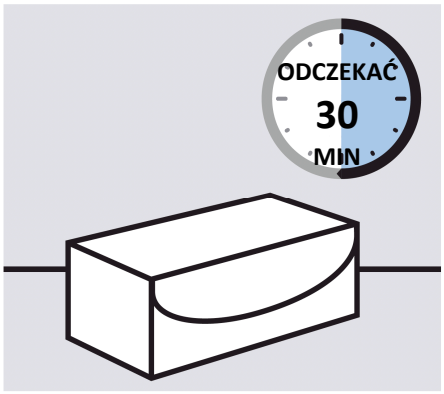
Zielony korpus nie jest widoczny.

Po podniesieniu osłona igły zablokuje się a żółty pasek będzie widoczny.
Nie unosić wstrzykiwacza podczas wstrzyknięcia.

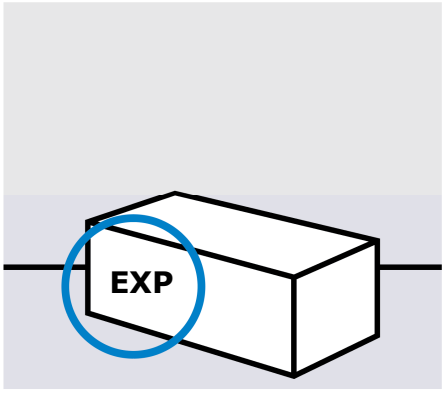
Potrzebny będzie:

- **1 wacik nasączony alkoholem**
- **1 wacik** lub **gazik**
- **1 plaster samoprzylepny**
- **1 pojemnik odporny na przekłucie** (patrz krok 3.)

1. Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia



Sprawdzić opakowanie i odczekać, aż lek Tremfya osiągnie temperaturę pokojową.
Wyjąć opakowanie ze wstrzykiwaczem z lodówki.
Położyć wstrzykiwacz w opakowaniu na płaskiej powierzchni i odczekać **około 30 minut**, aby przed wstrzyknięciem ogrzał się do temperatury pokojowej.
Nie ogrzewać w żaden inny sposób.



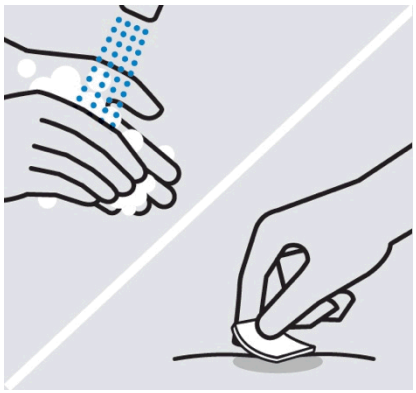
Sprawdzić termin ważności (EXP) z tyłu opakowania.
Nie używać leku, jeśli termin ważności już upłynął.
Nie wstrzykiwać, jeśli zabezpieczenie pudełka jest uszkodzone. Poprosić lekarza lub farmaceutę o nowe opakowanie z lekiem.



Wybrać miejsce wstrzyknięcia
Wybrać jedno z następujących miejsc wstrzyknięcia:

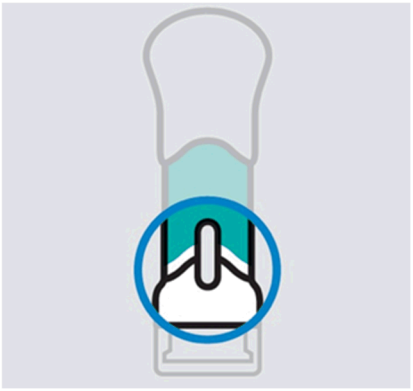
- **Przednia część uda** (zalecane)
- Dolna część brzucha
- **Nie** stosować w odległości do 5 cm wokół pępka
- Zewnętrzna okolica ramienia (jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba)

Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, łuszcząca się lub twarda lub ma blizny lub rozstępy.



Umyć ręce
Dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia
Miejsce na skórze wybrane do wstrzyknięcia należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.
Nie dotykać ani nie dmuchać na miejsce do wstrzyknięcia po jego oczyszczeniu.

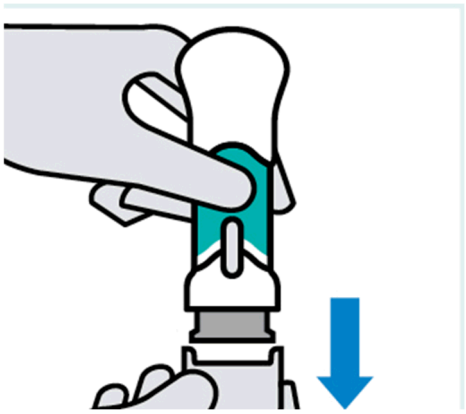


Przyjrzeć się roztworowi
Wyjąć wstrzykiwacz z opakowania.
Sprawdzić płyn przez okienko kontrolne. Płyn powinien być bezbarwny do bladożółtego i może zawierać malutkie, białe lub przezroczyste cząstki. Można czasem zauważyć pęcherzyki powietrza. Jest to normalne.
Nie wstrzykiwać, jeśli płyn jest:

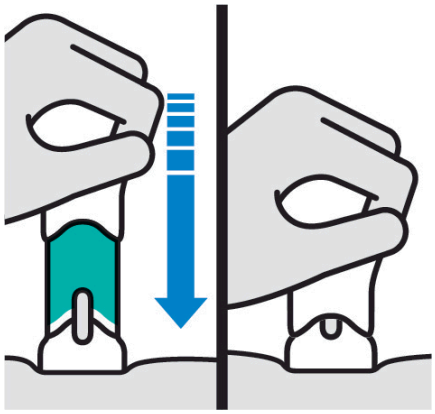
- mętny, lub
- zmienił barwę, lub
- są w nim widoczne duże cząstki.

W razie wątpliwości należy poprosić lekarza lub farmaceutę o nowy wstrzykiwacz.

2. Wykonywanie wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą wstrzykiwacza



Zdjąć dolną nasadkę przed wstrzyknięciem
Nie dotykać osłonki igły po zdjęciu nasadki. Normalnym zjawiskiem jest pojawienie się kilku kropel płynu.
Należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki.
Nie nakładać ponownie nasadki. Może to doprowadzić do uszkodzenia igły.
Nie używać wstrzykiwacza jeśli upadł po zdjęciu nasadki.
Jeśli to się zdarzy, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty po nowy wstrzykiwacz.



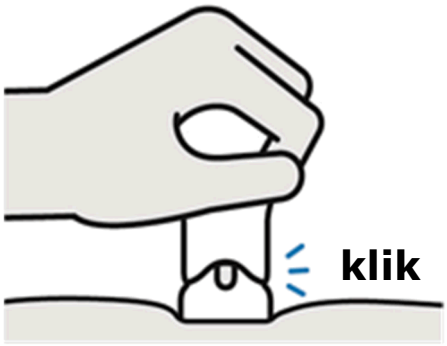
Umieścić prostopadle na skórze

Nacisnąć uchwyt do końca, aż zielony korpus przestanie być widoczny.

NIE NALEŻY UNOSIĆ WSTRZYKIWACZA W CZASIE WSTRZYKNIĘCIA!
W przeciwnym razie, osłona igły zablokuje się, pokazując żółty pasek, a pacjent nie otrzyma pełnej dawki.

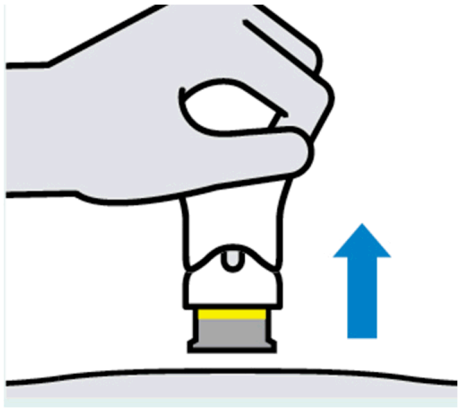
Po rozpoczęciu wstrzykiwania może być słyszalne kliknięcie. Należy kontynuować naciskanie.
Jeśli pojawi się opór, należy naciskać dalej. Jest to normalne.

Lek jest wstrzykiwany podczas naciskania. Należy to robić z wygodną dla siebie prędkością.



Potwierdzenie zakończenia wstrzyknięcia
Wstrzykiwanie jest zakończone gdy:

- **Zielony korpus przestanie być widoczny**
- Nie można już wcisnąć uchwytu głębiej
- Usłyszymy kliknięcie

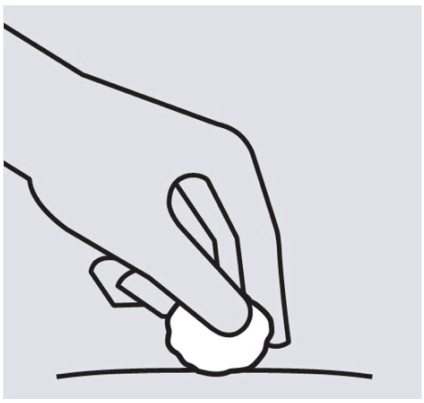


Unieść wstrzykiwacz
Żółty pasek wskazuje, że osłonka igły jest zamknięta.

3. Po wstrzyknięciu



Usunąć zużyty wstrzykiwacz
Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz bezpośrednio po użyciu do pojemnika odpornego na przekłucie. Należy upewnić się, że pojemnik gdy jest pełny, jest usuwany zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
Nie należy wyrzucać wstrzykiwacza do odpadów domowych.
Nie należy poddawać recyklingowi pełnego pojemnika odpornego na przekłucie.



Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia
Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Można ucisnąć wacikiem lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać do momentu ustąpienia krwawienia.
Nie wolno pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia.
Można zakleić miejsce wstrzyknięcia plastrem, jeśli to konieczne.
Wstrzyknięcie zostało zakończone!

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremfya 100 mg PushPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya
3. Jak stosować lek Tremfya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremfya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje

Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest rodzajem białka zwanym przeciwciałem monoklonalnym.

Lek ten działa poprzez blokowanie czynności białka zwanego interleukiną 23 (IL-23), która występuje w zwiększonej ilości u osób z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Łuszczyca plackowata
Lek Tremfya jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, która jest stanem zapalnym skóry i paznokci.

Lek Tremfya może poprawić stan skóry i wygląd paznokci i zmniejszyć objawy, takie jak złuszczanie, świąd, ból i zaczerwienienie.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu choroby zwanej „łuszczycowym zapaleniem stawów”, choroby zapalnej stawów, której często towarzyszy łuszczyca plackowata. Jeśli pacjent choruje na łuszczycowe zapalenie stawów, najpierw będzie otrzymywał inne leki. Jeśli pacjent nie zareaguje wystarczająco dobrze na te leki, lub nie toleruje ich, otrzyma lek Tremfya, aby zmniejszyć nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby. Lek Tremfya może być stosowany samodzielnie lub z innym lekiem o nazwie metotreksat.

Zastosowanie leku Tremfya w łuszczycowym zapaleniu stawów przynosi korzyści w postaci zmniejszenia objawów choroby, spowolnienia uszkodzenia chrząstek i kości stawów oraz poprawy zdolności wykonywania normalnych codziennych czynności.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita

grubego najpierw podaje się inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, w tym występowania krwawych stolców, potrzeby szybkiego i częstego korzystania z toalety, bólu brzucha i stanu zapalnego błony śluzowej jelit. Działanie to może poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie.

Choroba Crohna
Lek Tremfya stosuje się w leczeniu osób dorosłych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z chorobą Crohna najpierw zostaną podane inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya w chorobie Crohna może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, takich jak biegunka, ból brzucha i stan zapalny błony śluzowej jelit. Działania te mogą poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie**.**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya

Kiedy nie stosować leku Tremfya:
- jeśli pacjent ma uczulenie na guselkumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tremfya.
- jeśli pacjent ma czynne zakażenie, w tym czynną gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia zakażenia,
- jeśli pacjent ma nieustępujące lub nawracające zakażenie,
- jeśli pacjent ma gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę,
- jeśli pacjent myśli, że ma zakażenie lub ma objawy zakażenia (patrz poniżej: „Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne ”),
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma zaplanowane szczepienie w czasie terapii lekiem Tremfya.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Tremfya.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya oraz w trakcie terapii, zgodnie z zaleceniami lekarza, może być konieczne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić, czy pacjent ma wysoką aktywność enzymów wątrobowych. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może wystąpić częściej u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 4 tygodnie niż u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 8 tygodni (patrz „Jak stosować lek Tremfya” w punkcie 3).

Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne
Lek Tremfya może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya należy zwracać uwagę na objawy tych stanów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia mogą obejmować: gorączkę lub objawy grypopodobne, bóle mięśni, kaszel, duszność, pieczenie podczas oddawania moczu lub oddawanie moczu częściej niż zwykle, krew w plwocinie, utratę masy ciała, biegunkę lub ból brzucha, ciepłą,

zaczerwienioną skórę, bolesność skóry lub zmiany na skórze, które wyglądają inaczej niż zmiany łuszczycowe.

Podczas stosowania leku Tremfya stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy, lub pokrzywka (patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4).

Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i **natychmiast** zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiekolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Tremfya a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:
- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Tremfya nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek zawierających żywe drobnoustroje).

Ciąża i karmienie piersią
- Nie należy stosować leku Tremfya w ciąży, gdyż nie są znane skutki stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Tremfya oraz przez co najmniej 12 tygodni po ostatnim zastosowaniu leku Tremfya. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka będzie karmić piersią czy stosować lek Tremfya.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek Tremfya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Tremfya zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Tremfya

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką dawkę leku Tremfya stosować i jak długo
Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent ma stosować lek Tremfya.

<u>Łuszczyca plackowata</u>
- Dawka wynosi 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza), jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Będzie ona podana przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Następna dawka podawana jest po upływie 4 tygodni od podania dawki początkowej, a kolejne dawki co 8 tygodni.

Łuszczycowe zapalenie stawów

- Dawka wynosi 100 mg (zawartość 1 wstrzykiwacza) i jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Może być podana przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Następna dawka podawana jest po upływie 4 tygodni od podania dawki początkowej, a kolejne dawki co 8 tygodni. U niektórych pacjentów po podaniu pierwszej dawki, lek Tremfya może być podawany co 4 tygodnie. Lekarz zdecyduje, jak często pacjent będzie otrzymywać lek Tremfya.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Rozpoczęcie leczenia:

Leczenie można rozpocząć od infuzji dożylnej lub podania podskórnego:

- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana we wstrzyknięciu podskórnym w różnych miejscach ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę po 4 tygodniach, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:

Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:

- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Choroba Crohna

Rozpoczęcie leczenia:

Leczenie można rozpocząć od wlewu dożylnego lub podania podskórnego:

- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w różne miejsca ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:

Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:

- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Lekarz wspólnie z pacjentem mogą jednak zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie wstrzykiwał lek Tremfya. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Tremfya. Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku. Jest ważne, aby pacjent nie próbował samodzielnie wstrzykiwać leku, zanim nie zostanie przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Tremfya, należy uważnie przeczytać „Instrukcję podawania leku Tremfya", dołączoną do opakowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tremfya

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Tremfya
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tremfya
Nie przerywać stosowania leku Tremfya bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Tremfya i zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Możliwe ciężkie reakcje alergiczne (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób) – objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi mogą być:
- utrudnione oddychanie lub przełykanie
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- silny świąd skóry z czerwoną wysypką lub guzkami
- oszołomienie, niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy.

Inne działania niepożądane
Poniższe objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaostrzy się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia układu oddechowego

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- ból głowy
- ból stawów
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- wysypka
- zaczerwienienie, podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych neutrofilami
- zakażenia wirusem opryszczki pospolitej
- zakażenie grzybicze skóry, np. między palcami stóp (stopa atlety)
- zapalenie żołądka i jelit
- pokrzywka.

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
- reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremfya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza oraz pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Nie stosować tego leku, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę, lub zawiera duże cząstki. Przed użyciem wyjąć opakowanie z lodówki i, nie wyjmując wstrzykiwacza z opakowania, pozostawić je w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut, przed wstrzyknięciem.

Lek Tremfya przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremfya
- Substancją czynną leku jest guselkumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 100 mg guselkumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tremfya zawiera polisorbat 80").

Jak wygląda lek Tremfya i co zawiera opakowanie
Lek Tremfya jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 pudełka, każde zawierające 1 wstrzykiwacz. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 45 94 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 A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

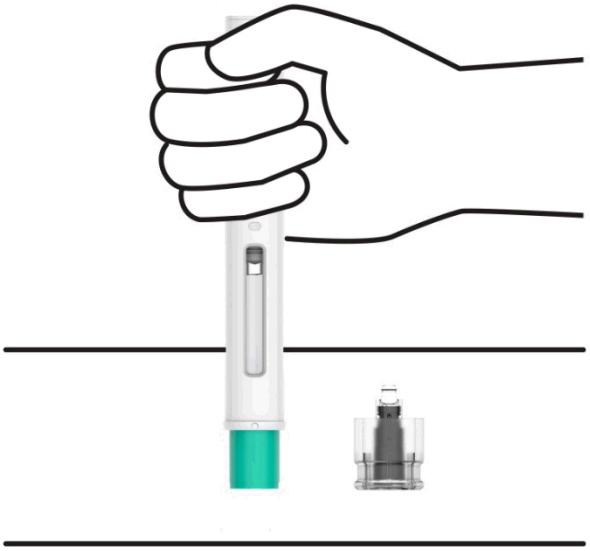
Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Instrukcje podawania leku
Tremfya
100 mg PushPen we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym



URZĄDZENIE DO JEDNORAZOWEGO UŻYCIA

Ważne informacje
Lek Tremfya jest dostarczany we wstrzykiwaczu do jednorazowego użycia zawierającym jedną dawkę 100 mg.
Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent lub jego opiekun będzie mógł samodzielnie dokonywać wstrzyknięć leku Tremfya w domu, należy przejść szkolenie dotyczące prawidłowego przygotowania i wykonywania wstrzyknięć leku Tremfya przy użyciu wstrzykiwacza.
Należy zapoznać się z poniższą instrukcją przed każdym użyciem wstrzykiwacza z lekiem Tremfya i za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowy wstrzykiwacz. Należy mieć na uwadze, że instrukcja może zawierać nowe informacje. Niniejsza instrukcja nie zastąpi rozmowy z lekarzem na temat stanu chorobowego lub sposobu leczenia pacjenta.
Przed rozpoczęciem wstrzyknięć należy dokładnie zapoznać się z ulotką dla pacjenta, a w razie jakichkolwiek wątpliwości, skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.
Każdy wstrzykiwacz leku Tremfya może być użyty tylko jeden raz. Zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić (patrz krok 4) po podaniu jednej dawki, nawet jeśli pozostał w nim lek. Nie należy ponownie używać wstrzykiwacza.



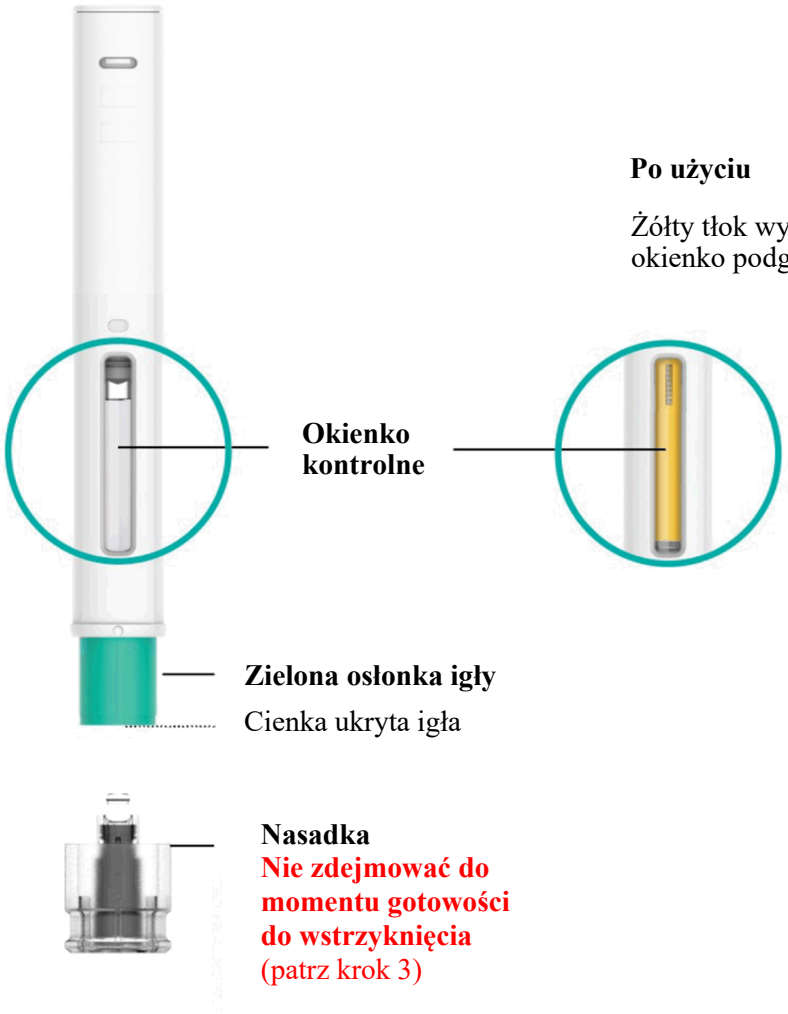
Informacje dotyczące przechowywania
Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.
Nie zamrażać.
Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem.
Wstrzykiwacz należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i uszkodzeniami mechanicznymi.
Lek Tremfya jak i inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.



Jeśli potrzebna jest pomoc
W razie jakichkolwiek pytań, należy skontaktować się z lekarzem. Aby uzyskać dodatkową pomoc lub podzielić się swoją opinią, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania danych kontaktowych miejscowego przedstawiciela.

Budowa wstrzykiwacza w skrócie

Przed użyciem



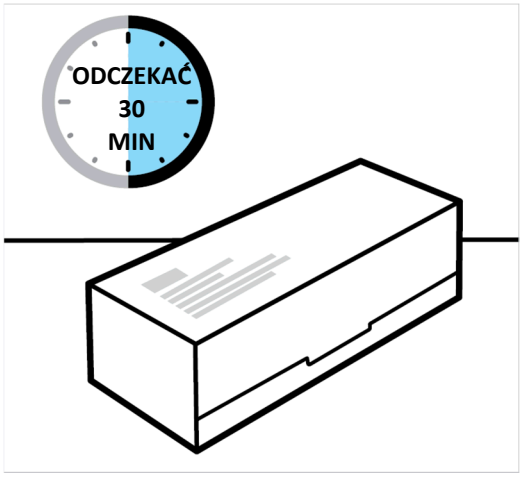
Po użyciu

Żółty tłok wypełnia okienko podglądu

Potrzebne będą:
- **1 wstrzykiwacz**

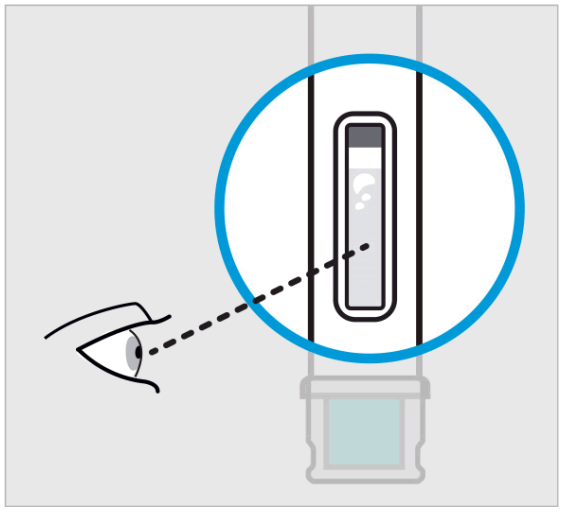
Nie dołączone do opakowania:
- **Waciki nasączone alkoholem**
- **Waciki** lub **gaziki**
- **Plastry samoprzylepne**
- **Pojemnik odporny na przekłucie** (patrz krok 4)

1. Przygotowanie



Pozostawić lek Tremfya do osiągnięcia temperatury pokojowej
Wyjąć pudełko ze wstrzykiwaczem z lodówki i pozostawić pudełko na płaskiej powierzchni w temperaturze pokojowej na około **30 minut** przed użyciem.
Nie ogrzewać wstrzykiwacza w żaden inny sposób.
Sprawdzić termin ważności (EXP) na pudełku.
Nie używać wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął lub jeśli zabezpieczenie na pudełku jest uszkodzone.
Poprosić lekarza lub farmaceutę o nowy wstrzykiwacz.

2. Przygotowanie do wstrzyknięcia



Sprawdzić, czy płyn w okienku jest bezbarwny do bladożółtego
Wyjąć wstrzykiwacz z pudełka.
Sprawdzić płyn przez okienko podglądu. Płyn powinien być bezbarwny do bladożółtego i może zawierać drobne białe lub przezroczyste cząstki. Mogą być również widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne.

Nie wstrzykiwać, jeśli płyn jest:
- mętny lub
- odbarwiony lub
- zawiera duże cząstki

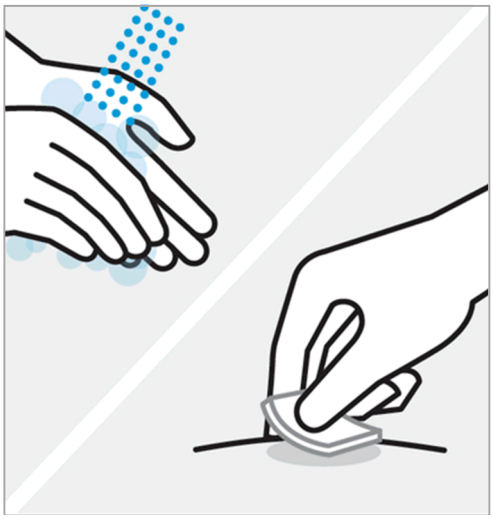
W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania nowego wstrzykiwacza.



Wybrać miejsce wstrzyknięcia
Wybrać jedno z następujących miejsc wstrzyknięcia:

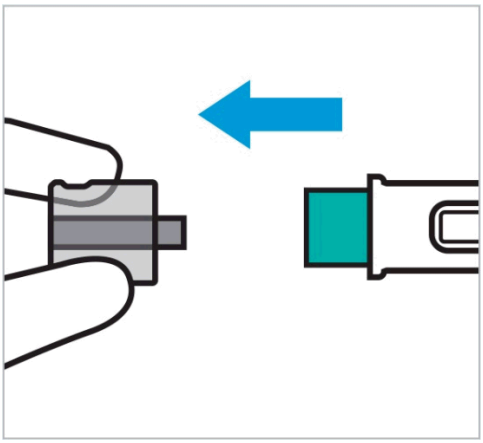
- Przednia część uda
- Dolna część brzucha
- **Nie** stosować w odległości do 5 cm wokół pępka.
- Zewnętrzna okolica ramienia (jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba)

Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, łuszcząca się lub stwardniała. Unikać okolic skóry z bliznami lub rozstępami.



Umyć ręce i oczyścić miejsce wstrzyknięcia
Dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem.
Miejsce na skórze wybrane do wstrzyknięcia należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.
Nie dotykać ani nie dmuchać na miejsce do wstrzyknięcia po jego oczyszczeniu.

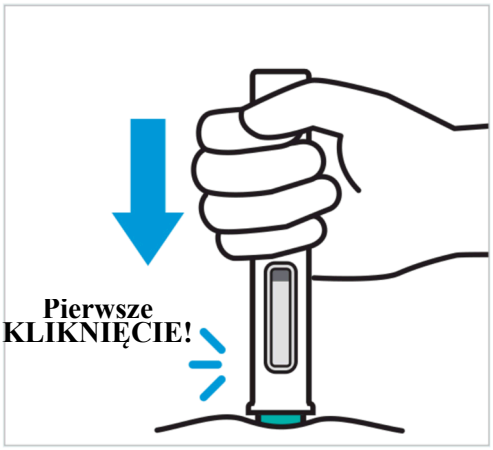
3. Wykonanie wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą wstrzykiwacza



Zdjąć nasadkę przed wstrzyknięciem

Nie dotykać zielonej osłony igły!
Może to spowodować rozpoczęcie wstrzyknięcia i nieotrzymanie dawki.

Zdjąć nasadkę. Normalnym zjawiskiem jest pojawienie się kilku kropel płynu.
Należy wykonać wstrzyknięcie leku Tremfya w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki.
Nie nakładać ponownie nasadki. Może to doprowadzić do uszkodzenia igły.
Nie używać wstrzykiwacza jeśli upadł po zdjęciu nasadki.
Należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty po nowy wstrzykiwacz.



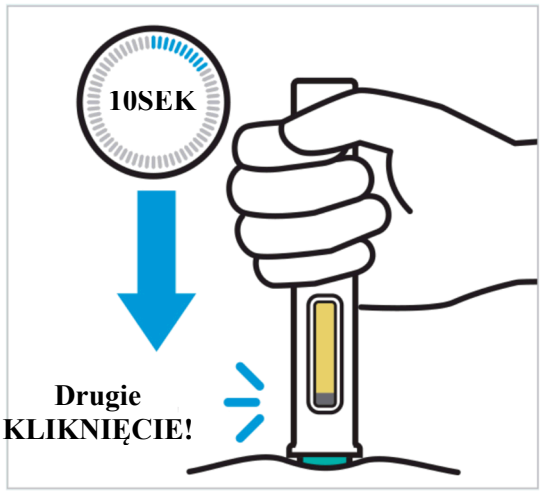
–

Umieścić wstrzykiwacz prostopadle w miejscu wstrzyknięcia, a następnie nacisnąć i przytrzymać wstrzykiwacz

Nie należy unosić wstrzykiwacza w czasie wstrzyknięcia!
W przeciwnym razie, zielona osłona igły zablokuje się, a pacjent nie otrzyma pełnej dawki.

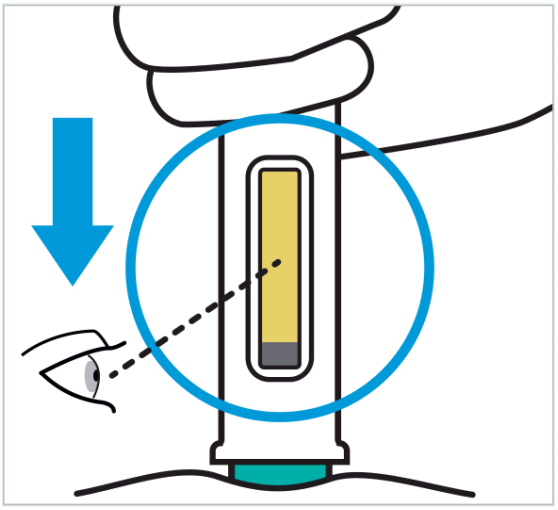
Umieścić wstrzykiwacz prosto w miejscu wstrzyknięcia, tak aby zielona osłona igły przylegała do skóry, a okienko kontrolne było skierowane w stronę użytkownika.
Nacisnąć napełniony wstrzykiwacz i przytrzymać go przy skórze.

Słychać będzie pierwsze kliknięcie.

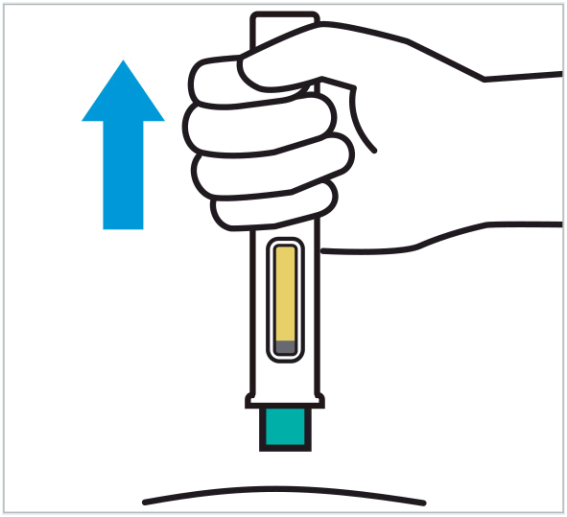


Trzymać wstrzykiwacz mocno przy skórze przez około 10 sekund, aby usłyszeć drugie kliknięcie

Prawie gotowe.



Przytrzymać mocno przy skórze i potwierdzić zakończenie wstrzyknięcia
Wstrzyknięcie jest zakończone, gdy żółty tłok przestanie się poruszać i wypełni okienko podglądu.



Unieść prosto do góry

4. Po wstrzyknięciu



Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia
W miejscu wstrzyknięcia może znajdować się niewielka ilość krwi lub płynu. Delikatnie uciskać miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem, aż krwawienie ustanie.
Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. W razie konieczności przykryć miejsce wstrzyknięcia plastrem.
Wstrzyknięcie zostało zakończone!



Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz i nasadkę
Zużyty wstrzykiwacz i nasadkę należy natychmiast po użyciu umieścić w pojemniku na ostre narzędzia.
Po zapełnieniu pojemnika należy go usunąć zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
Nie wyrzucać (utylizować) wstrzykiwacza do odpadów domowych.
Zużytego pojemnika na ostre narzędzia **nie należy** poddawać recyklingowi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
guselkumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya
3. Jak stosować lek Tremfya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremfya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje

Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest rodzajem białka zwanym przeciwciałem monoklonalnym.

Lek ten działa poprzez blokowanie czynności białka zwanego interleukiną 23 (IL-23), która występuje w zwiększonej ilości u osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego najpierw podaje się inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, w tym występowania krwawych stolców, potrzeby szybkiego i częstego korzystania z toalety, bólu brzucha i stanu zapalnego błony śluzowej jelit. Działanie to może poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie.

Choroba Crohna
Lek Tremfya stosuje się w leczeniu osób dorosłych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z chorobą Crohna najpierw zostaną podane inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya w chorobie Crohna może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, takich jak biegunka, ból brzucha i stan zapalny błony śluzowej jelit. Działania te mogą poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie**.**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya

Kiedy nie stosować leku Tremfya:
- jeśli pacjent ma uczulenie na guselkumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tremfya.
- jeśli pacjent ma czynne zakażenie, w tym czynną gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia zakażenia,
- jeśli pacjent ma nieustępujące lub nawracające zakażenie,
- jeśli pacjent ma gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę,
- jeśli pacjent myśli, że ma zakażenie lub ma objawy zakażenia (patrz poniżej: „Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne"),
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma zaplanowane szczepienie w czasie terapii lekiem Tremfya.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Tremfya.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya oraz w trakcie terapii, zgodnie z zaleceniami lekarza, może być konieczne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić, czy pacjent ma wysoką aktywność enzymów wątrobowych. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może wystąpić częściej u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 4 tygodnie niż u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 8 tygodni (patrz „Jak stosować lek Tremfya" w punkcie 3).

Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne
Lek Tremfya może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya należy zwracać uwagę na objawy tych stanów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia mogą obejmować: gorączkę lub objawy grypopodobne, bóle mięśni, kaszel, duszność, pieczenie podczas oddawania moczu lub oddawanie moczu częściej niż zwykle, krew w plwocinie, utratę masy ciała, biegunkę lub ból brzucha, ciepłą, zaczerwienioną skórę, bolesność skóry lub zmiany na skórze.

Podczas stosowania leku Tremfya stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy, lub pokrzywka (patrz „Ciężkie działania niepożądane" w punkcie 4).

Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i **natychmiast** zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiekolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie.

Dzieci i młodzież
Nie podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Tremfya a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:
- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Tremfya nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek zawierających żywe drobnoustroje).

Ciąża i karmienie piersią
- Nie należy stosować leku Tremfya w ciąży, gdyż nie są znane skutki stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Tremfya oraz przez co najmniej 12 tygodni po ostatnim zastosowaniu leku Tremfya. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka będzie karmić piersią czy stosować lek Tremfya.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek Tremfya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Tremfya zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdej ampułko-strzykawce, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Tremfya

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką dawkę leku Tremfya stosować i jak długo
Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent ma stosować lek Tremfya.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od infuzji dożylnej lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana we wstrzyknięciu podskórnym w różnych miejscach ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę po 4 tygodniach, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:
- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Choroba Crohna
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od wlewu dożylnego lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w różne miejsca ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:

- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Lekarz wspólnie z pacjentem mogą zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie wstrzykiwał lek Tremfya. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Tremfya. Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku. Jest ważne, aby pacjent nie próbował samodzielnie wstrzykiwać leku, zanim nie zostanie przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Tremfya, należy uważnie przeczytać „Instrukcję podawania leku Tremfya" dołączoną do opakowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tremfya
Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Tremfya
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tremfya
Nie przerywać stosowania leku Tremfya bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

<u>Ciężkie działania niepożądane</u>
Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Tremfya i zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Możliwe ciężkie reakcje alergiczne (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób) – objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi mogą być:
- utrudnione oddychanie lub przełykanie
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- silny świąd skóry z czerwoną wysypką lub guzkami
- oszołomienie, niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy

<u>Inne działania niepożądane</u>
Poniższe objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaostrzy się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia układu oddechowego.

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- ból głowy

- ból stawów
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- wysypka
- zaczerwienienie, podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych neutrofilami
- zakażenia wirusem opryszczki pospolitej
- zakażenie grzybicze skóry, np. między palcami stóp (stopa atlety)
- zapalenie żołądka i jelit
- pokrzywka.

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
- reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremfya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie ampułko-strzykawki oraz pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Nie stosować tego leku, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera duże cząstki. Przed użyciem wyjąć opakowanie z lodówki i, nie wyjmując ampułko-strzykawki z opakowania, pozostawić je w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem.

Lek Tremfya przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremfya
- Substancją czynną leku jest guselkumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tremfya zawiera polisorbat 80").

Jak wygląda lek Tremfya i co zawiera opakowanie
Lek Tremfya jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułko-strzykawkę oraz w opakowaniach

zbiorczych zawierających 2 pudełka, każde zawierające 1 ampułko-strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Instrukcje podawania leku
Tremfya
200 mg w ampułko-strzykawce



URZĄDZENIE DO JEDNORAZOWEGO UŻYCIA

Ważne informacje
Lek Tremfya jest dostarczany w ampułko-strzykawce do jednorazowego użycia zawierającej jedną dawkę 200 mg.

Lekarz poinformuje, czy konieczne będzie użycie 1 czy 2 ampułko-strzykawek.

Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent lub jego opiekun będzie mógł samodzielnie dokonywać wstrzyknięć leku Tremfya, pacjent (lub jego opiekun), przed przystąpieniem do wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą ampułko-strzykawki, zostanie przeszkolony odnośnie sposobu przygotowania i wykonywania wstrzyknięcia leku Tremfya.
Należy zapoznać się z poniższą instrukcją przed każdym użyciem ampułko-strzykawki z lekiem Tremfya. Należy mieć na uwadze, że instrukcja może zawierać nowe informacje. Niniejsza instrukcja nie zastąpi rozmowy z lekarzem na temat stanu chorobowego lub sposobu leczenia pacjenta. Przed rozpoczęciem wstrzyknięć należy dokładnie zapoznać się z ulotką dla pacjenta, a w razie jakichkolwiek wątpliwości, skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Każda ampułko-strzykawka leku Tremfya może być użyta tylko jeden raz. Zużytą ampułko-strzykawkę należy wyrzucić (patrz krok 4) po podaniu jednej dawki, nawet jeśli pozostał w niej lek. Nie należy ponownie używać ampułko-strzykawki leku Tremfya.

Lek Tremfya w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do wstrzykiwania pod skórę, a nie domięśniowo lub dożylnie. Po wstrzyknięciu igła cofa się i chowa w osłonie urządzenia.



Informacje dotyczące przechowywania
Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.
Nie zamrażać.
Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i uszkodzeniami mechanicznymi.
Lek Tremfya jak i inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.



Jeśli potrzebna jest pomoc
W razie jakichkolwiek pytań, należy skontaktować się z lekarzem. Aby uzyskać dodatkową pomoc lub podzielić się swoją opinią, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania danych kontaktowych lmiejscowego przedstawiciela.

Budowa ampułko-strzykawki w skrócie

Przed wstrzyknięciem



Tłok
Nie należy nigdy chwytać lub ciągnąć tłoka.

Zabezpieczenie igły

Kołnierz na palec

Okienko kontrolne

Korpus

Igła

Nasadka na igłę
Nie należy zdejmować **nasadki z** igły do czasu, gdy pacjent będzie przygotowany do wstrzyknięcia (patrz krok 3).

Po użyciu



Tłok zatrzymuje się

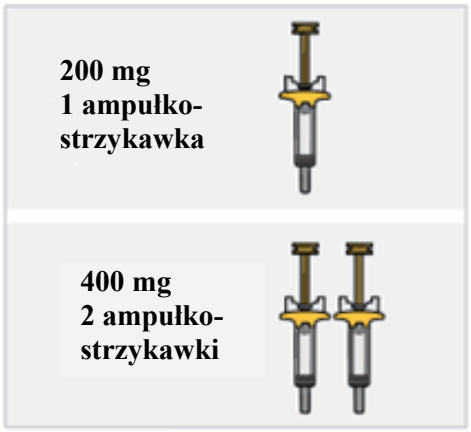
Aktywuje się zabezpieczenie igły

Igła chowa się do korpusu

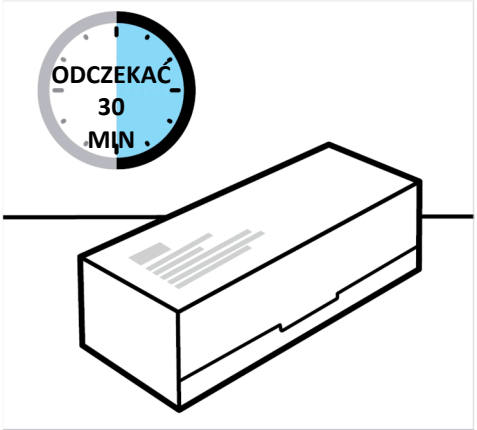
Potrzebne będą:
- **1 lub 2 ampułko-strzykawki w zależności od dawki przepisanej przez lekarza**

Nie dołączone do opakowania:
- **Waciki nasączone alkoholem**
- **Waciki** lub **gaziki**
- **Plastry samoprzylepne**
- **Pojemnik odporny na przekłucie** (patrz krok 4)

1. Przygotowanie

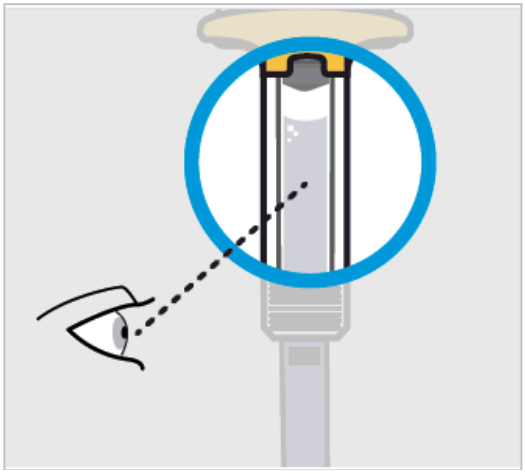


Sprawdzić dawkę, czy konieczne będzie użycie 1 czy 2 ampułko-strzykawek i sprawdzić pudełko (pudełka).
Wyjąć pudełko (pudełka) z ampułko-strzykawką z lodówki.
Sprawdzić termin ważności (EXP).
Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli termin ważności już upłynął lub jeśli zabezpieczenie na pudełku jest uszkodzone.
Poprosić lekarza lub farmaceutę o nową ampułko-strzykawkę.



Pozostawić lek Tremfya do osiągnięcia temperatury pokojowej.
Pozostawić pudełko (pudełka) na płaskiej powierzchni w temperaturze pokojowej na około **30 minut** przed użyciem.
Nie ogrzewać ampułko-strzykawki w żaden inny sposób.

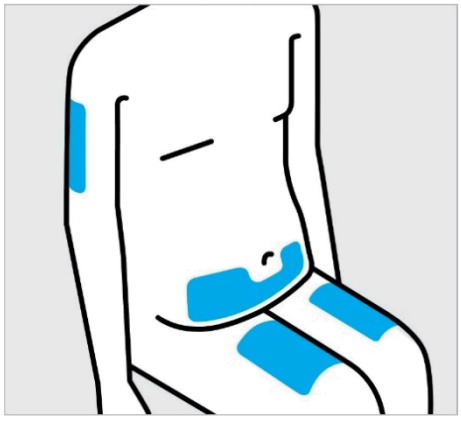
2. Przygotowanie do wstrzyknięcia



Sprawdzić, czy płyn jest bezbarwny do bladożółtego
Wyjąć ampułko-strzykawkę z pudełka.
Sprawdzić płyn przez okienko kontrolne. Płyn powinien być bezbarwny do bladożółtego i może zawierać drobne białe lub przezroczyste cząstki. Mogą być również widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne.

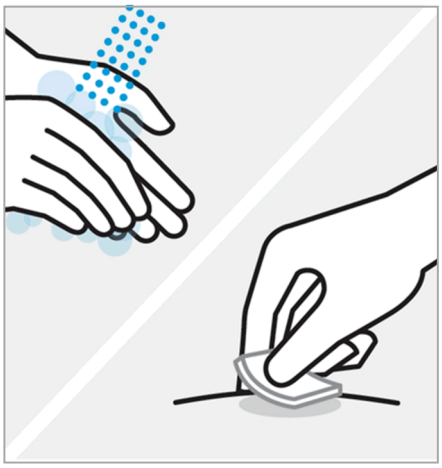
Nie wstrzykiwać, jeśli płyn jest
- mętny lub
- odbarwiony lub
- zawiera duże cząstki

Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli zostanie upuszczona.
W razie wątpliwości należy poprosić lekarza lub farmaceutę o nową ampułko-strzykawkę.



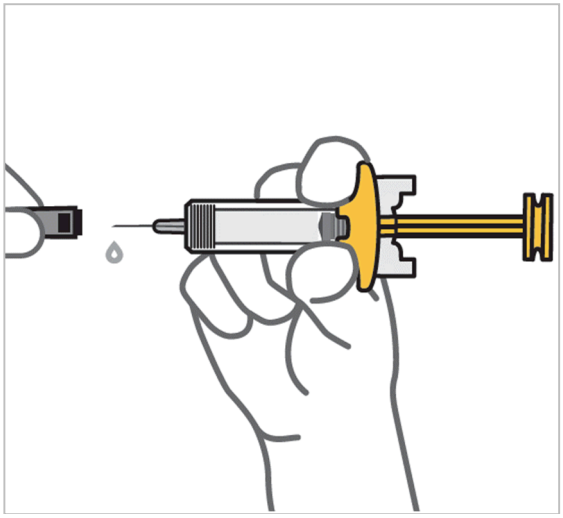
Wybrać miejsce wstrzyknięcia
Wybrać jedno z następujących miejsc wstrzyknięcia:
- Przednia część uda
- Dolna część brzucha
  Nie stosować w odległości do 5 cm wokół pępka
- Zewnętrzna okolica ramienia (jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba)

Jeśli konieczne jest wykonanie 2 wstrzyknięć w celu przyjęcia pełnej dawki, należy wybrać różne obszary lub pozostawić co najmniej 5 centymetrów między miejscami wstrzyknięcia.
Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, łuszcząca się lub stwardniała.
Nie wstrzykiwać w okolicę skóry z bliznami lub rozstępami.

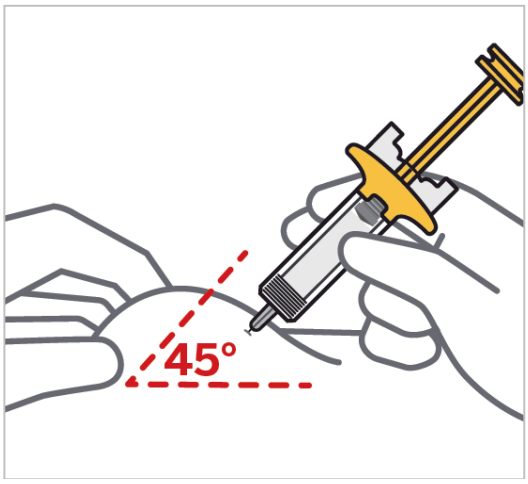


Umyć ręce i oczyścić miejsce wstrzyknięcia
Dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem.
Miejsce na skórze wybrane do wstrzyknięcia należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.
Nie dotykać ani nie dmuchać na miejsce do wstrzyknięcia po jego oczyszczeniu.

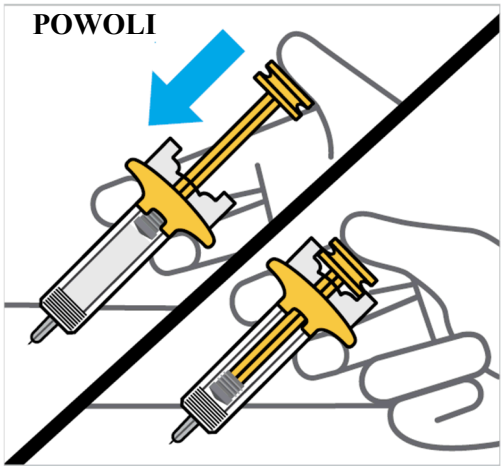
3. Wykonanie wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą ampułko-strzykawki



Zdjąć nasadkę z igły
Trzymać ampułko-strzykawkę, chwytając ją za korpus, z igłą skierowaną od siebie. Można czasem zauważyć kroplę płynu na końcu igły. Jest to normalne.
Należy dokonać wstrzyknięcia leku w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki z igły.
Nie nakładać ponownie nasadki, gdyż można doprowadzić do uszkodzenia igły.
Nie dotykać igły ani nie dotykać igłą jakichkolwiek przedmiotów (powierzchni).
Nie używać ampułko-strzykawki jeśli upadła. Jeśli to się zdarzy należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty po nową ampułko-strzykawkę.
W żadnym momencie **nie** należy przytrzymywać ani ciągnąć tłoka.



Chwycić miejsce wstrzyknięcia i wkłuć igłę pod kątem około 45 stopni
Ważne jest, aby chwycić wystarczającą ilość skóry, aby wstrzyknąć pod skórę, a nie w mięsień.
Wprowadzić igłę szybkim ruchem przypominającym rzutkę.



Powoli naciskać tłok do końca, aż się zatrzyma aby wstrzyknąć cały płyn.
Podczas naciskania tłoka odczuwalny będzie pewien opór, co jest normalne.



Zwolnić nacisk na tłok, aby usunąć igłę ze skóry
Igła wsunie się do urządzenia i zablokuje się.
Jeśli zalecona dawka wymaga dwóch wstrzyknięć, należy powtórzyć kroki od 2 do 4, używając drugiej ampułko-strzykawki.

4. Po wstrzyknięciu



Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia
Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Można ucisnąć wacikiem lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać do momentu ustąpienia krwawienia.
Nie wolno pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia. Można zakleić miejsce wstrzyknięcia plastrem, jeśli to konieczne.
Wstrzyknięcie zostało zakończone!



Usunąć zużytą ampułko-strzykawkę
Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę bezpośrednio po użyciu do pojemnika odpornego na przekłucie.
Po zapełnieniu pojemnika należy go wyrzucić zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
Nie należy wyrzucać ampułko-strzykawki do odpadów domowych.
Zużytego pojemnika na ostre narzędzia **nie należy** poddawać recyklingowi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
guselkumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya
3. Jak stosować lek Tremfya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremfya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje

Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest rodzajem białka zwanym przeciwciałem monoklonalnym.

Lek ten działa poprzez blokowanie czynności białka zwanego interleukiną 23 (IL-23), która występuje w zwiększonej ilości u osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego najpierw podaje się inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, w tym występowania krwawych stolców, potrzeby szybkiego i częstego korzystania z toalety, bólu brzucha i stanu zapalnego błony śluzowej jelit. Działanie to może poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie.

Choroba Crohna
Lek Tremfya stosuje się w leczeniu osób dorosłych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z chorobą Crohna najpierw zostaną podane inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya w chorobie Crohna może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, takich jak biegunka, ból brzucha i stan zapalny błony śluzowej jelit. Działania te mogą poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie**.**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya

Kiedy nie stosować leku Tremfya:
- jeśli pacjent ma uczulenie na guselkumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tremfya.
- jeśli pacjent ma czynne zakażenie, w tym czynną gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia zakażenia,
- jeśli pacjent ma nieustępujące lub nawracające zakażenie,
- jeśli pacjent ma gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę,
- jeśli pacjent myśli, że ma zakażenie lub ma objawy zakażenia (patrz poniżej: „Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne ”),
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma zaplanowane szczepienie w czasie terapii lekiem Tremfya.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Tremfya.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya oraz w trakcie terapii, zgodnie z zaleceniami lekarza, może być konieczne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić, czy pacjent ma wysoką aktywność enzymów wątrobowych. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może wystąpić częściej u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 4 tygodnie niż u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 8 tygodni (patrz „Jak stosować lek Tremfya” w punkcie 3).

Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne
Lek Tremfya może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya należy zwracać uwagę na objawy tych stanów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia mogą obejmować: gorączkę lub objawy grypopodobne, bóle mięśni, kaszel, duszność, pieczenie podczas oddawania moczu lub oddawanie moczu częściej niż zwykle, krew w plwocinie, utratę masy ciała, biegunkę lub ból brzucha, ciepłą, zaczerwienioną skórę, bolesność skóry lub zmiany na skórze.

Podczas stosowania leku Tremfya stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy, lub pokrzywka (patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4).

Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i **natychmiast** zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiekolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie.

Dzieci i młodzież
Nie podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Tremfya a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:
- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Tremfya nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek zawierających żywe drobnoustroje).

Ciąża i karmienie piersią
- Nie należy stosować leku Tremfya w ciąży, gdyż nie są znane skutki stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Tremfya oraz przez co najmniej 12 tygodni po ostatnim zastosowaniu leku Tremfya. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka będzie karmić piersią czy stosować lek Tremfya.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek Tremfya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Tremfya zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Tremfya

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaką dawkę leku Tremfya stosować i jak długo
Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent ma stosować lek Tremfya.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od infuzji dożylnej lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana we wstrzyknięciu podskórnym w różnych miejscach ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę po 4 tygodniach, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:
- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Choroba Crohna
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od wlewu dożylnego lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w różne miejsca ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:

- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Lekarz wspólnie z pacjentem mogą jednak zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie wstrzykiwał lek Tremfya. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Tremfya. Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku. Jest ważne, aby pacjent nie próbował samodzielnie wstrzykiwać leku, zanim nie zostanie przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Tremfya, należy uważnie przeczytać „Instrukcję podawania leku Tremfya", dołączoną do opakowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tremfya
Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Tremfya
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tremfya
Nie przerywać stosowania leku Tremfya bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

<u>Ciężkie działania niepożądane</u>
Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Tremfya i zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Możliwe ciężkie reakcje alergiczne (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób) – objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi mogą być:
- utrudnione oddychanie lub przełykanie
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- silny świąd skóry z czerwoną wysypką lub guzkami
- oszołomienie, niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy.

<u>Inne działania niepożądane</u>
Poniższe objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaostrzy się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia układu oddechowego.

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- ból głowy

- ból stawów
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- wysypka
- zaczerwienienie, podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych neutrofilami
- zakażenia wirusem opryszczki pospolitej
- zakażenie grzybicze skóry, np. między palcami stóp (stopa atlety)
- zapalenie żołądka i jelit
- pokrzywka

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
- reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremfya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza oraz pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Nie stosować tego leku, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę, lub zawiera duże cząstki. Przed użyciem wyjąć opakowanie z lodówki i, nie wyjmując wstrzykiwacza z opakowania, pozostawić je w temperaturze pokojowej na co najmniej 30 minut, przed wstrzyknięciem.

Lek Tremfya przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremfya
- Substancją czynną leku jest guselkumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg guselkumabu w 2 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tremfya zawiera polisorbat 80").

Jak wygląda lek Tremfya i co zawiera opakowanie
Lek Tremfya jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 pudełka, każde zawierające 1 wstrzykiwacz.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 45 94 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 A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

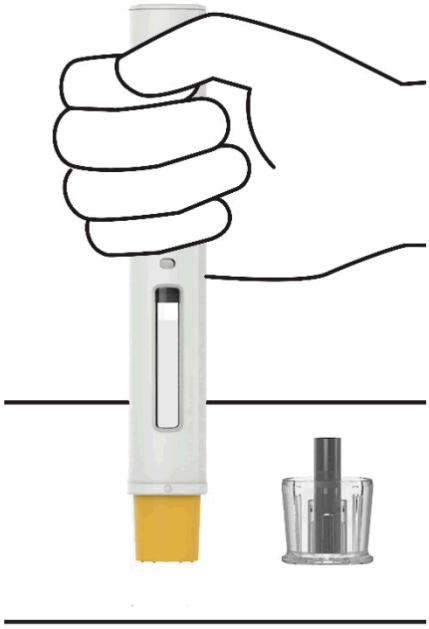
Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Instrukcje podawania leku
Tremfya 200 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym



URZĄDZENIE DO JEDNORAZOWEGO UŻYCIA

Ważne informacje
Lek Tremfya jest dostarczany we wstrzykiwaczu do jednorazowego użycia zawierającym jedną dawkę 200 mg.

Lekarz poinformuje, czy konieczne będzie użycie 1 czy 2 wstrzykiwaczy.

Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent lub jego opiekun będzie mógł samodzielnie dokonywać wstrzyknięć leku Tremfya, pacjent (lub jego opiekun) przed przystąpieniem do wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą wstrzykiwacza zostanie przeszkolony odnośnie sposobu przygotowania i wykonywania wstrzyknięcia leku Tremfya.
Należy zapoznać się z poniższą instrukcją przed każdym użyciem wstrzykiwacza z lekiem Tremfya.
Należy mieć na uwadze, że instrukcja może zawierać nowe informacje. Niniejsza instrukcja nie zastąpi rozmowy z lekarzem na temat stanu chorobowego lub sposobu leczenia pacjenta.
Przed rozpoczęciem wstrzyknięć należy dokładnie zapoznać się z ulotką dla pacjenta, a w razie jakichkolwiek wątpliwości, skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.
Każdy wstrzykiwacz leku Tremfya może być użyty tylko jeden raz. Zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić (patrz krok 4) po podaniu jednej dawki, nawet jeśli pozostał w nim lek. Nie należy ponownie używać wstrzykiwacza.



Informacje dotyczące przechowywania
Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.
Nie zamrażać.
Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem.
Wstrzykiwacz należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i uszkodzeniami mechanicznymi.
Lek Tremfya jak i inne leki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.



Jeśli potrzebna jest pomoc
W razie jakichkolwiek pytań, należy skontaktować się z lekarzem. Aby uzyskać dodatkową pomoc lub podzielić się swoją opinią, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania danych kontaktowych miejscowego przedstawiciela.

Budowa wstrzykiwacza w skrócie



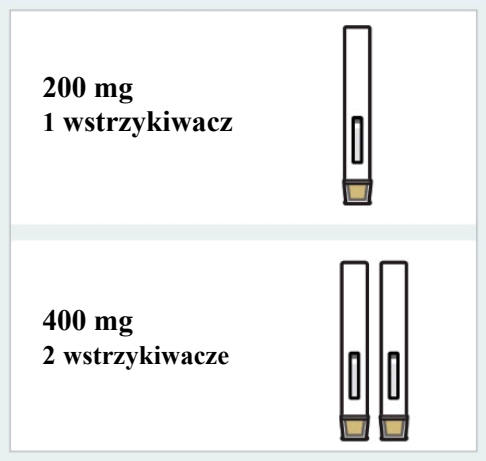
Potrzebne będą:

- **1 lub 2 wstrzykiwacze w zależności od dawki przepisanej przez lekarza**

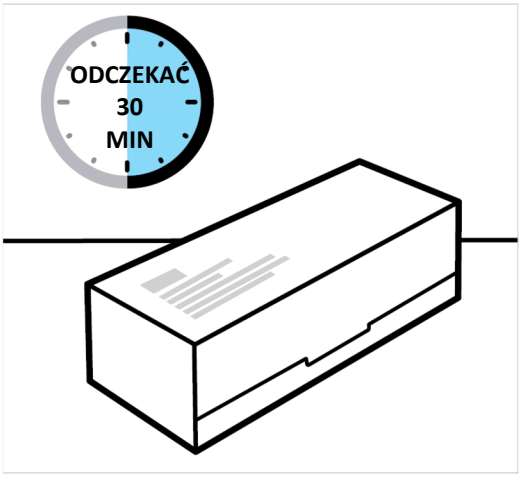
Nie dołączone do opakowania:

- **Waciki nasączone alkoholem**
- **Waciki** lub **gaziki**
- **Plastry samoprzylepne**
- **Pojemnik odporny na przekłucie** (patrz krok 4)

1. Przygotowanie

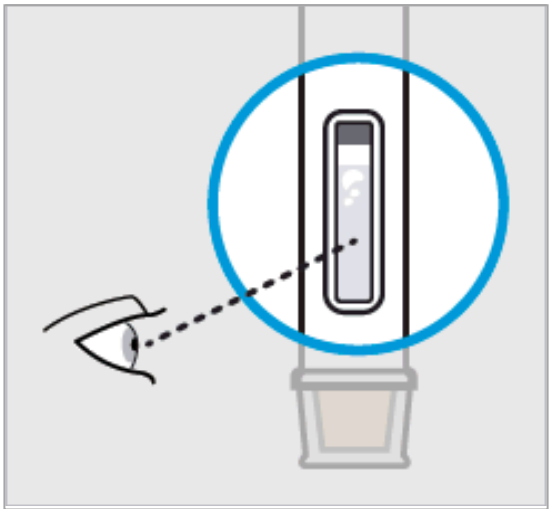


Sprawdzić dawkę, czy konieczne będzie użycie 1 lub 2 wstrzykiwaczy i sprawdzić pudełko (pudełka).
Wyjąć pudełko (pudełka) ze wstrzykiwaczem z lodówki.
Sprawdzić termin ważności (EXP).
Nie używać wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął lub jeśli zabezpieczenie na pudełku jest uszkodzone.
Poprosić lekarza lub farmaceutę o nowy wstrzykiwacz.



Pozostawić lek Tremfya do osiągnięcia temperatury pokojowej
Pozostawić pudełko (pudełka) na płaskiej powierzchni w temperaturze pokojowej na około **30 minut** przed użyciem.
Nie ogrzewać wstrzykiwacza w żaden inny sposób.

2. Przygotowanie do wstrzyknięcia



Sprawdzić, czy płyn w okienku jest bezbarwny do bladożółtego.
Wyjąć wstrzykiwacz z pudełka.
Sprawdzić płyn przez okienko podglądu. Płyn powinien być bezbarwny do bladożółtego i może zawierać drobne białe lub przezroczyste cząstki. Mogą być również widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne.

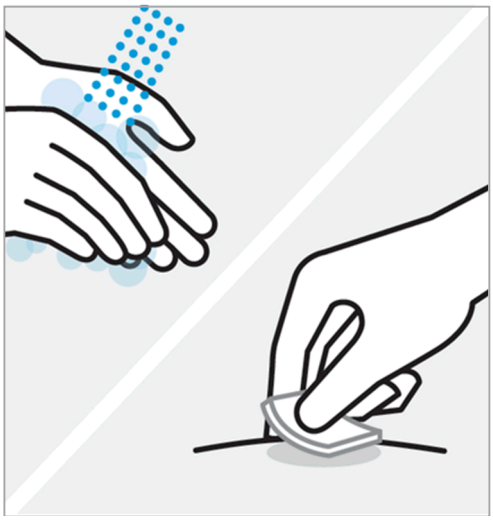
Nie wstrzykiwać, jeśli płyn jest
- mętny lub
- odbarwiony lub
- zawiera duże cząstki.

W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania nowego wstrzykiwacza.



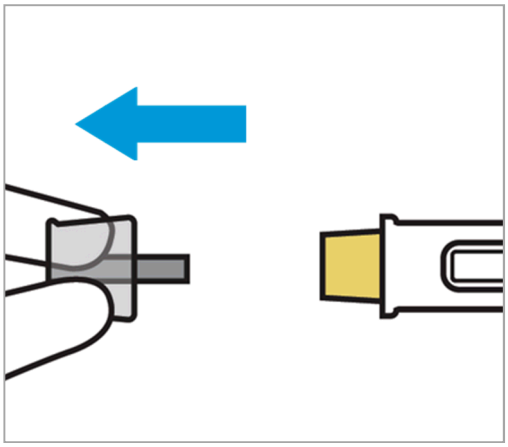
Wybrać miejsce wstrzyknięcia
Wybrać jedno z następujących miejsc wstrzyknięcia:
- **Przednia część uda**
- Dolna część brzucha
- **Nie** stosować w odległości do 5 cm wokół pępka.
- Zewnętrzna okolica ramienia (jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba)

Jeśli konieczne jest wykonanie 2 wstrzyknięć w celu przyjęcia pełnej dawki, należy wybrać różne obszary lub pozostawić co najmniej 5 centymetrów między miejscami wstrzyknięcia.
Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, łuszcząca się lub stwardniała. Unikać okolic skóry z bliznami lub rozstępami.



Umyć ręce i oczyścić miejsce wstrzyknięcia
Dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem.
Miejsce na skórze wybrane do wstrzyknięcia należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.
Nie dotykać ani nie dmuchać na miejsce do wstrzyknięcia po jego oczyszczeniu.

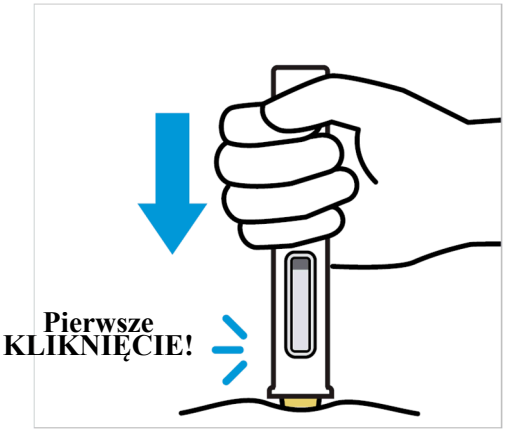
3. Wykonanie wstrzyknięcia leku Tremfya za pomocą wstrzykiwacza



Zdjąć nasadkę przed wstrzyknięciem

Nie dotykać żółtej osłony igły!
Może to spowodować rozpoczęcie wstrzyknięcia i nieotrzymanie dawki.

Zdjąć nasadkę. Normalnym zjawiskiem jest pojawienie się kilku kropel płynu.
Należy wykonać wstrzyknięcie leku Tremfya w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki.
Nie nakładać ponownie nasadki. Może to doprowadzić do uszkodzenia igły.
Nie używać wstrzykiwacza jeśli upadł po zdjęciu nasadki.
Należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty po nowy wstrzykiwacz.

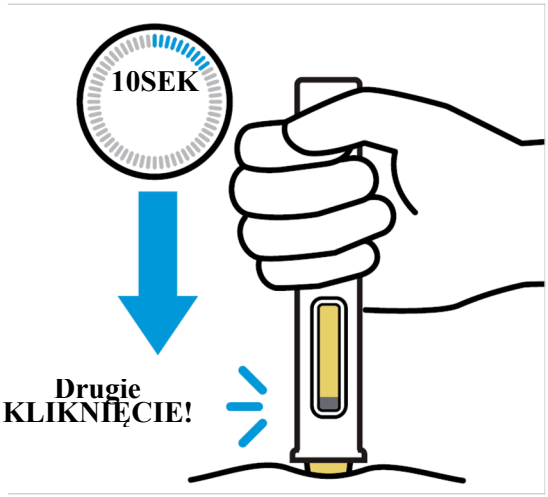


Umieścić wstrzykiwacz prostopadle w miejscu wstrzyknięcia, a następnie nacisnąć i przytrzymać wstrzykiwacz

Nie należy unosić wstrzykiwacza w czasie wstrzyknięcia!
W przeciwnym razie, żółta osłona igły zablokuje się, a pacjent nie otrzyma pełnej dawki.

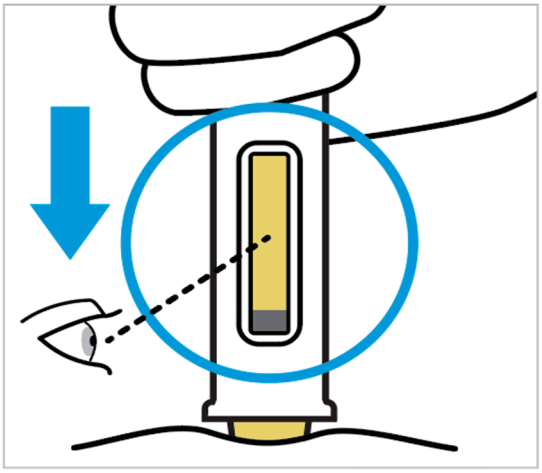
Umieścić wstrzykiwacz prosto w miejscu wstrzyknięcia, tak aby żółta osłona igły przylegała do skóry, a okienko kontrolne było skierowane w stronę użytkownika.
Nacisnąć napełniony wstrzykiwacz i przytrzymać go przy skórze.

Słychać będzie pierwsze kliknięcie.

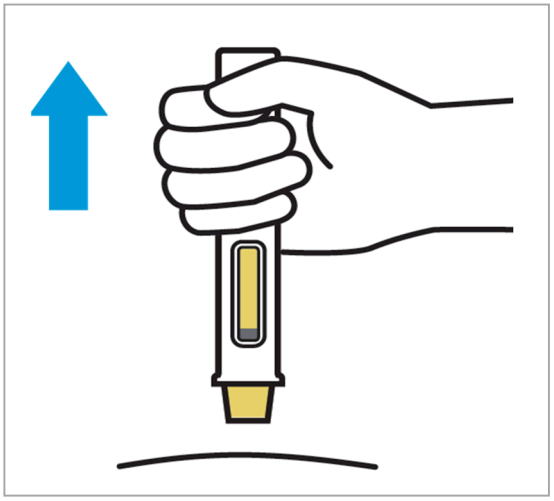


Trzymać wstrzykiwacz mocno przy skórze przez około 10 sekund, aby usłyszeć drugie kliknięcie

Prawie gotowe.



Przytrzymać mocno przy skórze i potwierdzić zakończenie wstrzyknięcia
Wstrzyknięcie jest zakończone, gdy tłok przestanie się poruszać i wypełni okienko podglądu.



Unieść prosto do góry

Jeśli przepisana dawka wymaga dwóch wstrzyknięć, należy powtórzyć kroki od 2 do 4 z drugim wstrzykiwaczem.

4. Po wstrzyknięciu



Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia
W miejscu wstrzyknięcia może znajdować się niewielka ilość krwi lub płynu. Delikatnie uciskać miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem, aż krwawienie ustanie.
Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. W razie konieczności przykryć miejsce wstrzyknięcia plastrem.
Wstrzyknięcie zostało zakończone!



Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz i nasadkę
Zużyty wstrzykiwacz i nasadkę należy natychmiast po użyciu umieścić w pojemniku na ostre narzędzia.
Po zapełnieniu pojemnika należy go usunąć zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
Nie wyrzucać (utylizować) wstrzykiwacza do odpadów domowych.
Zużytego pojemnika na ostre narzędzia **nie należy** poddawać recyklingowi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
guselkumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya
3. Jak stosować lek Tremfya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tremfya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tremfya i w jakim celu się go stosuje

Tremfya zawiera substancję czynną guselkumab, która jest rodzajem białka zwanym przeciwciałem monoklonalnym.

Lek ten działa poprzez blokowanie czynności białka zwanego interleukiną 23 (IL-23), która występuje w zwiększonej ilości u osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Lek Tremfya jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego najpierw podaje się inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, w tym występowania krwawych stolców, potrzeby szybkiego i częstego korzystania z toalety, bólu brzucha i stanu zapalnego błony śluzowej jelit. Działanie to może poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie.

Choroba Crohna
Lek Tremfya stosuje się w leczeniu osób dorosłych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, chorobą zapalną jelit. Pacjentom z chorobą Crohna najpierw zostaną podane inne leki. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na te leki pacjent może otrzymać lek Tremfya.

Stosowanie leku Tremfya w chorobie Crohna może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, takich jak biegunka, ból brzucha i stan zapalny błony śluzowej jelit. Działania te mogą poprawić zdolność do wykonywania normalnych codziennych czynności i zmniejszyć zmęczenie**.**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tremfya

Kiedy nie stosować leku Tremfya:
- jeśli pacjent ma uczulenie na guselkumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tremfya.
- jeśli pacjent ma czynne zakażenie, w tym czynną gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent jest w trakcie leczenia zakażenia,
- jeśli pacjent ma nieustępujące lub nawracające zakażenie,
- jeśli pacjent ma gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę,
- jeśli pacjent myśli, że ma zakażenie lub ma objawy zakażenia (patrz poniżej: „Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne"),
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma zaplanowane szczepienie w czasie terapii lekiem Tremfya.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Tremfya.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tremfya oraz w trakcie terapii, zgodnie z zaleceniami lekarza, może być konieczne wykonywanie badań krwi, aby sprawdzić, czy pacjent ma wysoką aktywność enzymów wątrobowych. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może wystąpić częściej u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 4 tygodnie niż u pacjentów otrzymujących lek Tremfya co 8 tygodni (patrz „Jak stosować lek Tremfya" w punkcie 3).

Uwaga na zakażenia i reakcje alergiczne
Lek Tremfya może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya należy zwracać uwagę na objawy tych stanów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia mogą obejmować: gorączkę lub objawy grypopodobne, bóle mięśni, kaszel, duszność, pieczenie podczas oddawania moczu lub oddawanie moczu częściej niż zwykle, krew w plwocinie, utratę masy ciała, biegunkę lub ból brzucha, ciepłą, zaczerwienioną skórę, bolesność skóry lub zmiany na skórze.

Podczas stosowania leku Tremfya stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy, lub pokrzywka (patrz „Ciężkie działania niepożądane" w punkcie 4).

Należy przerwać stosowanie leku Tremfya i **natychmiast** zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiekolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie.

Dzieci i młodzież
Nie podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Tremfya a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:
- wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Tremfya nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek zawierających żywe drobnoustroje).

Ciąża i karmienie piersią
- Nie należy stosować leku Tremfya w ciąży, gdyż nie są znane skutki stosowania tego leku u kobiet w ciąży. Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Tremfya oraz przez co najmniej 12 tygodni po ostatnim zastosowaniu leku Tremfya. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka będzie karmić piersią czy stosować lek Tremfya.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, by lek Tremfya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Tremfya zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 10 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

Lek Tremfya zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Jednak przed podaniem lek Tremfya jest mieszany z roztworem zawierającym sód. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent stosuje dietę o niskiej zawartości soli.

3. Jak stosować lek Tremfya

Lek Tremfya jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Crohna.

Jaką dawkę leku Tremfya stosować i jak długo
Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent ma stosować lek Tremfya.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od infuzji dożylnej lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana we wstrzyknięciu podskórnym w różnych miejscach ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę po 4 tygodniach, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:
- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Choroba Crohna
Rozpoczęcie leczenia:
Leczenie można rozpocząć od wlewu dożylnego lub podania podskórnego:
- Infuzja dożylna: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 200 mg i zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka podawana do żyły w ramieniu). Po pierwszej

dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.
- Podanie podskórne: Pierwsza dawka leku Tremfya wynosi 400 mg i zostanie podana podskórnie (wstrzyknięcie podskórne) w różne miejsca ciała. Po pierwszej dawce pacjent otrzyma drugą dawkę 4 tygodnie później, a następnie trzecią dawkę po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące:
Dawka podtrzymująca leku Tremfya będzie podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w dawce 100 mg lub 200 mg. O wyborze dawki podtrzymującej zdecyduje lekarz:
- Dawka 100 mg będzie podana 8 tygodni po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 8 tygodni.
- Dawka 200 mg będzie podana 4 tygodnie po trzeciej dawce początkowej leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tremfya
Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Tremfya
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tremfya
Nie przerywać stosowania leku Tremfya bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą pojawić się ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

<u>Ciężkie działania niepożądane</u>
Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Tremfya i zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Możliwe ciężkie reakcje alergiczne (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób) – objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi mogą być:
- utrudnione oddychanie lub przełykanie
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- silny świąd skóry z czerwoną wysypką lub guzkami
- oszołomienie, niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy.

<u>Inne działania niepożądane</u>
Poniższe objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaostrzy się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia układu oddechowego

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- ból głowy
- ból stawów
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- wysypka

- zaczerwienienie, podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- zmniejszona liczba białych krwinek zwanych neutrofilami
- zakażenia wirusem opryszczki pospolitej
- zakażenie grzybicze skóry, np. między palcami stóp (stopa atlety)
- zapalenie żołądka i jelit
- pokrzywka.

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
- reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tremfya

Lek Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest podawany w szpitalu lub klinice i pacjenci nie muszą tego leku przechowywać ani obsługiwać jego podania.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki oraz pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Nie należy stosować leku, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera duże cząsteczki.

Ten lek jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tremfya
- Substancją czynną leku jest guselkumab. Każda fiolka zawiera 200 mg guselkumabu w 20 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: disodu edetynian dwuwodny, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, metionina, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tremfya zawiera polisorbat 80").

Jak wygląda lek Tremfya i co zawiera opakowanie
Lek Tremfya jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, roztworem do infuzji.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

Wytwórca
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/.

----------✂----------

Tremfya 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
guselkumab

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla pracowników należących do fachowego personelu medycznego.

Identyfikowalność
W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produkt leczniczy Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) fiolka do infuzji dożylnej
Lek Tremfya w postaci roztworu do infuzji dożylnej musi być rozcieńczany, przygotowywany i podawany przez pracownika należącego do fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed podaniem lek Tremfya należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Lek Tremfya jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego roztworem, który może zawierać małe półprzezroczyste cząstki. Nie stosować, jeśli płyn zawiera duże cząstki, jest odbarwiony lub mętny.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania i podawania

Produkt leczniczy Tremfya należy dodać do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań w następujący sposób:

1. Pobrać, a następnie usunąć 20 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z 250 ml worka infuzyjnego, co odpowiada objętości produktu leczniczego Tremfya, która ma zostać dodana.
2. Pobrać 20 ml produktu leczniczego Tremfya z fiolki i dodać go do 250 ml worka infuzyjnego z 0,9% chlorkiem sodu do wstrzykiwań, aby uzyskać końcowe stężenie 0,8 mg/ml. Delikatnie wymieszać rozcieńczony roztwór. Wyrzucić fiolkę z pozostałym roztworem.
3. Przed infuzją sprawdzić wzrokowo rozcieńczony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę.
4. Używać wyłącznie zestawu do infuzji z wbudowanym, sterylnym, niepirogennym filtrem o niskim poziomie wiązania białek (wielkość porów 0,2 mikrometra).
5. Nie podawać produktu leczniczego Tremfya jednocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi produktami leczniczymi.
6. Niewykorzystany produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.