

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg гуселкумаб (guselkumab) в 1 ml разтвор.

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 mg гуселкумаб (guselkumab) в 1 ml разтвор.

Гуселкумаб е изцяло човешки имуноглобулин G1 ламбда (IgG1 λ) моноклонално антитяло (mAb), получено в клетки от яйчници на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър и безцветен до светложълт с целево pH 5,8 и приблизителен осмоларитет 367,5 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плаков псориазис

Tremfya е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия.

Псориатичен артрит

Tremfya, приложен самостоятелно или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които не са се повлияли достатъчно или са проявили непоносимост към предшестваща терапия с модифициращо болестта антиревматично лекарство (DMARD) (вж. точка 5.1).

Улцерозен колит

Tremfya е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или биологично лечение.

Болест на Crohn

Tremfya е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за употреба под ръководството и наблюдението на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболяванията, за които е показан.

Дозировка

Плаков псориазис

Препоръчителната доза е 100 mg, приложена чрез подкожна инжекция на Седмици 0 и 4, последвано от поддържаща доза на всеки 8 седмици (q8w).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са се повлияли след 16 седмици на лечение.

Псориатичен артрит

Препоръчителната доза е 100 mg, приложена чрез подкожна инжекция на Седмици 0 и 4, последвано от поддържаща доза на всеки 8 седмици. При пациенти с висок риск от увреждане на ставите според клиничната преценка може да се обмисли прилагане на доза 100 mg на всеки 4 седмици (q4w) (вж. точка 5.1).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са се повлияли след 24 седмици на лечение.

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна доза е 200 mg, приложена чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. *Вижте КХП на Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор.*

След приключване на схемата с индукционната доза препоръчителната поддържаща доза, започваща на Седмица 16, е 100 mg, прилагана чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w). Алтернативно при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка, може да се обмисли поддържаща доза от 200 mg, прилагана чрез подкожна инжекция, като се започне от Седмица 12 и след това на всеки 4 седмици (q4w) (вж. точка 5.1). *За дозата от 200 mg вижте КХП на Tremfya 200 mg инжекционен разтвор.*

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението с гуселкумаб. При пациенти, които са се повлияли от лечението с гуселкумаб, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

Болест на Crohn

Препоръчва се някоя от следните две индукционни дози:

- 200 mg, приложени чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. *Вижте КХП на Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор.*

или

- 400 mg, приложени чрез подкожна инжекция (приложени като две последователни инжекции от 200 mg всяка) на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. *Вижте КХП на Tremfya 200 mg инжекционен разтвор.*

След приключване на схемата с индукционната доза препоръчителната поддържаща доза, започваща на Седмица 16, е 100 mg, прилагана чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w). Алтернативно при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка, може да се обмисли поддържаща доза от 200 mg, прилагана чрез подкожна инжекция, като се започне от Седмица 12 и след това на всеки 4 седмици (q4w) (вж. точка 5.1). *За дозата от 200 mg вижте КХП на Tremfya 200 mg инжекционен разтвор.*

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението с гуселкумаб. При пациенти, които са се повлияли от лечението с гуселкумаб, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро. След това приложението трябва да се възобнови в редовното планирано време.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Има ограничена информация за лица на възраст ≥ 65 години и много ограничена информация за пациенти на възраст ≥ 75 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно или чернодробно увреждане

Tremfya не е проучван при тези популации пациенти. По принцип не се очаква тези заболявания да повлияят значително фармакокинетиката на моноклоналните антитела и корекции на дозата не се считат за необходими. За допълнителна информация относно елиминирането на гуселкумаб вижте точка 5.2.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tremfya при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение. Местата за инжектиране включват корема, бедрото и задната част на мишницата. Tremfya не трябва да се инжектира в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, втвърдена, уплътнена или десквамирана. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като места на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите могат сами да си инжектират Tremfya, ако лекар реши, че това е подходящо. Лекарят обаче трябва да осигури подходящо медицинско проследяване на пациентите. Пациентите трябва да се инструктират да инжектират цялото количество разтвор според „Указанията за употреба“, предоставени в картонената кутия.

За указания за приготвяне на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Сериозна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значими активни инфекции (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Гуселкумаб може да повиши риска от инфекция. Лечението не трябва да се започва при пациенти с клинично значима активна инфекция до отзвучаване на инфекцията или до адекватното ѝ лечение.

Пациентите, лекувани с гуселкумаб, трябва да се инструктират да търсят медицинска помощ при възникване на признаци или симптоми на клинично значима хронична или остра инфекция. Ако пациент развие клинично значима или сериозна инфекция или не се повлиява от стандартната терапия, пациентът трябва да се проследява внимателно и лечението трябва да се преустанови до отзвучаване на инфекцията.

Оценка за туберкулоза преди лечението

Преди започване на лечение пациентите трябва да се изследват за туберкулозна (ТВ) инфекция. Пациентите, получаващи гуселкумаб, трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна ТВ по време на лечението и след него. При пациентите с минала анамнеза за латентна или активна ТВ, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение, трябва да се има предвид анти-ТВ терапия преди започване на лечение.

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Някои от сериозните реакции на свръхчувствителност възникват няколко дни след лечението с гуселкумаб, включително случаи с уртикария и диспнея. Ако настъпи сериозна реакция на свръхчувствителност, приложението на гуселкумаб трябва да се преустанови и незабавно да се започне подходяща терапия.

Повишени нива на чернодробните трансаминази

В клинични проучвания при псориатичен артрит се наблюдава увеличен брой на случаите на повишени чернодробни ензими при пациенти, лекувани с гуселкумаб q4w в сравнение с пациенти, лекувани с гуселкумаб q8w или на плацебо (вж. точка 4.8).

Когато се предписва гуселкумаб q4w при псориатичен артрит, препоръчва се да се прави оценка на чернодробните ензими на изходно ниво и след това според установеното лечение на пациента. Ако се наблюдават повишени нива на аланин аминотрансферазата [ALAT] или на аспартат аминотрансферазата [ASAT] и има подозрения за чернодробно увреждане, индуцирано от лекарството, лечението трябва временно да се прекъсне, докато тази диагноза не бъде изключена.

Имунизации

Преди започване на терапия, трябва да се помисли за извършване на всички подходящи имунизации в съответствие с актуалния местен имунизационен календар. Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно при пациенти, лекувани с гуселкумаб. Липсват данни относно отговора към живи или инактивирани ваксини.

Преди ваксиниране с живи вирусни или живи бактериални ваксини лечението трябва да се спре за най-малко 12 седмици след последната доза и може да се поднови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Предписващите лекари трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта на конкретната ваксина за допълнителна информация и указания относно съпътстваща употреба на имunosупресорни средства след ваксинирането.

Помощни вещества с известно действие

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,5 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена спринцовка/писалка, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия със субстрати на CYP450

В едно проучване фаза I при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис промените в системните експозиции (C_{max} и AUC_{inf}) на мидазолам, S-варфарин, омепразол, декстрометорфан и кофеин след единична доза гуселкумаб не са клинично значими, което показва, че взаимодействия между гуселкумаб и субстрати на различни CYP ензими (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2) са малко вероятни. Не е необходимо коригиране на дозата, когато гуселкумаб се прилага едновременно със субстрати на CYP450.

Едновременна имunosупресивна терапия или фототерапия

В проучвания при псориазис безопасността и ефикасността на гуселкумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични продукти, или фототерапия не са оценявани. В проучвания при псориаитичен артрит едновременната употреба на MTX не изглежда да повлиява безопасността или ефикасността на гуселкумаб.

В проучвания при улцерозен колит и болест на Crohn едновременната употреба на имуномодулатори (напр. азатиоприн [AZA]) или кортикостероиди не изглежда да повлиява безопасността или ефикасността на гуселкумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 12 седмици след лечението.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на гуселкумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Tremfya по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали гуселкумаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешките IgGs се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането и скоро след това намаляват до ниски концентрации; следователно, рискът за кърмачето през този период не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да не се започва

лечение с Tremfya, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. Вижте точка 5.3 за информацията относно екскрецията на гуселкумаб в млякото на животни (дългоопашати макаци).

Фертилитет

Ефектът на гуселкумаб върху фертилитета при хора не е оценен. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tremfya не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е инфекции на дихателните пътища (приблизително 8% от пациентите в проучванията с улцерозен колит, 11% от пациентите в проучванията с болест на Crohn, 15% от пациентите в клиничните проучвания при псориазис и псориаатричен артрит).

Общият профил на безопасност при пациентите, лекувани с Tremfya, е сходен при пациентите с псориазис, псориаатричен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции от клинични проучвания при псориазис, псориаатричен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn, както и нежеланите реакции, съобщени от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са класифицирани по системен органен клас на MedDRA и по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на дихателните пътища
	Нечести	Инфекции с херпес симплекс
	Нечести	Дерматофитоза
	Нечести	Гастроентерит
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Нечести	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Чести	Повишени нива на трансаминазите

	Нечести	Понижен брой на неутрофилите
--	---------	------------------------------

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени нива на трансаминазите

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит нежеланите реакции с повишени нива на трансаминазите (включващи повишена ALAT, повишена ASAT, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази, отклонения в чернодробните функционални показатели, хипертрансаминаземия) се съобщават по-често в групите, лекувани с гуселкумаб (8,6% в групата с подкожно приложение на 100 mg q4w и 8,3% в групата с подкожно приложение на 100 mg q8w), отколкото в групата на плацебо (4,6%). За 1 година нежелани реакции с повишени трансаминази (вж. по-горе) се съобщават при 12,9% от пациентите в групата на q4w и при 11,7% от пациентите в групата на q8w.

Според лабораторните оценки повечето повишения на трансаминазите (ALAT и ASAT) са ≤ 3 x горната граница на нормата (ULN). Увеличенията на трансаминазите от > 3 до ≤ 5 x ULN и > 5 x ULN са с ниска честота, като по-често възникват в групата на гуселкумаб q4w в сравнение с групата с гуселкумаб q8w (Таблица 2). Подобна честота по тежест и по група на лечение е наблюдавана до края на 2-годишното клинично проучване фаза 3 при псориатичен артрит.

Таблица 2: Честота на случаите на пациенти с повишени нива на трансаминазите след изходно ниво в две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит

	До Седмица 24 ^a			До Година 1 ^b	
	Плацебо N=370 ^b	гуселкумаб 100 mg q8w N=373 ^b	гуселкумаб 100 mg q4w N=371 ^b	гуселкумаб 100 mg q8w N=373 ^b	гуселкумаб 100 mg q4w N=371 ^b
ALAT					
>1 до ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 до ≤ 5 x ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
>1 до ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 до ≤ 5 x ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a плацебо-контролиран период

^b пациенти, рандомизирани на плацебо на изходно ниво и преминали след това към гуселкумаб, не са включвани.

^b брой пациенти с най-малко една оценка след изходно ниво за конкретното лабораторно изследване в рамките на периода от време.

В клиничните проучвания при псориазис, за една година честотата на случаите на повишаване на трансаминазите (ALAT и ASAT) за гуселкумаб q8w е подобна на наблюдаваната за гуселкумаб q8w в клиничните проучвания при псориатичен артрит. За 5 години, честотата на случаите на повишаване на трансаминазите не се увеличава с всяка година при лечение с гуселкумаб. Повечето повишения на трансаминазите са ≤ 3 x ULN.

В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно и не води до преустановяване на лечението.

В сборни клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през плацебо-контролирания индукционен период (Седмица 0-12) нежелани събития, свързани с повишени трансаминази (включващи повишена ALT, повишена AST, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази и повишени чернодробни функционални тестове), се съобщават по-

често в групите, лекувани с гуселкумаб (1,7% от пациентите), отколкото в групата на плацебо (0,6% от пациентите). В сборни клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през отчетния период от приблизително една година нежелани събития, свързани с повишени трансаминази (включващи повишена ALT, повишена AST, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази, нарушена чернодробна функция и повишени чернодробни функционални тестове), се съобщават при 3,4% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 4,1% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в сравнение с 2,4% в групата на плацебо.

Въз основа на лабораторните оценки в сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn честотата на повишаване на ALT или AST е по-ниска от тази, наблюдавана в клиничните проучвания фаза III при псориатичен артрит. В сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през плацебо-контролирания период (Седмица 12) при пациентите, лекувани с гуселкумаб, се съобщават повишения на ALT ($< 1\%$ от пациентите) и AST ($< 1\%$ от пациентите) $\geq 3 \times \text{ULN}$. В сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през отчетния период от приблизително една година повишения на ALT и/или AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ се съобщават при 2,7% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 2,6% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в сравнение с 1,9% в групата на плацебо. В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно и не води до прекратяване на лечението.

Понижен брой неутрофили

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит нежеланите реакции с понижен брой неутрофили се съобщават по-често в групата, лекувана с гуселкумаб (0,9%), отколкото в групата на плацебо (0%). За 1 година нежелани реакции с понижен брой неутрофили се съобщават при 0,9% от пациентите, лекувани с гуселкумаб. В повечето случаи понижаването броя на неутрофилите в кръвта е в лека степен, преходно, не е свързано с инфекция и не води до прекратяване на лечението.

Гастроентерит

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориазис гастроентерит настъпва по-често в групата, лекувана с гуселкумаб, (1,1%) отколкото в групата на плацебо (0,7%). До Седмица 264, 5,8% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб, съобщават за гастроентерит. Нежеланите реакции на гастроентерит не са сериозни и не водят до преустановяване на гуселкумаб до Седмица 264. Честотата на случаите на гастроентерит, наблюдаван през плацебо-контролирания период на проучвания при псориатичен артрит, е сходен с наблюдаваните в клиничните проучвания при псориазис.

Реакции на мястото на инжектиране

В две клинични проучвания фаза III при псориазис до Седмица 48, 0,7% от инжекциите с гуселкумаб и 0,3% от инжекциите с плацебо са свързани с реакции на мястото на инжектиране. До Седмица 264 0,4% от инжекциите с гуселкумаб са свързани с реакции на мястото на инжектиране. Реакциите на мястото на инжектиране като цяло са леки до умерени по тежест; нито една не е сериозна и една е довела до преустановяване на гуселкумаб.

До Седмица 24 в две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит броят на пациентите, съобщили 1 или повече реакции на мястото на инжектиране, е нисък и малко по-висок в групите на гуселкумаб, отколкото в групата на плацебо – 5 (1,3%) пациента в групата на гуселкумаб q8w, 4 (1,1%) пациента в групата на гуселкумаб q4w и 1 (0,3%) пациент в групата на плацебо. Един пациент е прекратил лечението с гуселкумаб поради реакция на мястото на инжектиране през плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориатичен артрит. За 1 година процентът на пациентите, съобщаващи 1 или повече реакции на мястото на инжектиране, е 1,6% и 2,4% съответно в групите на гуселкумаб q8w и q4w. Като цяло честотата на инжекциите, които са свързани с реакции на мястото на инжектиране, наблюдавани през плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориатичен артрит, е сходен с честотата, наблюдавана в клиничните проучвания при псориазис.

В клиничното проучване с поддържащо лечение при улцерозен колит фаза III до Седмица 44 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 7,9% (2,5% от инжекциите) в групата на гуселкумаб 200 mg подкожно q4w (гуселкумаб 200 mg е прилаган като две инжекции от 100 mg в клиничното проучване с поддържащо лечение при улцерозен колит фаза III) и няма реакции на мястото на инжектиране в групата на гуселкумаб 100 mg подкожно q8w. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки и нито една не е сериозна.

В клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn до Седмица 48 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 4,1% (0,8% от инжекциите) в групата на лечение, получавала интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg, последвана от 200 mg подкожно q4w, и 1,4% (0,6% от инжекциите) от пациентите в групата на интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg, последвана от 100 mg подкожно q8w. Като цяло реакциите на мястото на инжектиране са леки. Нито една не е сериозна.

В клинични проучвания фаза III при болест на Crohn до Седмица 48 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 7% (1,3% от инжекциите) в групата на лечение, получавала 400 mg подкожна индукция, последвана от 200 mg подкожно q4w, и 4,3% (0,7% от инжекциите) от пациентите с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана от 100 mg подкожно q8w. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки. Нито една не е сериозна.

Имуногенност

Имуногенността на гуселкумаб е оценявана с чувствителен имуен тест за поносимост към лекарството.

В сборните анализи във фаза II и фаза III при пациенти с псориазис и с псориагичен артрит 5% (n=145) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, развиват антитела срещу лекарството до 52 седмици от лечението. Приблизително 8% (n=12) от пациентите, развиващи антитела срещу лекарството, имат антитела, класифицирани като неутрализиращи, което се равнява на 0,4% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. В сборните анализи фаза III при пациенти с псориазис приблизително 15% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, развиват антитела срещу лекарството до 264 седмици от лечението. При приблизително 5% от пациентите, развили антилекарствени антитела, антителата се класифицират като неутрализиращи, което е равно на 0,76% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. Антителата срещу лекарството не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

В сборните анализи във фаза II и фаза III при пациенти с улцерозен колит приблизително 12% (n=58) от пациентите, лекувани с гуселкумаб в продължение на максимум 56 седмици, са развили антилекарствени антитела. От пациентите, развили антилекарствени антитела, приблизително 16% (n=9) имат антитела, които са класифицирани като неутрализиращи, което се равнява на 2% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. Антилекарствените антитела не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

В обобщените анализи от Фаза II и Фаза III до Седмица 48 при пациенти с болест на Crohn, които са лекувани с интравенозна индукция, последвана от схема с подкожна поддържаща доза, приблизително 5% (n=30) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, са развили антилекарствени антитела. От пациентите, развили антилекарствени антитела, приблизително 7% (n=2) са имали антитела, класифицирани като неутрализиращи антитела, което се равнява на 0,3% от пациентите, лекувани с гуселкумаб.

При анализ във фаза III до Седмица 48 при пациенти с болест на Crohn, лекувани с подкожна индукция, последвана от схема с подкожна поддържаща доза, приблизително 9% (n=24) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, са развили антилекарствени антитела. От тези пациенти 13% (n=3) са имали антитела, класифицирани като неутрализиращи антитела, което се равнява на 1% от пациентите, лекувани с гуселкумаб. Антилекарствените антитела не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания са прилагани интравенозни дози гуселкумаб до 1 200 mg, както и подкожни дози до 400 mg с еднократно приложение, без дозолимитиращаограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно трябва да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлеукините; АТС код: L04AC16.

Механизъм на действие

Гуселкумаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло (mAb), което се свързва селективно с протеина интерлеукин 23 (IL-23) с висока специфичност и афинитет чрез мястото на свързване на антигена. IL-23 е цитокин, който участва във възпалението и имунния отговор. Чрез блокиране на свързването на IL-23 с неговия рецептор, гуселкумаб инхибира IL-23-зависимата клетъчна сигнализация и освобождаването на проинфламаторни цитокини.

Нивата на IL-23 са повишени в кожата на пациенти с плаков псориазис. При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn нивата на IL-23 са повишени в тъканта на дебелото черво. При *in vitro* модели се установява, че гуселкумаб инхибира биоактивността на IL-23 чрез блокиране на взаимодействието с рецептора IL-23 на клетъчната повърхност, като така прекъсва сигнализирането, активирането и каскадата на цитокините, медирани от IL-23. Гуселкумаб оказва клинични ефекти върху плаковия псориазис, псориатичния артрит, улцерозния колит и болестта на Crohn посредством блокиране на пътя на цитокина IL-23.

Доказано е, че миелоидните клетки, експресиращи Fc-гама рецептор 1 (CD64), са преобладаващ източник на IL-23 във възпалената тъкан при псориазис, улцерозен колит и болест на Crohn. Гуселкумаб е показал *in vitro* блокиране на IL-23 и свързване с CD64. Тези резултати показват, че гуселкумаб е в състояние да неутрализира IL-23 в клетъчния източник на възпалението.

Фармакодинамични ефекти

В едно проучване фаза I лечението с гуселкумаб води до намалена експресия на гените на пътя IL-23/Th17 и на профилите на експресия на гените, свързани с псориазис, което е доказано чрез анализи на мРНК, получена от биопсии на кожните лезии на пациенти с плаков псориазис на Седмица 12 в сравнение с изходното ниво. В същото проучване фаза I лечението с гуселкумаб води до подобрене на хистологичните показатели на псориазис на Седмица 12, включително намаление на дебелината на епидермиса и на плътността на Т-клетките. Освен това са наблюдавани понижени серумни нива на IL-17A, IL-17F и IL-22 в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани с гуселкумаб в проучванията фаза II и фаза III при плаков псориазис. Тези резултати съответстват на клиничната полза, наблюдавана при лечение на плаков псориазис с гуселкумаб.

В проучвания фаза III при пациенти с псориатичен артрит серумните нива на острофазовите протеини С-реактивен протеин, серумен амилоид А и IL-6 и ефекторните цитокини на Th17 IL-17A, IL-17F и IL-22 са повишени на изходно ниво. Гуселкумаб понижава нивата на тези протеини в рамките на 4 седмици след започване на лечението. Гуселкумаб понижава допълнително нивата на тези протеини до Седмица 24 в сравнение с изходното ниво, както и с плацебо.

При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn лечението с гуселкумаб води до понижаване на възпалителните маркери, включително С-реактивния протеин (CRP) и фекалния калпротектин, през индукционната Седмица 12, което се запазва и след една година поддържащо лечение. Нивата на серумните протеини IL-17A, IL-22 и IFN γ намаляват още на Седмица 4 и продължават да намаляват до Седмица 12 от индукцията. Гуселкумаб също така намалява нивата на РНК на IL-17A, IL-22 и IFN γ при биопсия от лигавицата на дебелото черво през Седмица 12.

Клинична ефикасност и безопасност

Плаков псориазис

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценявани в три рандомизирани, двойнослепи, контролирани с активно вещество проучвания фаза III при възрастни пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които са подходящи за фототерапия или системна терапия.

VOYAGE 1 и VOYAGE 2

Две проучвания (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) оценяват ефикасността и безопасността на гуселкумаб спрямо плацебо и адалимумаб при 1829 възрастни пациенти. Пациентите, рандомизирани за лечение с гуселкумаб (N = 825), получават 100 mg на Седмици 0 и 4 и след това през 8 седмици (q8w) до Седмица 48 (VOYAGE 1) и Седмица 20 (VOYAGE 2). Пациентите, рандомизирани за лечение с адалимумаб (N = 582), получават 80 mg на Седмица 0 и 40 mg на Седмица 1, последвано от 40 mg през седмица (q2w) до Седмица 48 (VOYAGE 1) и Седмица 23 (VOYAGE 2). В двете проучвания пациентите, рандомизирани за плацебо (N = 422), получават гуселкумаб 100 mg на Седмици 16, 20 и q8w след това. Във VOYAGE 1 всички пациенти, включително рандомизирани за лечение с адалимумаб на Седмица 0, започват да получават открито гуселкумаб q8w на Седмица 52. Във VOYAGE 2 пациентите, рандомизирани за лечение с гуселкумаб на Седмица 0, които са респондери по отношение на Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 на Седмица 28, са рандомизирани отново или да продължат лечението с гуселкумаб q8w (поддържащо лечение), или да получават плацебо (оттегляне от лечение). Оттеглените от лечението пациенти са подновили приема на гуселкумаб (приложен по време на повторното лечение, 4 седмици по-късно и q8w след това) при най-малко 50% загуба от подобрението на PASI на Седмица 28. Пациентите, рандомизирани за лечение с адалимумаб на Седмица 0, които не са постигнали PASI 90 отговор, получават гуселкумаб на Седмици 28, 32 и q8w след това. Във VOYAGE 2 всички пациенти започват да получават открито гуселкумаб q8w на Седмица 76.

Характеристиките на заболяването на изходно ниво си съответстват при проучваните популации във VOYAGE 1 и 2 с медиана на телесната повърхност (body surface area, BSA) съответно 22% и 24%, медиана на изходния PASI скор 19 за двете проучвания, медиана на изходния скор за дерматологичния индекс за качество на живот (dermatology quality of life index, DLQI) съответно 14 и 14,5, изходен скор за обща оценка на изследователя (investigator global assessment, IGA) за тежко увреждане при 25% и 23% от пациентите и анамнеза за псориатичен артрит съответно при 19% и 18% от пациентите.

От всички пациенти, включени във VOYAGE 1 и 2, съответно 32% и 29% не са лекувани нито с конвенционална системна терапия, нито с биологично лечение, 54% и 57% са получавали предходна фототерапия, а 62% и 64% са лекувани с конвенционална системна терапия. В двете проучвания 21% са лекувани с предходна биологична терапия, включително 11%, които са

получили най-малко едно лекарство с антагонист на тумор некротизиращия фактор алфа (TNF α), и приблизително 10%, които са получили анти-IL-12/IL-23 средство.

Ефикасността на гуселкумаб е оценявана по отношение на цялостното кожно заболяване, на регионално заболяване (скалп, длани и ходила и нокти), качество на живот и резултати, съобщени от пациента. Съставните първични крайни точки във VOYAGE 1 и 2 са процентът пациенти, постигнали „изчистване“ или минимален IGA скор (IGA 0/1) и PASI 90 отговор на Седмица 16 спрямо плацебо (вж. Таблица 3).

Цялостно кожно заболяване

Лечението с гуселкумаб води до значимо подобрение на показателите за активност на заболяването в сравнение с плацебо и адалимумаб на Седмица 16 и в сравнение с адалимумаб на Седмици 24 и 48. Основните резултати за ефикасност от първичната и главните вторични проучвани крайни точки са показани на Таблица 3 по-долу.

Таблица 3: Обобщение на клиничните отговори във VOYAGE 1 и VOYAGE 2

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

^а p < 0,001 за сравнението между гуселкумаб и плацебо.

^б p < 0,001 за сравнението между гуселкумаб и адалимумаб на главните вторични крайни точки.

^в p < 0,001 за сравненията между гуселкумаб и плацебо на съставните първични крайни точки.

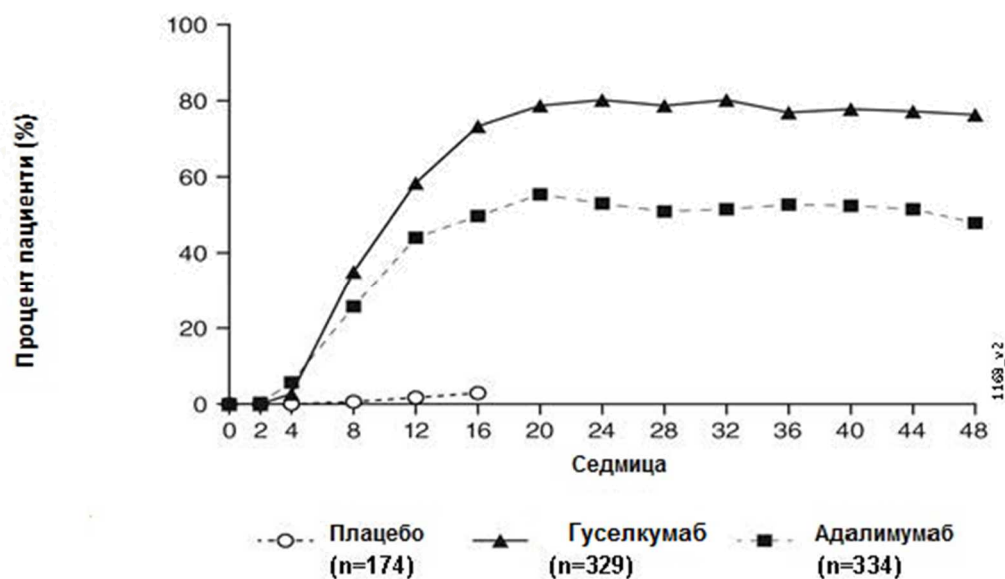
^г сравнения между гуселкумаб и адалимумаб не са извършвани.

^д p < 0,001 за сравнението между гуселкумаб и адалимумаб.

Отговор във времето

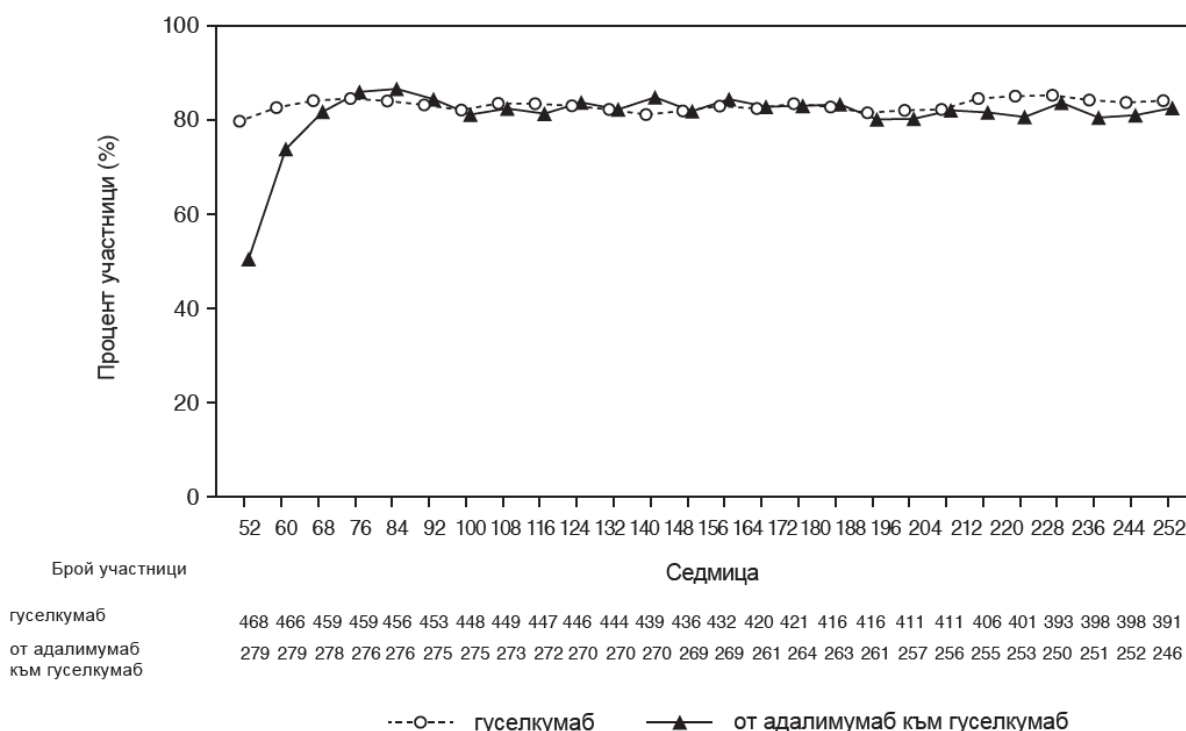
Гуселкумаб показва бързо начало на ефикасност със значимо по-висок процент подобрение на PASI в сравнение с плацебо още на Седмица 2 (p < 0,001). Процентът на пациентите, постигнали отговор PASI 90, е числено по-висок при гуселкумаб в сравнение с адалимумаб, като започва на Седмица 8 и разликата достига максимални стойности около Седмица 20 (VOYAGE 1 и 2) и се поддържа до Седмица 48 (VOYAGE 1) (вж. Фигура 1).

Фигура 1: Процент пациенти, които постигат отговор PASI 90 до седмица 48, по посещение (пациенти, рандомизирани на седмица 0) във VOYAGE 1



Във VOYAGE 1, при пациенти, получили непрекъснато лечение с гуселкумаб, честотата на PASI 90 отговор се поддържа от Седмица 52 до Седмица 252. При пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб на Седмица 0, които са преминали към лечение с гуселкумаб на Седмица 52, честотата на PASI 90 отговор се повишава от Седмица 52 до Седмица 76 и след това се поддържа до Седмица 252 (вж. Фигура 2).

Фигура 2: Процент пациенти, които постигат PASI 90 отговор по визити в отворената фаза на VOYAGE 1



Ефикасността и безопасността на гуселкумаб не зависят от възрастта, пола, расата, телесното тегло, локализацията на плаките, изходната тежест на PASI, наличието на съпътстващ

псориатичен артрит и от предходна терапия с биологични лекарства. Гуселкумаб е ефикасен при пациенти, нелекувани с конвенционална системна терапия, нелекувани с биологични лекарства и при пациенти, с експозиция на биологични лекарства.

Във VOYAGE 2, 88,6% от пациентите, получаващи поддържащо лечение с гуселкумабна Седмица 48, са респондери по отношение на PASI 90 в сравнение с 36,8% от пациентите, които са оттеглени от лечението на Седмица 28 ($p < 0,001$). Загуба на отговор PASI 90 се отбелязва още 4 седмици след оттегляне на лечението с гуселкумаб с медиана на времето до загуба на PASI 90 отговор от приблизително 15 седмици. При пациентите, които са се оттеглили от лечението и впоследствие са подновили лечението с гуселкумаб, 80% възстановяват отговора PASI 90 при оценка 20 седмици след започване на повторното лечение.

Във VOYAGE 2 от 112 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб, които не успяват да постигнат PASI 90 отговор на Седмица 28, 66% и 76% постигат PASI 90 отговор съответно след 20 и 44 седмици на лечение с гуселкумаб. В допълнение, при 95 пациенти, рандомизирани за лечение с гуселкумаб, които не успяват да постигнат PASI 90 отговор на Седмица 28, 36% и 41% постигат PASI 90 отговор съответно след допълнителни 20 и 44 седмици на лечение с гуселкумаб. Не са наблюдавани никакви нови находки по отношение на безопасността при пациентите, които са преминали от адалимумаб към гуселкумаб.

Регионално заболяване

Във VOYAGE 1 и 2 е наблюдавано значимо подобрение на псориазиса на скалпа, дланите и ходилата и ноктите (измерено съответно чрез Обща оценка на скалпа от изследователя [Scalp-specific Investigator Global Assessment - ss-IGA], Обща оценка от лекаря на ръцете и/или краката [Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet - hf-PGA], Обща оценка от лекаря на ноктите на ръцете [Fingernail Physician's Global Assessment - f-PGA] и Индекс за тежест на засягане на ноктите при псориазис [Nail Psoriasis Severity Index - NPSI]) при лекуваните с гуселкумаб пациенти в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, на Седмица 16 ($p < 0,001$, Таблица 4). Гуселкумаб показва превъзходство в сравнение с адалимумаб при псориазис на скалпа и на дланите и ходилата на Седмица 24 (VOYAGE 1 и 2) и Седмица 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, с изключение на псориазиса на дланите и ходилата на Седмица 24 [VOYAGE 2] и Седмица 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Таблица 4: Обобщение на отговорите при регионално заболяване във VOYAGE 1 и VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	гуселкумаб	адалимумаб	Плацебо	гуселкумаб	адалимумаб
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^б , n (%)						
Седмица 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^в	201 (70,3) ^г	22 (10,9)	329 (80,6) ^в	130 (67,0) ^г
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^б , n (%)						
Седмица 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^д	53 (55,8) ^г	9 (14,3)	88 (77,2) ^д	40 (71,4) ^г
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Седмица 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^д	88 (50,9) ^г	18 (14,6)	128 (52,0) ^д	74 (59,7) ^г
NPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Процент подобрение, средно (SD)						
Седмица 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^д	38,0 (53,9) ^г	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^д	46,9 (48,1) ^г

^a Включва само пациентис ss-IGA, f-PGA, hf-PGA скор ≥ 2 на изходно ниво или изходен NPSI скор > 0 .

^б Включва само пациенти, постигнали ≥ 2 степени подобрение на ss-IGA и/или hf-PGA спрямо изходното ниво.

^в $p < 0,001$ за сравнението между гуселкумаб и плацебо на главната вторична крайна точка.

^г сравнения между гуселкумаб и адалимумаб не са извършвани.

^д $p < 0,001$ за сравнението между гуселкумаб и плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето / Резултати, съобщени от пациента

Във VOYAGE 1 и 2 значимо по-голямо подобрене на качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез Дерматологичен индекс за качеството на живот (Dermatology Life Quality Index - DLQI), и на симптомите (сърбеж, болка, парене, смъдене и ригидност на кожата) и признаците (сухота, напукване, разслояване или лющене на кожата, зачервяване и кървене) на псориазис, съобщени от пациента, измерени по Дневника за симптомите и признаците на псориазис (Psoriasis Symptoms and Signs Diary - PSSD), е наблюдавано при пациентите, лекувани с гуселкумаб, в сравнение с пациентите с плацебо на Седмица 16 (Таблица 5). Признаците на подобрене на резултатите, съобщени от пациента, се запазват до Седмица 24 (VOYAGE 1 и 2) и Седмица 48 (VOYAGE 1). Във VOYAGE 1 при пациентите, получавали непрекъснато лечение с гуселкумаб, това подобрене се поддържа в отворената фаза до Седмица 252 (Таблица 6).

Таблица 5: Обобщение на резултатите, съобщени от пациента, на седмица 16 във VOYAGE 1 и VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	гуселкумаб	адалимумаб	Плацебо	гуселкумаб	адалимумаб
DLQI , пациенти с изходен скор	170	322	328	248	495	247
Промяна от изходно ниво, средно (стандартно отклонение)						
Седмица 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^а	-9,3 (7,8) ^б	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^а	-9,7 (6,8) ^б
PSSD Скор за симптоми , пациенти с изходен скор > 0	129	248	273	198	410	200
Скор за симптоми = 0, n (%)						
Седмица 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^а	45 (16,5) ^б	0	112 (27,3) ^а	30 (15,0) ^б
PSSD Скор за признаци , пациенти с изходен скор > 0	129	248	274	198	411	201
Скор за признаци = 0, n (%)						
Седмица 16	0	50 (20,2) ^а	32 (11,7) ^б	0	86 (20,9) ^а	21 (10,4) ^б

^а p < 0,001 за сравнението между гуселкумаб и плацебо.

^б сравнения между гуселкумаб и адалимумаб не са извършвани.

^в p < 0,001 за сравнението между гуселкумаб и плацебо на главните вторични крайни точки.

Таблица 6: Обобщение на резултатите, съобщени от пациента, в отворената фаза на VOYAGE 1

	гуселкумаб			адалимумаб-гуселкумаб		
	Седмица 76	Седмица 156	Седмица 252	Седмица 76	Седмица 156	Седмица 252
DLQI скор > 1 на изходно ниво, n	445	420	374	264	255	235
Пациенти с DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD Скор за симптоми , пациенти с изходен скор > 0	347	327	297	227	218	200
Скор за симптоми = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Скор за признаци , пациенти с изходен скор > 0	347	327	297	228	219	201

Скор за признаци = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)
-----------------------------	-------------	------------	------------	------------	------------	------------

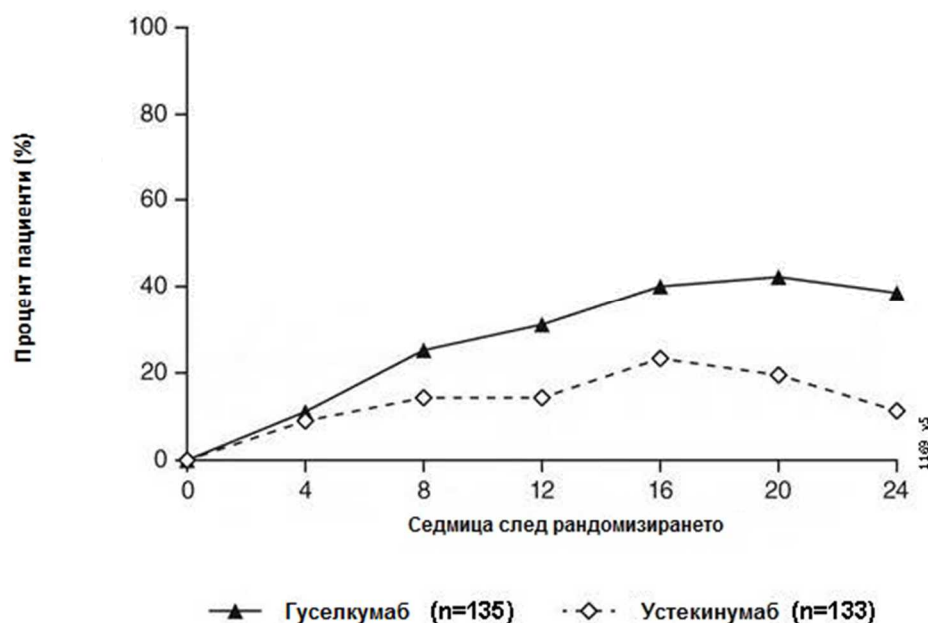
Във VOYAGE 2 пациентите с гуселкумаб имат значимо по-голямо подобрене спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо на качеството на живот, свързано със здравето, тревожността и депресията и показателите за ограничение на работата на Седмица 16, измерени съответно чрез 36-точковия Short Form (SF-36) въпросник за наблюдение на здравето, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) и Work Limitations Questionnaire (WLQ). Подобренето на SF-36, HADS и WLQ се запазва до Седмица 48 и в отворената фаза до Седмица 252 при пациентите, рандомизирани за получаване на поддържаща терапия на Седмица 28.

NAVIGATE

Проучването NAVIGATE изследва ефикасността на гуселкумаб при пациенти с незадоволителен отговор (т.е. които не са постигнали „изчистване“ или „минимален“ отговор, определен като IGA ≥ 2) към устекинумаб на Седмица 16. Всички пациенти (N = 871) получават „открито“ устекинумаб (45 mg ≤ 100 kg и 90 mg > 100 kg) на Седмици 0 и 4. На Седмица 16 268 пациенти със скор IGA ≥ 2 са рандомизирани или да продължат лечението с устекинумаб (N = 133) q12w, или да започнат лечение с гуселкумаб (N = 135) на Седмици 16, 20 и q8w след това. Изходните характеристики на рандомизираните пациенти са подобни на тези във VOYAGE 1 и 2.

След рандомизиране първичната крайна точка е броят на посещенията след рандомизирането между Седмици 12 и 24, при които пациентите постигат скор IGA 0/1 и имат подобрене ≥ 2 степени. Пациентите са преглеждани през интервали от четири седмици при общо четири посещения. Сред пациентите, които не се повлияват достатъчно от устекинумаб по времето на рандомизиране, значимо по-голямо подобрене на ефикасността е наблюдавана при пациенти, преминаващи към лечение с гуселкумаб, в сравнение с пациентите, които продължават лечението с устекинумаб. Между 12 и 24 седмици след рандомизирането пациентите с гуселкумаб постигат IGA скор 0/1 с подобрене ≥ 2 степени два пъти по-често от пациентите с устекинумаб (съответно средно 1,5 спр. 0,7 посещения, $p < 0,001$). Освен това, 12 седмици след рандомизирането по-висок процент пациенти с гуселкумаб в сравнение с пациентите с устекинумаб постигат IGA скор 0/1 и подобрене ≥ 2 степени (съответно 31,1% спр. 14,3%; $p = 0,001$) и PASI 90 отговор (съответно 48% спр. 23%, $p < 0,001$). Разликите в степента на повлияване между пациентите, лекувани с гуселкумаб и с устекинумаб, се отбелязват още 4 седмици след рандомизирането (съответно 11,1% и 9,0%) и достигат максимални стойности 24 седмици след рандомизирането (вж. Фигура 3). Не са наблюдавани нови находки по отношение на безопасността при пациентите, които са преминали от устекинумаб към гуселкумаб.

Фигура 3: Процент пациенти в NAVIGATE, постигнали скор IGA „изчистване“ (0) или „минимален“ (1) и подобрение от най-малко 2 степени на IGA от седмица 0 до седмица 24, според посещението след рандомизиране



ECLIPSE

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са изследвани и в едно двойносляпо проучване в сравнение със секукинумаб. Пациентите са рандомизирани за получаване на гуселкумаб (N = 534; 100 mg на Седмица 0, 4 и q8w след това) илисекукинумаб (N = 514; 300 mg на Седмица 0, 1, 2, 3, 4 и q4w след това). Последната доза ена седмица 44 за двете групи на лечение.

Характеристиките на заболяването на изходно ниво съответстватна популация с умерен до тежък плаков псориазис, с медиана на BSAот 20%, и медиана на PASI скор от 18, и IGA скор за тежко увреждане при 24% от пациентите.

Гуселкумаб превъзхожда секукинумаб, измерено чрез първичната крайна точка PASI 90 отговор на Седмица 48 (84,5% спрямо 70,0%, $p < 0,001$). Сравнителните честоти на отговорPASIса представени в Таблица 7.

Таблица 7: Честоти на PASI отговор в ECLIPSE

	Брой пациенти (%)	
	гуселкумаб (N = 534)	секукинумаб (N = 514)
Първична крайна точка		
Отговор PASI 90 на Седмица 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Основни вторични крайни точки		
Отговор PASI 75 на Седмица 12 и на Седмица 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Отговор PASI 75 на Седмица 12	477 (89,3%) ^b	471 (91,6%)
Отговор PASI 90 на Седмица 12	369 (69,1%) ^b	391 (76,1%)
Отговор PASI 100 на Седмица 48	311 (58,2%) ^b	249 (48,4%)

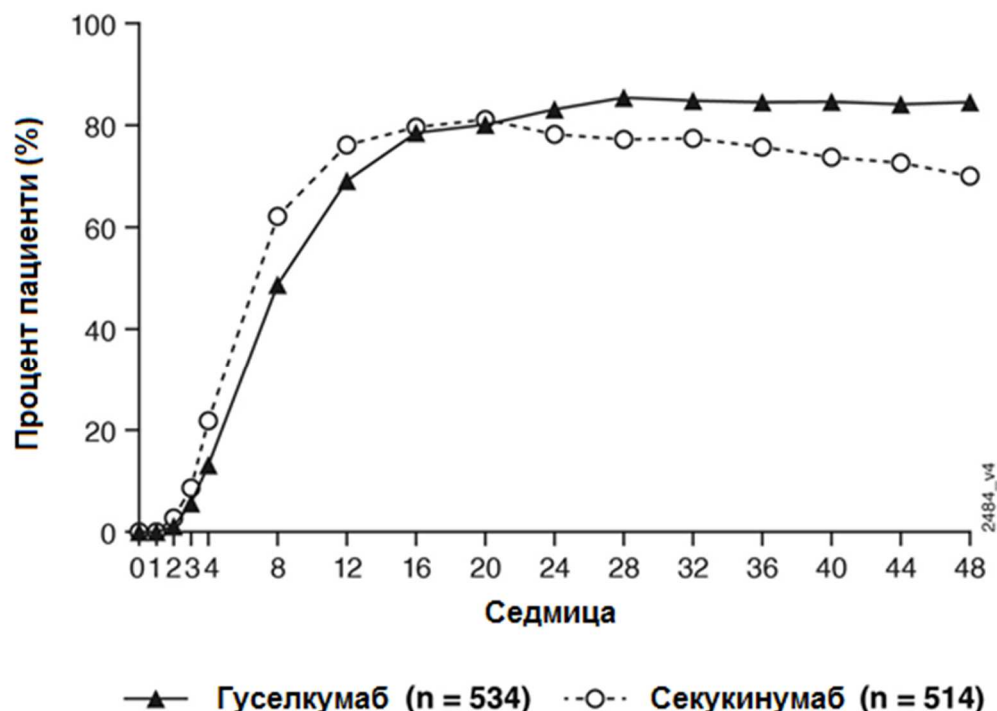
^a $p < 0,001$ за превъзходство

^b $p < 0,001$ за не по-малка ефикасност (non-inferiority), $p = 0,062$ за превъзходство

^b формално статистическо изследване не е провеждано

Честотите на PASI 90 отговорна гуселкумаб и секукинумаб до Седмица 48 са представени на Фигура 4.

Фигура 4: Процент пациенти, достигнали PASI 90 отговор до седмица 48, по визити (пациенти, рандомизирани на Седмица 0) вECLIPSE



Псориатичен артрит (PsA)

Гуселкумаб показва подобрене на признаците и симптомите, физическата функция и свързаното със здравето качество на живот и намалява скоростта на прогресиране на периферните ставни увреждания при възрастни пациенти с активен PsA.

DISCOVER 1 и DISCOVER 2

Две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III (DISCOVER 1 и DISCOVER 2) оценяват ефикасността и безопасността на гуселкумаб спрямо плацебо при възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 подути и ≥ 3 болезнени стави и ниво на С-реактивен протеин (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl в DISCOVER 1 и ≥ 5 подути и ≥ 5 болезнени стави и ниво на CRP $\geq 0,6$ mg/dl в DISCOVER 2), въпреки лечението с конвенционалния синтетичен (conventional synthetic, cs) DMARD, апремиласт или терапията с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Пациентите в тези проучвания са диагностицирани с PsA въз основа на критериите за класификация на псориатичен артрит [Classification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR] с медиана на продължителността 4 години. В двете проучвания са включени пациенти с различни подтипове на PsA, включително полиартикуларен артрит с отсъствие на ревматоидни възли (40%), спондилит с периферен артрит (30%), асиметричен периферен артрит (23%), дистално интерфалангеално засягане (7%) и инвалидизиращ артрит (1%). Над 65% и 42% от пациентите са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво, а над 75% от пациентите са имали медиана на телесната повърхност (BSA), засегната от псориазиса $\geq 3\%$. В DISCOVER 1 и DISCOVER 2 са оценени съответно 381 и 739 пациента, които са получавали лечение с гуселкумаб 100 mg, прилаган на Седмици 0 и 4, след което на всеки 8 седмици (q8w) или гуселкумаб 100 mg q4w, или плацебо. На Седмица 24 пациентите на плацебо в двете проучвания преминават към получаване на гуселкумаб 100 mg q4w. Приблизително 58% от пациентите и в двете проучвания са останали на установени дози MTX (≤ 25 mg/седмица).

И в двете проучвания над 90% от пациентите са лекувани преди това с csDMARD. В DISCOVER 1 31% от пациентите са лекувани преди това с анти-TNF α . В DISCOVER 2 всички пациенти не са лекувани преди това с биологична терапия.

Признаци и симптоми

Лечението с гуселкумаб доведе до значителни подобрения в показателите за болестна активност в сравнение с плацебо на Седмица 24. Първичната крайна точка и в двете проучвания е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 съгласно скалата на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на Седмица 24. Основните резултати по отношение на ефикасността са представени в Таблица 8.

Таблица 8: Клинични отговори в DISCOVER 1 и DISCOVER 2

	Плацебо (N=126)	DISCOVER 1		Плацебо (N=246)	DISCOVER 2	
		гуселкума б 100 mg q8w (N=127)	гуселкума б 100 mg q4w (N=128)		гуселкума б 100 mg q8w (N=248)	гуселкума б 100 mg q4w (N=245)
Отговор ACR 20						
Седмица 16	25,4%	52,0% ^б	60,2% ^б	33,7%	55,2% ^ж	55,9% ^б
Разлика спрямо плацебо (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)
Седмица 24	22,2%	52,0% ^а	59,4% ^а	32,9%	64,1% ^а	63,7% ^а
Разлика спрямо плацебо (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)
Отговор ACR 50						
Седмица 16	12,7%	22,8% ^г	26,6% ^б	9,3%	28,6% ^ж	20,8% ^б
Разлика спрямо плацебо (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)
Седмица 24	8,7%	29,9% ^б	35,9% ^б	14,2%	31,5% ^ж	33,1% ^б
Разлика спрямо плацебо (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)
Отговор ACR 70						
Седмица 24	5,6%	11,8% ^г	20,3% ^б	4,1%	18,5% ^ж	13,1% ^б
Разлика спрямо плацебо (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)
Промяна в средните стойности на LS^а от изходно ниво на DAS 28 (CRP)						
Седмица 24 ^б	-0,70	-1,43 ^б	-1,61 ^б	-0,97	-1,59 ^б	-1,62 ^б
Разлика спрямо плацебо (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)
Минимална болестна активност (MDA)						
Седмица 24	11,1%	22,8% ^е	30,5% ^д	6,1%	25,0% ^д	18,8% ^д
Разлика спрямо плацебо (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)
Пациенти с $\geq 3\%$ BSA и IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Отговор IGA³						
Седмица 24	15,4%	57,3% ^б	75,3% ^б	19,1%	70,5% ^б	68,5% ^б
Разлика спрямо плацебо (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)
Отговор PASI 90						
Седмица 16	10,3%	45,1% ^д	52,8% ^д	8,2%	55,1% ^д	53,8% ^д

Разлика спрямо плацебо (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)
Седмица 24	11,5%	50,0% ^д	62,9% ^д	9,8%	68,8% ^д	60,9% ^д
Разлика спрямо плацебо (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)

^а $p < 0,001$ (първична крайна точка)

^б $p < 0,001$ (основна вторична крайна точка)

^в $p = 0,006$ (основна вторична крайна точка)

^г статистически незначима $p=0,086$ (основна вторична крайна точка)

^д номинална $p < 0,001$

^е номинална $p = 0,012$

^ж не са официално тествани по процедурата за многостепенно тестване, номинална $p < 0,001$ (основна вторична крайна точка)

^з дефиниран като отговор IGA 0 (изчистен) или 1 (минимален) и ≥ 2 -степенно понижение на IGA скор за псориазис от изходно ниво

^и Промяна в средните стойности на LS = промяна в средните стойности на най-малките квадрати

Клиничният отговор, оценен чрез честотата на отговор ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA и PASI 90, се поддържа до Седмица 52 в DISCOVER 1 и DISCOVER 2 (вж. таблица 9).

Таблица 9: Клинични отговори в DISCOVER 1 и DISCOVER 2 на седмица 52^а

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	гуселкумаб 100 mg q8w	гуселкумаб 100 mg q4w	гуселкумаб 100 mg q8w	гуселкумаб 100 mg q4w
ACR 20				
N ^б	112	124	234	228
% отговор	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^б	113	124	234	228
% отговор	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^б	114	124	234	228
% отговор	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Промяна на DAS 28 (CRP) спрямо изходното ниво				
N ^в	112	123	234	227
Средно (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^б	112	124	234	228
% отговор	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Пациенти с $\geq 3\%$ BSA и IGA ≥ 2 на изходно ниво				
IGA отговор				
N ^б	75	88	170	173
% отговор	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^б	75	88	170	173
% отговор	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^а След Седмица 24 няма рамо с плацебо.

^б Подходящи за оценка пациенти с наблюдаван статус на отговора.

^в Пациентите имат наблюдавана промяна спрямо изходното ниво.

Клиничният отговор, оценен чрез честотата на отговор ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA и PASI 90, се поддържа до Седмица 100 в DISCOVER 2 (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Клиничен отговор в DISCOVER 2 на седмица 100^a

	гуселкумаб 100 mg q8w	гуселкумаб 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% на отговор	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% на отговор	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% на отговор	39,3%	38,6%
DAS 28 (CRP) промяна от изходното ниво		
N ^b	223	219
Средно (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% на отговор	44,6%	42,7%
Пациенти с $\geq 3\%$ BSA и IGA ≥ 2 на изходно ниво		
Отговор IGA		
N ^b	165	170
% на отговор	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% на отговор	75,0%	80,0%

^a Няма рамо на плацебо след Седмица 24.

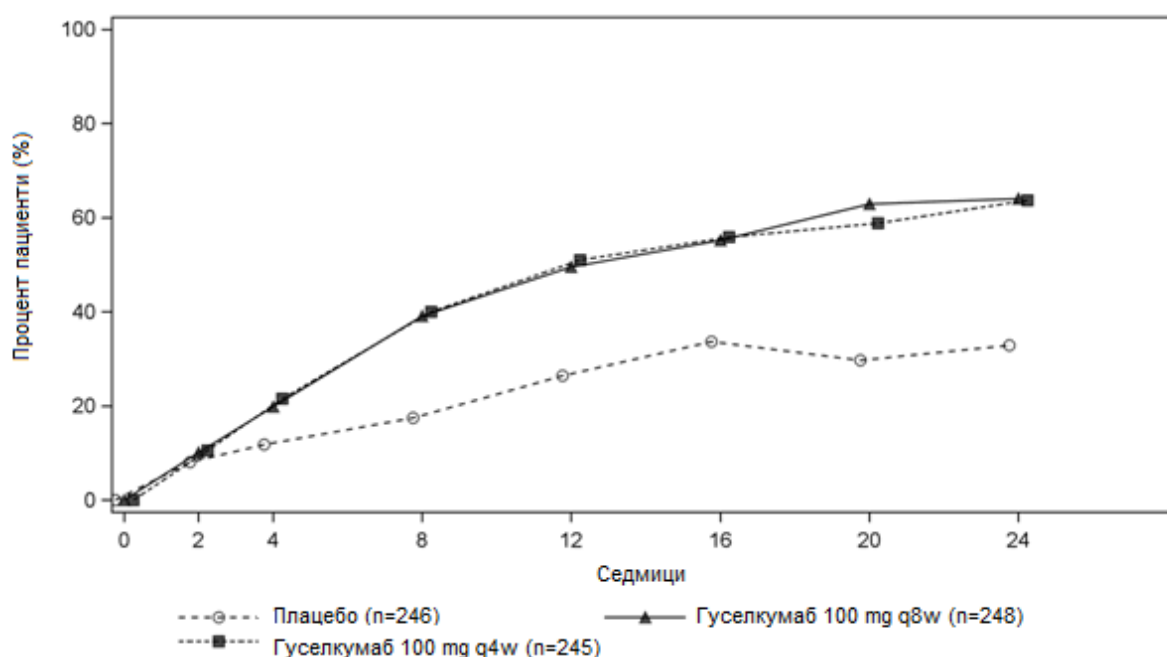
^b Пациенти, подходящи за оценка, с наблюдаван статус на отговор.

^в Пациентите имат наблюдавана промяна от изходното ниво.

Отговор във времето

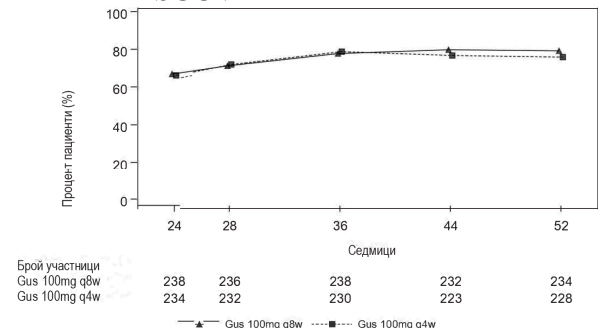
В DISCOVER 2 се наблюдава по-голям процент на пациентите с отговор ACR 20 и в двете групи на гуселкумаб в сравнение с плацебо още на Седмица 4 и разликата в лечението продължава да нараства с течение на времето до Седмица 24 (Фигура 5).

Фигура 5: Отговор ACR 20 по визити до седмица 24 в DISCOVER 2

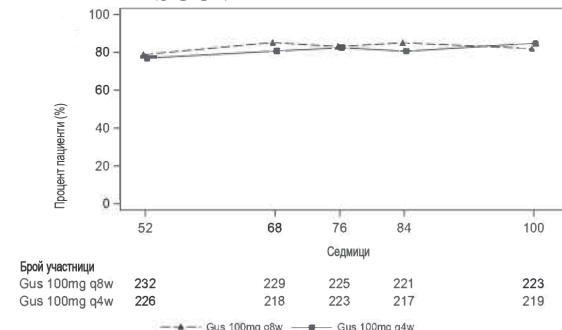


В DISCOVER 2 при пациентите, получаващи непрекъснато лечение с гуселкумаб на седмица 24, отговорът ACR 20 се поддържа от Седмица 24 до Седмица 52 (вж. Фигура 6). При пациентите, получаващи непрекъснато лечение с гуселкумаб на седмица 52, отговорът ACR 20 се поддържа от Седмица 52 до Седмица 100 (вж. Фигура 7).

Фигура 6: Отговор ACR 20 по визити от седмица 24 до седмица 52 в DISCOVER 2



Фигура 7: Отговор ACR 20 по визити от седмица 52 до седмица 100 в DISCOVER 2



Отговорите, наблюдавани в групите на гуселкумаб, са сходни, независимо от съпътстващата употреба на csDMARD, включително MTX (DISCOVER 1 и 2). В допълнение, при изследване влиянието на възрастта, пола, расата, телесното тегло и предишната употреба на csDMARD (DISCOVER 1 и 2) и предишната употреба на анти-TNF α (DISCOVER 1), не са открити разлики в отговора към гуселкумаб сред тези подгрупи.

В DISCOVER 1 и 2 се наблюдава подобрене при всички компоненти от скората по ACR, включително оценка на болката от пациента. На Седмица 24 и в двете проучвания делът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии за отговор (PsARC), е по-голям в групите на гуселкумаб в сравнение с плацебо. Отговорите PsARC се поддържат от Седмица 24 до Седмица 52 в DISCOVER 1 и Седмица 100 в DISCOVER 2.

Случаите на дактилит и ентезит са оценени въз основа на сборни данни от DISCOVER 1 и 2. На Седмица 24 сред пациентите с дактилит на изходно ниво делът на пациентите с отшумяване на дактилита е по-голям в групата на гуселкумаб q8w (59,4%, номинална $p < 0,001$) и групата на q4w (63,5%, $p = 0,006$) в сравнение с плацебо (42,2%). На Седмица 24 сред пациентите с ентезит на изходно ниво делът на участниците с отшумяване на ентезита е по-голям в групата на гуселкумаб q8w (49,6%, номинална $p < 0,001$) и групата на q4w (44,9%, $p = 0,006$) в сравнение с плацебо (29,4%). На Седмица 52 се поддържа процентът на пациентите с отзвучаване на дактилита (81,2% в групата на q8w и 80,4% в групата на q4w) и на ентезита (62,7% в групата на q8w и 60,9% в групата на q4w). В DISCOVER 2 при пациентите с дактилит и ентезит на изходно ниво процентът на пациентите с отзвучаване на дактилита (91,1% в групата на q8w и 82,9% в групата на q4w) и с отзвучаване на ентезита (77,5% в групата на q8w и 67,7% в групата на q4w) се поддържа на Седмица 100.

В DISCOVER 1 и 2 пациентите, лекувани с гуселкумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като първоначално проявление, демонстрират по-голямо подобрене по Индекса за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо на Седмица 24. Подобренето на BASDAI се поддържа от Седмица 24 до Седмица 52 в DISCOVER 1 и Седмица 100 в DISCOVER 2.

Рентгенографски отговор

В DISCOVER 2 забавянето на прогресията на структурните увреждания е измерено с помощта на рентгенография и е изразено като средна промяна в общия модифициран скор по Van der Heijde-Sharp (vdH-S) спрямо изходното ниво. На Седмица 24 групата на гуселкумаб q4w е показала статистически значително по-малка рентгенографска прогресия, а групата на гуселкумаб q8w е показала числено по-малка прогресия в сравнение с плацебо (Таблица 11).

Наблюдаваното подобрене при схема на прилагане на гуселкумаб q4w по отношение на забавянето на рентгенографската прогресия (т.е. по-малка средна промяна спрямо изходното ниво на общия модифициран vdH-S скор в групата на q4w спрямо плацебо) е най-изразено при пациентите с висока стойност на С-реактивен протеин и с голям брой ерозивни поражения на ставите на изходно ниво.

Таблица 11: Промяна от изходно ниво в общия модифициран vdH-S скор на седмица 24 в DISCOVER 2

	N	LS средна промяна ^в (95% CI) ^г от изходно ниво в модифицирания vdH-S скор на Седмица 24
Плацебо	246	0,95 (0,61; 1,29)
гуселкумаб 100 mg q8w	248	0,52 ^а (0,18; 0,86)
гуселкумаб 100 mg q4w	245	0,29 ^б (-0,05; 0,63)

^а статистически незначима $p = 0,068$ (основна вторична крайна точка)

^б $p = 0,006$ (основна вторична крайна точка)

^в LS средна промяна = средна промяна по метода на най-малките квадрати

^г CI = доверителен интервал

На Седмица 52 и Седмица 100 средната промяна в общия модифициран vdH-S спрямо изходното ниво е сходна в групите на гуселкумаб q8w и q4w (Таблица 12)).

Таблица 12: Промяна от изходно ниво в общия модифициран vdH-S скор на седмица 52 и седмица 100 в DISCOVER 2

	N ^а	Средна промяна ^а (SD ^б) от изходно ниво в общия модифициран vdH-S скор
Седмица 52		
гуселкумаб 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
гуселкумаб 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Седмица 100		
гуселкумаб 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
гуселкумаб 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^а Пациентите, подходящи за оценка, имат наблюдавана промяна за указания период от време

^б SD = стандартно отклонение

Забележка: след Седмица 24 няма група на плацебо

Физическа активност и свързано със здравето качество на живот

В DISCOVER 1 и 2 пациентите, лекувани с гуселкумаб, демонстрират значително подобрене ($p < 0,001$) във физическата функция в сравнение с плацебо, както е оценено чрез Въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI) на Седмица 24. Подобрието на HAQ-DI се поддържа от Седмица 24 до Седмица 52 в DISCOVER 1 и Седмица 100 в DISCOVER 2.

Значително по-голямо подобрене в SF-36 обобщения скор за физическата компонента (Physical Component Summary score, PCS) спрямо изходното ниво се наблюдава при пациенти, лекувани с гуселкумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24 в DISCOVER 1 ($p < 0,001$ и за двете дозови групи) и DISCOVER 2 ($p = 0,006$ за групата на q4w). На Седмица 24 и в двете проучвания се наблюдава по-голямо увеличение в скор за Функционална оценка на лечението на хронично заболяване-умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) спрямо изходното ниво при пациенти, лекувани с гуселкумаб, в сравнение с плацебо. В DISCOVER 2 се наблюдават по-големи подобрения в качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез Дерматологичния индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) при пациенти, лекувани с гуселкумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 24. Подобрието на скоровете SF-36 PCS, FACIT-F и DLQI се поддържа от Седмица 24 до Седмица 52 в DISCOVER 1 и Седмица 100 в DISCOVER 2.

Улцерозен колит

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III (проучване с индукционно лечение QUASAR и проучване с поддържащо лечение QUASAR) при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които имат незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към лечение с кортикостероиди, конвенционални имуномодулатори (AZA, 6-MP), биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK). Освен това ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза IIb за определяне на индукционната доза (проучване за определяне на диапазона на индукционната доза QUASAR), в което е включена популация пациенти с улцерозен колит, подобна на тази в проучването с индукционно приложение фаза III.

Активността на заболяването е оценена чрез модифицирания скор по Mayo (mMS), 3-компонентен скор по Mayo (0-9), който се състои от сумата на следните подскорове (от 0 до 3 за всеки подскор): честота на дефекация (SFS), ректално кървене (RBS) и находки от централно прегледана ендоскопия (ES). Умереният до тежък активен улцерозен колит се дефинира като mMS между 5 и 9, RBS ≥ 1 и ES 2 (дефинирана като изразен еритем, липса на съдов рисунък, ранимост и/или ерозии) или ES 3 (дефинирана като спонтанно кървене и улцерация).

Индукционно проучване: QUASAR IS

В индукционното проучване QUASAR IS пациентите са рандомизирани в съотношение 3:2 за получаване на гуселкумаб 200 mg или плацебо чрез интравенозна инфузия през Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. Оценени са общо 701 пациенти. На изходно ниво медианата на mMS е 7, като 35,5% от пациентите имат изходна стойност на mMS от 5 до 6, 64,5% - от 7 до 9, а 67,9% от пациентите имат изходна стойност на ES 3. Медианата на възрастта е 39 години (диапазон от 18 до 79 години), 43,1% са жени, а 72,5% се определят като представители на бялата раса, 21,4% като азиатци и 1% като чернокожи.

На включените пациенти се разрешава да използват установени дози перорални аminosалицилати, MTX, 6-MP, AZA и/или перорални кортикостероиди. На изходно ниво 72,5% от пациентите получават аminosалицилати, 20,8% от пациентите получават имуномодулатори (MTX, 6-MP или AZA), а 43,1% от пациентите получават кортикостероиди. Не са разрешени съпътстващи биологични терапии или инхибитори на JAK.

При общо 49,1% от пациентите поне една биологична терапия и/или лечение с инхибитор на JAK преди това са били неуспешни. От тези пациенти 87,5%, 54,1% и 18% преди това са имали неуспешно лечение съответно с TNF блокери, ведолизумаб или инхибитор на JAK, а 47,4% са лекувани неуспешно с 2 или повече от тези терапии. Общо 48,4% от пациентите не са лекувани с биологична терапия и инхибитор на JAK, а 2,6% са получавали преди това, но не са се повлияли от биологична терапия или инхибитор на JAK.

Първичната крайна точка е клинична ремисия, определена чрез mMS на Седмица 12. Вторичните крайни точки на Седмица 12 включват симптоматична ремисия, ендоскопско заздравяване, клиничен отговор, хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата, повлияване на умората и ремисия по Въпросник за възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (Таблица 13).

Значително по-голям процент пациенти са в клинична ремисия на Седмица 12 в групата, лекувана с гуселкумаб, в сравнение с групата с плацебо.

Таблица 13: Процент пациенти, отговарящи на крайните точки за ефикасност на Седмица 12 в QUASAR IS

Крайна точка	Плацебо %	Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция ^a %	Разлика в лечението (95% CI)
Клинична ремисия^b			
Обща популация	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^B
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^d	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Симптоматична ремисия^e			
Обща популация	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^B
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^d	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ендоскопско заздравяване^g			
Обща популация	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^B
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^d	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Клиничен отговор³			
Обща популация	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^B
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^d	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата^h			
Обща популация	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^B
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^d	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Повлияване на уморатаⁱⁱ			
Обща популация	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^B
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)

Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Ремисия според IBDQ ^к			
Обща популация	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^в
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

^а Гуселкумаб 200 mg като интравенозна инфузия през Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.

^б Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво, подскор за ректално кървене 0 и подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.

^в $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel (коригиран по статификационни фактори: статус по отношение на неуспешна биологична терапия и/или лечение с инхибитор на JAK и съпътстваща употреба на кортикостероиди на изходно ниво).

^г Допълнително 7 пациенти в групата на плацебо и 11 пациенти в групата на гуселкумаб имат предходна експозиция на биологична терапия или лечение с инхибитор на JAK, но не са имали неуспех на лечението.

^д Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK) при улцерозен колит.

^е Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с индукционното изходно ниво и подскор за ректално кървене 0.

^ж Подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.

^з Намаляване на модифицирания скор по Mayo $\geq 30\%$ и ≥ 2 точки в сравнение с изходното ниво на индукция, с намаление ≥ 1 точка от изходното ниво на подскора за ректално кървене или подскор за ректално кървене от 0 или 1.

^и Комбинация от хистологично заздравяване [неутрофилна инфилтрация в $< 5\%$ от криптите, липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes] и ендоскопско заздравяване, както е определено по-горе.

^й Умората е оценена с помощта на краткия формуляр PROMIS-Fatigue 7a. Повлияването на умората е определено като подобрение ≥ 7 точки спрямо изходното ниво, което се счита за клинично значимо.

^к Общ скор по Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score) ≥ 170 .

В проучването QUASAR IS и проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза са включени и 48 пациенти с изходна стойност на mMS 4, включително ES 2 или 3 и RBS ≥ 1 . При пациентите с изходна стойност на mMS 4 ефикасността на гуселкумаб спрямо плацебо, измерена чрез клинична ремисия, клиничен отговор и ендоскопско заздравяване на Седмица 12, съответства на общата популация с умерен до тежък активен улцерозен колит.

Подскорове за ректално кървене и честота на дефекация

При пациентите, лекувани с гуселкумаб, се наблюдава намаление на подскоровете за ректално кървене и честота на дефекация още на Седмица 2, като продължава да намалява до Седмица 12.

Поддържащо проучване: QUASAR MS

В проучването QUASAR MS са оценени 568 пациенти, които са постигнали клиничен отговор на 12 седмица след интравенозното приложение на гуселкумаб в QUASAR IS или в QUASAR – проучването за определяне на диапазона на индукционната доза. В проучването QUASAR MS тези пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с подкожно приложение на гуселкумаб по схема 100 mg на всеки 8 седмици, 200 mg на всеки 4 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици.

Първичната крайна точка е клинична ремисия, определена чрез mMS на Седмица 44. Вторичните крайни точки на Седмица 44 включват, но не се ограничават до симптоматична ремисия, ендоскопско заздравяване, клинична ремисия без кортикостероиди, хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата, повлияване на умората и ремисия според IBDQ (Таблица 14).

Значително по-голям процент пациенти са в клинична ремисия на Седмица 44 и в двете групи, лекувани с гуселкумаб, в сравнение с плацебо.

Таблица 14: Процент пациенти, отговарящи на крайните точки за ефикасност на Седмица 44 в QUASAR MS

Крайна точка	Плацебо %	Гуселкумаб 100 mg q8w подкожна инжекция ^a %	Гуселкумаб 200 mg q4w подкожна инжекция ^b %	Разлика в лечението (95% CI)	
				Гуселкумаб 100 mg	Гуселкумаб 200 mg
Клинична ремисия ^b					
Обща популация ^г	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^д	30% (21%, 38%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Симптоматична ремисия ³					
Обща популация ^г	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^д	31% (21%, 40%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Клинична ремисия без кортикостероиди ⁴					
Обща популация ^г	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^д	29% (20%, 38%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)

Ендоскопско заздравяване^й					
Обща популация ^г	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^д	31% (22%, 40%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата^к					
Обща популация ^г	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^д	30% (21%, 38%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Клиничен отговор^л					
Обща популация ^г	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^д	31% (21%, 40%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Поддържане на клинична ремисия на Седмица 44 при пациенти, постигнали клинична ремисия 12 седмици след индукцията					
Обща популация ^п	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^м	38% (23%, 54%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ендоскопско нормализиране^н					
Обща популация ^г	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^д	17% (9%, 25%) ^д

Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Повлияване на умората^о					
Обща популация ^г	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^д	13% (3%, 22%) ^м
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ремисия според IBDQ ^н					
Обща популация ^г	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^д	26% (16%, 35%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

-
- ^a Гуселкумаб 100 mg като подкожна инжекция на всеки 8 седмици след индукционната схема.
 - ^b Гуселкумаб 200 mg като подкожна инжекция на всеки 4 седмици след индукционната схема.
 - ^в Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво, подскор за ректално кървене 0 и подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.
 - ^г Пациенти, постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в индукционното проучване QUASAR или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза.
 - ^д $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel, коригиран по статификационни фактори при рандомизирането.
 - ^е Допълнително 7 пациенти в групата на плацебо, 6 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg и 6 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg имат предходна експозиция на биологична терапия или лечение с инхибитор на JAK, но не са имали неуспех на лечението.
 - ^ж Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK) при улцерозен колит.
 - ^з Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво на индукцията и подскор за ректално кървене 0.
 - ^и Неизискващи лечение с кортикостероиди за най-малко 8 седмици преди Седмица 44 и отговарящи също на критериите за клинична ремисия на Седмица 44.
 - ^й Подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.
 - ^к Комбинация от хистологично заздравяване [неутрофилна инфилтрация в $< 5\%$ от криптите, липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes] и ендоскопско заздравяване, както е определено по-горе.
 - ^л Намаляване на модифицирания скор по Mayo $\geq 30\%$ и ≥ 2 точки в сравнение с изходното ниво на индукция, с намаление ≥ 1 точка от изходното ниво на подскора за ректално кървене или подскор за ректално кървене от 0 или 1.
 - ^м $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel, коригиран по статификационни фактори при рандомизирането
 - ^н Подскор за ендоскопска находка 0.
 - ^о Умората е оценена с помощта на краткия формуляр PROMIS-Fatigue 7a. Повлияването на умората е определено като подобрение ≥ 7 точки спрямо изходното ниво, което се счита за клинично значимо.
 - ^п Общ скор по Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score) ≥ 170 .
 - ^р Участници, постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в индукционното проучване QUASAR или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза.
 - ^с Още 3 пациенти в групата на плацебо, 3 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg и 3 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg са експонирани преди това, но биологичната терапия или лечението с инхибитор на JAK са успешни.

В QUASAR IS и QUASAR MS ефикасността и безопасността на гуселкумаб са доказани консистентно, независимо от възрастта, пола, расата, телесното тегло и предходното лечение с биологична терапия или инхибитор на JAK.

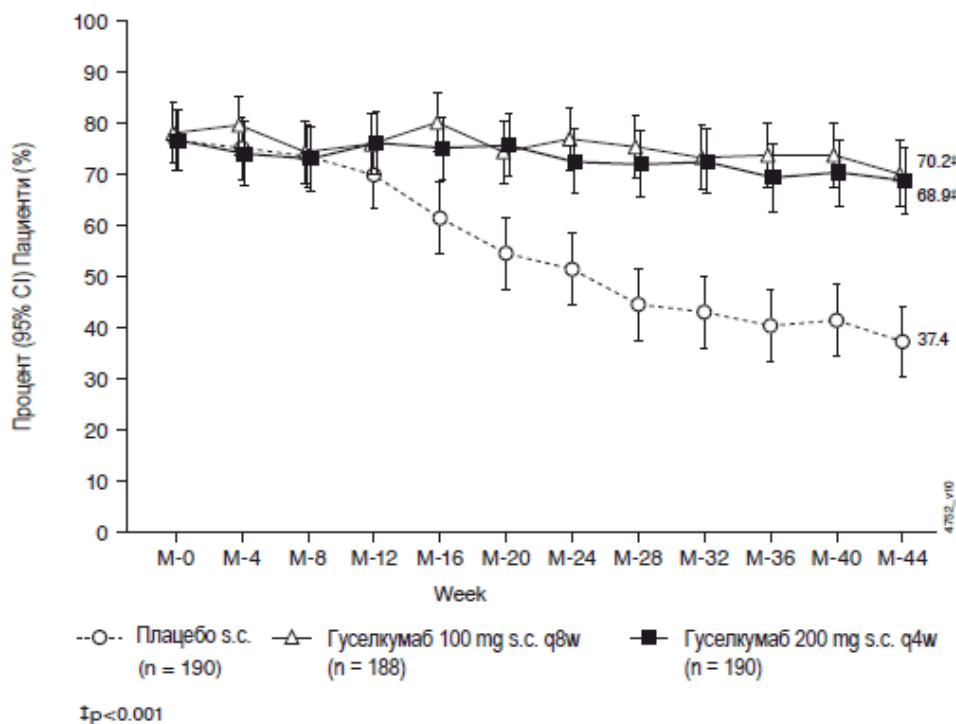
В QUASAR MS пациентите с висока възпалителна активност на заболяването след приключване на индукцията получават допълнителна полза от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в сравнение с приложението на 100 mg подкожно q8w. Клинично значими числови разлики от $> 15\%$ между двете групи с гуселкумаб са наблюдавани сред пациентите с ниво на CRP > 3 mg/l след приключване на индукционното лечение за следните крайни точки на Седмица 44: клинична ремисия (48% 200 mg q4w спрямо 30% 100 mg q8w), поддържане на клиничната ремисия (88% 200 mg q4w спрямо 50% 100 mg q8w), клинична ремисия без кортикостероиди (46% 200 mg q4w спрямо 30% 100 mg q8w), ендоскопско заздравяване (52% 200 mg q4w спрямо 35% 100 mg q8w) и хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата (46% 200 mg q4w спрямо 29% 100 mg q8w).

QUASAR MS включва 31 пациенти с mMS 4 на изходното ниво на индукцията, включително ES 2 или 3 и RBS ≥ 1 , които са постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в проучването QUASAR IS или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза. При тези пациенти ефикасността на гуселкумаб в сравнение с плацебо, измерена чрез клинична ремисия, клиничен отговор и ендоскопско заздравяване на Седмица 44, съответства на тази в общата популация.

Симптоматична ремисия във времето

В QUASAR MS симптоматичната ремисия, дефинирана като подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неповишена спрямо изходното ниво на индукцията, както и подскор за ректално кървене 0, се поддържа до Седмица 44 и в двете групи на лечение с гуселкумаб, докато в групата на плацебо се наблюдава спад (Фигура 8):

Фигура 8: Процент пациенти в симптоматична ремисия до Седмица 44 в QUASAR MS



Повлияли се от удължено лечение с гуселкумаб на Седмица 24

Пациентите, лекувани с гуселкумаб, които не са получили клиничен отговор от индукцията на Седмица 12, получават гуселкумаб 200 mg подкожно на Седмици 12, 16 и 20. В QUASAR IS 66/120 (55%) пациенти, лекувани с гуселкумаб, които не са получили клиничен отговор на Седмица 12 от индукцията, са постигнали клиничен отговор на Седмица 24. Участниците, повлияли се от гуселкумаб на Седмица 24, са включени в QUASAR MS и са получавали гуселкумаб 200 mg подкожно на всеки 4 седмици. На Седмица 44 в QUASAR MS 83/123 (67%) от тези пациенти поддържат клиничен отговор, а 37/123 (30%) постигат клинична ремисия.

Възстановяване на ефикасността след загуба на отговор към гуселкумаб

Деветнадесет пациенти, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w, които са загубили отговор за първи път (10%) между Седмица 8 и 32 в QUASAR MS, са получили заслепено приложение на 200 mg гуселкумаб подкожно q4w и 11 от тези пациенти (58%) са постигнали симптоматичен отговор, а 5 пациенти (26%) са постигнали симптоматична ремисия след 12 седмици.

Хистологична и ендоскопска оценка

Хистологичната ремисия се дефинира като хистологичен скор по Geboes ≤ 2 B.0 (липса на неутрофили в лигавицата [както в *lamina propria*, така и в епитела], липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes). В QUASAR IS хистологична ремисия на Седмица 12 се постига при 40% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, и при 19% от пациентите в групата на плацебо. В QUASAR MS хистологична ремисия на Седмица 44 се постига при 59% и 61% от пациентите,

лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w и гуселкумаб 200 mg подкожно q4w, и при 27% от пациентите в групата на плацебо.

Нормализирането на ендоскопския вид на лигавицата се определя като ES 0. В QUASAR IS ендоскопско нормализиране на Седмица 12 се постига при 15% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, и при 5% от пациентите в групата на плацебо.

Комбинирани хистологично-ендоскопски резултати по отношение на лигавицата

Комбинирана симптоматична ремисия, ендоскопско нормализиране, хистологична ремисия и фекален калпротектин ≤ 250 mg/kg на Седмица 44 се постига при по-голям процент пациенти, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w, в сравнение с плацебо (съответно 22% и 28% спрямо 9%).

Качество на живот, свързано със здравето

На Седмица 12 от QUASAR IS пациентите, получаващи гуселкумаб, показват по-голямо и клинично значимо подобрене спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ и скорвете от всички домейни на IBDQ (чревни симптоми, включително коремна болка и неотложност на дефекацията, системна функция, емоционална функция и социална функция). Тези подобрения се запазват при лекуваните с гуселкумаб пациенти в QUASAR MS до Седмица 44.

Хоспитализации, свързани с улцерозен колит

До Седмица 12 на QUASAR IS по-малък процент пациенти в групата на гуселкумаб в сравнение с групата на плацебо са хоспитализирани във връзка с улцерозен колит (1,9%, 8/421 спрямо 5,4%, 15/280).

Болест на Crohn

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в три клинични проучвания фаза III при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към перорални кортикостероиди, конвенционални имуномодулатори (AZA, 6-MP, MTX) и/или биологична терапия (TNF блокери или ведолизумаб): две 48-седмични многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо- и активно-контролирани (устекинумаб) проучвания с успоредни групи (GALAXI 2 и GALAXI 3) с еднакъв дизайн и едно 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с успоредни групи (GRAVITI). И трите проучвания са с дизайн „treat-through“: пациентите, рандомизирани за лечение с гуселкумаб (или устекинумаб за GALAXI 2 и GALAXI 3), запазват това назначено лечение през цялата продължителност на проучването.

GALAXI 2 и GALAXI 3

В проучванията фаза III GALAXI 2 и GALAXI 3 умерената до тежка активна болест на Crohn се определя като скор на индекса на активност на болестта на Crohn [CDAI] ≥ 220 и ≤ 450 и опростен ендоскопски скор за болест на Crohn (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (или ≥ 4 при пациенти с изолирано заболяване на илеума). Допълнителните критерии за GALAXI 2/3 включват средна дневна честота на дефекация (SF) > 3 или среден дневен скор за коремна болка (AP) > 1 .

В проучванията GALAXI 2 и GALAXI 3 пациентите са рандомизирани в съотношение 2:2:2:1 за получаване на интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w, интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w, интравенозна индукция с устекинумаб приблизително 6 mg/kg на Седмица 0, последвана от поддържаща терапия с устекинумаб 90 mg подкожно q8w, или плацебо. Участниците, които не се повлияват от плацебо, получават устекинумаб от Седмица 12.

Общо 1 021 пациенти са оценени в GALAXI 2 (n=508) и GALAXI 3 (n=513). Медианата на възрастта е 34 години (диапазон от 18 до 83 години), 57,6% са мъже, 74,3% се определят като бели, 21,3% като азиатци и 1,5% като чернокожи.

В GALAXI 2 52,8% от пациентите са лекувани неуспешно с поне една биологична терапия (50,6% са имали непоносимост или неуспешна терапия с поне 1 предишна анти-TNF α терапия, 7,5% са имали непоносимост или неуспешна терапия с ведолизумаб), 41,9% не са лекувани с биологична терапия, а 5,3% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна. На изходно ниво 37,4% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 29,9% са получавали конвенционални имуномодулатори.

В GALAXI 3 51,9% от пациентите преди това са лекувани неуспешно с най-малко една биологична терапия (50,3% са имали непоносимост или неуспешно лечение с поне една предходна анти-TNF α терапия, 9,6% са имали непоносимост или неуспешно лечение с ведолизумаб), 41,5% не са лекувани с биологично лечение, а 6,6% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна. На изходно ниво 36,1% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 30,2% са получавали конвенционални имуномодулатори.

Резултатите от съвместните първични и основните вторични крайни точки в сравнение с плацебо при GALAXI 2 и GALAXI 3 са представени в Таблици 15 (Седмица 12) и 16 (Седмица 48). Резултатите от основните вторични крайни точки на Седмица 48 в сравнение с устекинумаб са представени в Таблици 17 и 18.

Таблица 15: Процент пациенти, постигнали съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 12 в GALAXI 2 и GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Плацебо %	Гуселкумаб интравенозна индукция ^a %	Плацебо %	Гуселкумаб интравенозна индукция ^a %
Съвместни първични крайни точки за ефикасност				
Клинична ремисия^b на Седмица 12				
Обща популация	22% (N=76)	47% ⁱⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱⁱ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^c	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ендоскопско повлияване^d на Седмица 12				
Обща популация	11% (N=76)	38% ⁱⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱⁱ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^c	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Основни вторични крайни точки за ефикасност				
PRO-2 ремисия^e на Седмица 12				
Обща популация	21% (N=76)	43% ⁱⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱⁱ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^c	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Повлияване на умората^f на Седмица 12				
Обща популация	29% (N=76)	45% ⁱⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱⁱ (N=293)

Нелекувани с биологична терапия ^б	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ендоскопска ремисия^з на Седмица 12				
Обща популация	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^б	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^а Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8 – В тази колона са обединени две групи на лечение с гуселкумаб, тъй като пациентите получават една и съща схема на интравенозна индукция преди Седмица 12.
- ^б Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150.
- ^в Още 9 пациенти в групата на плацебо и 38 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg интравенозно са получили предходна биологична терапия и тя е била успешна.
- ^г Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери или ведолизумаб) при болест на Crohn.
- ^д Ендоскопското повлияване се определя като подобрение с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^е PRO-2 ремисия се определя като среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.
- ^ж Повлияването на умората се определя като подобрение с ≥ 7 точки в краткия формуляр PROMIS Fatigue 7a.
- ^з Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .
- ^и $p < 0,001$
- ^й $p < 0,05$

Таблица 16: Процент пациенти, постигнали основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 48 в GALAXI 2 и GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Плацебо	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^б	Плацебо (N=72)	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^б
Клинична ремисия без кортикостероиди^в на Седмица 48^е						
Обща популация	12% (N=76)	45% ^г (N=143)	51% ^д (N=146)	14% (N=72)	44% ^д (N=143)	48% ^д (N=150)
Ендоскопско повлияване^г на Седмица 48^е						
Обща популация	7% (N=76)	38 % ^д (N=143)	38% ^д (N=146)	6% (N=72)	33% ^д (N=143)	36% ^д (N=150)

- ^а Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.
- ^в Клиничната ремисия без кортикостероиди се определя като скор CDAI < 150 на Седмица 48 и без лечение с кортикостероиди на Седмица 48.
- ^г Ендоскопското повлияване се определя като подобрение с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^д $p < 0,001$
- ^е Участници, отговарящи на критериите за недостатъчно повлияване на Седмица 12, се считат за неповлияли се на Седмица 48, независимо от рамото на лечение.

Таблица 17: Процент пациенти, постигнали основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо устекинумаб на Седмица 48 в GALAXI 2 и GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^б	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^в	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^б	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^в
Клинична ремисия на Седмица 48 и ендоскопско повлияване^г на Седмица 48						
Обща популация	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^к (N=143)	45% ^к (N=150)
Ендоскопско повлияване^д на Седмица 48^л						
Обща популация	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ендоскопска ремисия^е на Седмица 48						
Обща популация	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^к (N=143)	19% (N=150)
Клинична ремисия^ж на Седмица 48						
Обща популация	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Клинична ремисия без кортикостероиди^з на Седмица 48^л						
Обща популация	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Продължителна клинична ремисия^и на Седмица 48						
Обща популация	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ремисия^й на Седмица 48						
Обща популация	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^а Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция на Седмица 0, последвана от устекинумаб 90 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.

^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.

^в Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.

^г Комбинация от клинична ремисия и ендоскопско повлияване, както са определени по-долу.

^д Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .

^е Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .

^ж Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150 .

^з Клиничната ремисия без кортикостероиди се определя като скор CDAI < 150 на Седмица 48 и без лечение с кортикостероиди на Седмица 48.

^и Продължителната клинична ремисия се определя като CDAI < 150 при $\geq 80\%$ от всички визити между Седмица 12 и Седмица 48 (най-малко 8 от 10 визити), които трябва да включват Седмица 48.

^й PRO-2 ремисия се определя като среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.

^к $p < 0,05$

^л Повлияването на Седмица 48 е оценявано независимо от клиничното повлияване на Седмица 12

Таблица 18: Процент пациенти, постигнали крайните точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо устекинумаб на Седмица 48 в сборните данни от GALAXI 2 и GALAXI 3

	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция^a	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция^b	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция^b
Клинична ремисия на Седмица 48 и ендоскопско повлияване^f на Седмица 48			
Обща популация	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Ендоскопско повлияване^g на Седмица 48			
Обща популация	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ендоскопска ремисия^h на Седмица 48			
Обща популация	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Клинична ремисияⁱ на Седмица 48			
Обща популация	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^а Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция на Седмица 0, последвана от устекинумаб 90 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^в Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.
- ^г Комбинация от клинична ремисия и ендоскопско повлияване, както са определени по-долу.
- ^д Още 14 пациенти в групата на устекинумаб, 21 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 17 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg подкожно q8w са получили преди това биологична терапия и тя е била успешна.
- ^е Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) при болест на Crohn.
- ^ж Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^з Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .
- ^и Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150 .

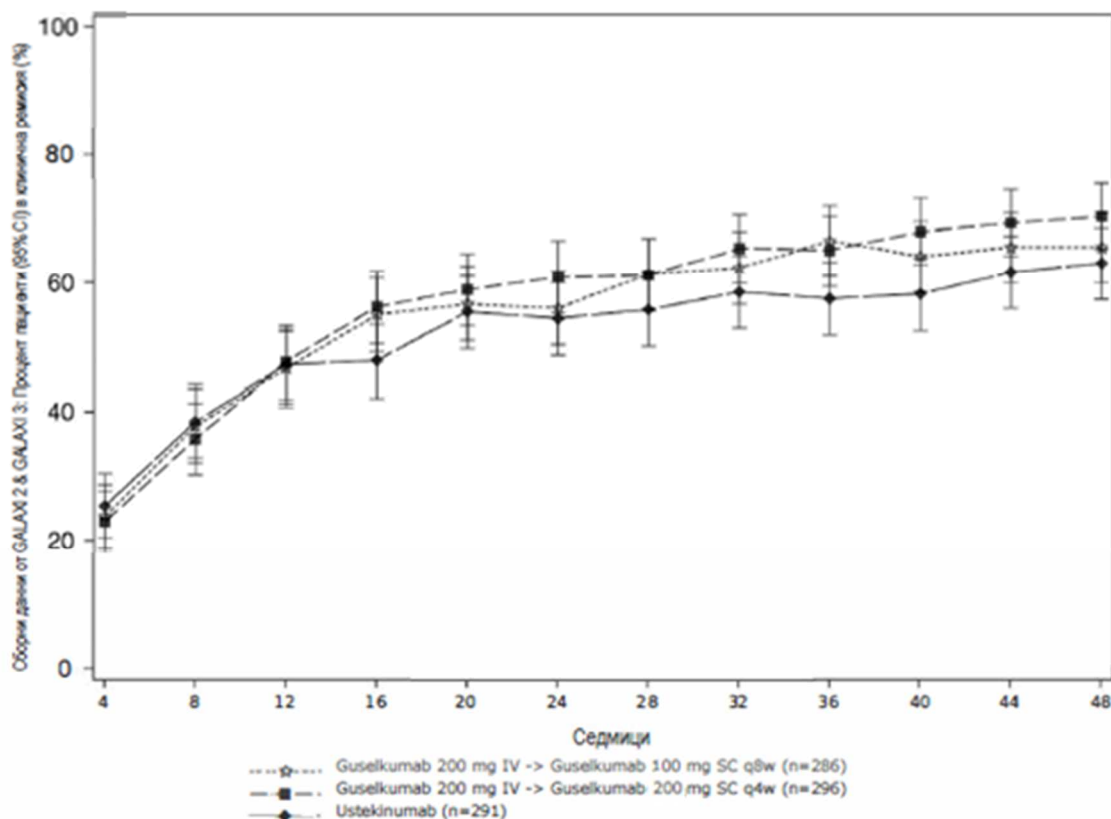
В GALAXI 2 и GALAXI 3 ефикасността и безопасността на гуселкумаб се доказват консистентно, независимо от възрастта, пола, расата и телесното тегло.

В обобщения субпопулационен анализ в проучванията GALAXI фаза III пациентите с висока възпалителна активност след приключване на индукционното приложение получават допълнителна полза от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в сравнение с поддържащите схеми със 100 mg подкожно q8w. Наблюдавана е клинично значима разлика между двете дозови групи на гуселкумаб при пациенти със стойности на CRP > 5 mg/l след приключване на индукцията, по отношение на крайните точки на клинична ремисия на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 54,1% спрямо 200 mg подкожно q4w: 71,0%), ендоскопския отговор на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 36,5% спрямо 200 mg подкожно q4w: 50,5%) и PRO-2 ремисията на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 51,8% спрямо 200 mg подкожно q4w: 61,7%).

Клинична ремисия във времето

Скорвете CDAI се отбелязват при всяка визита на пациента. Процентът пациенти в клинична ремисия до Седмица 48 е представен на Фигура 9.

Фигура 9: Процент пациенти в клинична ремисия до Седмица 48 в сборните данни от GALAXI 2 и GALAXI 3



Качество на живот, свързано със здравето

По-голямо подобрене спрямо изходното ниво се наблюдава на Седмица 12 в групите на лечение с гуселкумаб в сравнение с плацебо по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ. Тези подобрения се запазват до Седмица 48 в двете проучвания.

GRAVITI

В проучването GRAVITI фаза III умерената до тежка активна болест на Crohn се определя като скор CDAI ≥ 220 и ≤ 450 и CD (SES-CD) ≥ 6 (или ≥ 4 при пациенти с изолирано заболяване на илеума) и среден дневен скор SF ≥ 4 или среден дневен скор AP ≥ 2 .

В GRAVITI пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават гуселкумаб 400 mg подкожна индукция на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 100 mg q8w подкожно, гуселкумаб 400 mg подкожна индукция на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 200 mg q4w подкожно, или плацебо. Всички пациенти в групата на плацебо, които отговарят на критериите за спасителна терапия, получават индукционна доза гуселкумаб 400 mg подкожно на Седмици 16, 20 и 24, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w.

Оценени са общо 347 пациенти. Медианата на възрастта на пациентите е 36 години (диапазон от 18 до 83 години), 58,5% от тях са мъже, 66% се определят като бели, 21,9% като азиатци и 2,6% като чернокожи.

В GRAVITI 46,4% от пациентите преди това са получили неуспешно лечение с най-малко една биологична терапия, 46,4% не са получавали биологично лечение, а 7,2% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна. На изходно ниво 29,7% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 28,5% са получавали конвенционални имуномодулатори.

Резултатите от съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност в сравнение с плацебо на Седмица 12 са представени в Таблица 19.

Таблица 19: Процент пациенти, постигнали съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 12 в GRAVITI

	Плацебо	Гуселкумаб 400 mg подкожна инжекция ^a
Съвместни първични крайни точки за ефикасност		
Клинична ремисия^b на Седмица 12		
Обща популация	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	25% (N=56)	50% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	60% (N=108)
Ендоскопско повлияване^e на Седмица 12		
Обща популация	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	27% (N=56)	49% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	33% (N=108)
Основни вторични крайни точки за ефикасност		
Клинично повлияване^ж на Седмица 12		
Обща популация	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	38% (N=56)	68% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ремисия^з на Седмица 12		
Обща популация	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	18% (N=56)	44% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Гуселкумаб 400 mg подкожно на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8

^b Клинична ремисия: скор CDAI < 150

^в p < 0,001

^г Още 8 пациенти в групата на плацебо и 17 пациенти в групата на гуселкумаб 400 mg подкожно са получили предходна биологична терапия и тя е била успешна.

^д Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) при болест на Crohn.

^e Ендоскопско повлияване: ≥ 50% подобрене спрямо изходното ниво на скорa SES-CD.

^ж Клинично повлияване: ≥ 100 пункта намаление спрямо изходното ниво на скорa CDAI или скор CDAI < 150.

^з PRO-2 ремисия: среден дневен скор AP или по-нисък и среден дневен скор SF или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.

Клинична ремисия на Седмица 24 се постига при значимо по-голям процент от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w, в сравнение с плацебо (съответно 60,9% и 58,3% спрямо 21,4%, двете p-стойности < 0,001). Клинична ремисия на Седмица 48 се постига от 60% и 66,1% от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана съответно от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w (и двете p-стойности < 0,001 в сравнение с плацебо).

Ендоскопско повлияване на Седмица 48 се постига при 44,3% и 51,3% от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана съответно от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w (и двете p-стойности < 0,001 в сравнение с плацебо).

Качество на живот, свързано със здравето

В GRAVITI клинично значимо подобрене се наблюдава по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ на Седмица 12 и Седмица 24 в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с гуселкумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при плаков псориазис, псориаатичен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg на здрави лица гуселкумаб достига средна ($\pm$ SD) максимална серумна концентрация ($C_{\max}$) $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ приблизително 5,5 дни след приложението. Абсолютната бионаличност на гуселкумаб след еднократно подкожно инжектиране на 100 mg е оценена на приблизително 49% при здрави участници.

При пациенти с плаков псориазис след подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на Седмици 0 и 4 и на всеки 8 седмици след това стационарни серумни концентрации на гуселкумаб се постигат към Седмица 20 след подкожно приложение на 100 mg гуселкумаб на Седмици 0 и 4 и през 8 седмици след това. Средните ($\pm$ SD) най-ниски равновесни серумни концентрации на гуселкумаб в две проучвания фаза III при пациенти с плаков псориазис са $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ и $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$.

Фармакокинетиката на гуселкумаб при пациенти с псориаатичен артрит е сходна с тази при пациенти с псориазис. След подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на седмици 0, 4 и на всеки 8 седмици след това средната най-ниска серумна концентрация на гуселкумаб в стационарно състояние също е приблизително $1,2 \mu\text{g/ml}$. След подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 4 седмици, средната най-ниска серумна концентрация на гуселкумаб в стационарно състояние е приблизително $3,8 \mu\text{g/ml}$.

Фармакокинетиката на гуселкумаб е сходна при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn. След препоръчителната схема на интравенозна индукционна доза гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8 средната максимална серумна концентрация на гуселкумаб на Седмица 8 е $68,27 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с улцерозен колит и $70,5 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с болест на Crohn.

След препоръчителната схема с подкожна индукционна доза 400 mg гуселкумаб на Седмици 0, 4 и 8 е изчислена средна максимална серумна концентрация $27,7 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с болест на Crohn. Общата системна експозиция (AUC) след препоръчителната индукционна схема е сходна след подкожна и интравенозна индукция.

След подкожно поддържащо приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 8 седмици или гуселкумаб 200 mg на всеки 4 седмици при пациенти с улцерозен колит средните серумни концентрации на гуселкумаб в стационарно състояние са съответно приблизително $1,4 \mu\text{g/ml}$ и $10,7 \mu\text{g/ml}$.

След подкожно поддържащо приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 8 седмици или гуселкумаб 200 mg на всеки 4 седмици при пациенти с болест на Crohn средните серумни концентрации на гуселкумаб в стационарно състояние са съответно приблизително $1,2 \mu\text{g/ml}$ и $10,1 \mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Средният обем на разпределение по време на терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение на здрави лица варира приблизително от 7 до 10 l в проучванията.

Биотрансформация

Точният път, по който гуселкумаб се метаболизира не е определен. Като човешко IgG mAb, очаква се гуселкумаб да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитните пътища по същия начин като ендогенните IgG.

Елиминиране

Средният системен клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение на здрави лица варира от 0,288 до 0,479 l/ден в проучванията. Средният полуживот ($T_{1/2}$) на гуселкумаб е приблизително 17 дни при здрави лица, и приблизително 15 до 18 дни при пациенти с плаков псориазис в проучванията и приблизително 17 дни при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Популационните фармакокинетични анализи показват, че съпътстващата употреба на НСПВС, AZA, 6-MP, перорални кортикостероиди и csDMARD като MTX не повлиява клирънса на гуселкумаб.

Линейност/нелинейност

Системната експозиция на гуселкумаб (C_{max} и AUC) се повишава по приблизително пропорционален на дозата начин след еднократно подкожно инжектиране в дози, вариращи от 10 mg до 300 mg при здрави лица или пациенти с плаков псориазис. Серумните концентрации на гуселкумаб са приблизително пропорционални на дозата след интравенозно приложение при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на гуселкумаб при педиатрични пациенти не е установена.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания при пациенти в старческа възраст. От 1384 пациенти с плаков псориазис, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, 70 пациенти са на възраст 65 или повече години, включително 4 пациенти на възраст 75 или повече години. От 746 пациенти с псориазис артрит, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III, общо 38 пациента са на възраст 65 или повече години и нито един пациент не е на възраст 75 или повече години. От 859 пациенти с улцерозен колит, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза II/III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, общо 52 пациенти са на възраст 65 или повече години, а 9 пациенти са на възраст 75 или повече години. От 1 009 пациенти с болест на Crohn, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, общо 39 пациенти са на възраст 65 или повече години, а 5 пациенти са на възраст 75 или повече години.

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с плаков псориазис, псориазис артрит, улцерозен колит и болест на Crohn не показват очевидни промени на изчисления CL/F при пациенти ≥ 65 -годишна възраст в сравнение с пациенти < 65 -годишна възраст, което показва, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Не е провеждано специфично проучване за определяне на ефекта на бъбречно или чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на гуселкумаб. Очаква се бъбречното елиминиране на интактния гуселкумаб, IgG mAb, да бъде ниско и от минимално значение. Подобно, не се очаква чернодробно увреждане да повлияе клирънса на гуселкумаб, тъй като IgG mAbs се

елиминират предимно чрез вътреклетъчен катаболизъм. Въз основа на популационните фармакокинетични анализи креатининовият клирънс или чернодробната функция не оказват значимо влияние върху клирънса на гуселкумаб.

Телесно тегло

Клирънсът и обемът на разпределение на гуселкумаб се увеличават с повишаване на телесното тегло, но наблюдаваните данни от клинични изпитвания показват, че не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност и токсичност за пре- и постнаталното развитие.

В проучвания на токсичността при многократно приложение на дългопашати макаци гуселкумаб се понася добре при интравенозен и подкожен път на приложение. Седмично подкожно приложение на доза от 50 mg/kg на маймуни води до експозиция (AUC), която е най-малко 23 пъти по-висока от максималната клинична експозиция след доза 200 mg, приложена интравенозно. Освен това, по време на провеждането на проучвания на токсичността при многократно приложение или при насочено проучване на сърдечно-съдовите фармакологични ефекти при маймуни *супоолгус* не се наблюдават нежелана имунотоксичност или сърдечно-съдови ефекти при фармакологичните проучвания за безопасност.

Не са наблюдавани пренеопластични промени при хистопатологичните оценки на животни, третирани до 24 седмици, или след 12-седмичния период на възстановяване, по време на който активното вещество се открива в серума.

Не са провеждани проучвания за мутагенност или канцерогенност с гуселкумаб.

Гуселкумаб не се открива в кърмата на маймуни *супоолгус* при измерване на ден 28 след раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка трябва да се съхраняват във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 ml разтвор в предварително напълнена стъклена спринцовка със стопер от бромобутилова гума, фиксирана игла и предпазител на иглата, монтирани в автоматичен обезопасител на иглата.

Tremfya е наличен в опаковка, съдържаща една предварително напълнена спринцовка и в групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 ml разтвор в предварително напълнена стъклена спринцовка със стопер от бромобутилова гума, монтирана в писалка с автоматичен предпазител на иглата.

Tremfya е наличен в опаковка, съдържаща една предварително напълнена писалка и в групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След изваждане на предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка от хладилника, задръжте я в картонената кутия и я оставете да достигне стайна температура, като изчакате 30 минути преди инжектиране на Tremfya. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка не трябва да се разклаща.

Преди употреба се препоръчва визуален преглед на предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен до светложълт, като може да съдържа няколко малки бели или прозрачни частици. Tremfya не трябва да се използва, ако разтворът е мътен или с променен цвят или съдържа големи частици.

Всяка опаковка се предоставя с листовка „Указания за употреба“, която напълно описва приготвянето и приложението на предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/17/1234/001 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/17/1234/004 2 предварително напълнени спринцовки

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/17/1234/002 1 предварително напълнена писалка

EU/1/17/1234/003 2 предварително напълнени писалки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 ноември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg гуселкумаб (guselkumab) в 2 ml разтвор.

Tremfya 200 mg PushPen инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg гуселкумаб (guselkumab) в 2 ml разтвор.

Гуселкумаб е изцяло човешки имуноглобулин G1 ламбда (IgG1 λ) моноклонално антитяло (mAb), получено в клетки от яйчници на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър и безцветен до светложълт с целево pH 5,8 и приблизителен осмоларитет 367,5 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Улцерозен колит

Tremfya е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или биологично лечение.

Болест на Crohn

Tremfya е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за употреба под ръководството и наблюдението на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболяванията, за които е показан.

Дозировка

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна доза е 200 mg, приложена чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. *Вижте КХП на Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор.*

След приключване на схемата с индукционната доза препоръчителната поддържаща доза, започваща на Седмица 16, е 100 mg, прилагана чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w). Алтернативно при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка, може да се обмисли поддържаща доза от 200 mg, прилагана чрез подкожна инжекция, като се започне от Седмица 12 и след това на всеки 4 седмици (q4w) (вж. точка 5.1). *За дозата от 100 mg вижте КХП на Tremfya 100 mg инжекционен разтвор.*

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението с гуселкумаб. При пациенти, които са се повлияли от лечението с гуселкумаб, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

Болест на Crohn

Препоръчва се някоя от следните две индукционни дози:

- 200 mg, приложени чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. *Вижте КХП на Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор.*

или

- 400 mg, приложени чрез подкожна инжекция (приложени като две последователни инжекции от 200 mg всяка) на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.

След приключване на схемата с индукционната доза препоръчителната поддържаща доза, започваща на Седмица 16, е 100 mg, прилагана чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w). Алтернативно, при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка, може да се обмисли поддържаща доза от 200 mg, прилагана чрез подкожна инжекция, като се започне от Седмица 12 и след това на всеки 4 седмици (q4w) (вж. точка 5.1). *За дозата от 100 mg вижте КХП на Tremfya 100 mg инжекционен разтвор.*

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението с гуселкумаб. При пациенти, които са се повлияли от лечението с гуселкумаб, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро. След това приложението трябва да се възобнови в редовното планирано време.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Има ограничена информация за лица на възраст ≥ 65 години и много ограничена информация за пациенти на възраст ≥ 75 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно или чернодробно увреждане

Tremfya не е проучван при тези популации пациенти. По принцип не се очаква тези заболявания да повлияят значително фармакокинетиката на моноклоналните антитела и корекции на дозата не се считат за необходими. За допълнителна информация относно елиминирането на гуселкумаб вижте точка 5.2.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tremfya при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение. Местата за инжектиране включват корема, бедрото и задната част на мишницата. Tremfya не трябва да се инжектира в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, втвърдена, уплътнена или десквамирана. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като места на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите могат сами да си инжектират Tremfya, ако лекар реши, че това е подходящо. Лекарят обаче трябва да осигури подходящо медицинско проследяване на пациентите. Пациентите трябва да се инструктират да инжектират цялото количество разтвор според „Указанията за употреба“, предоставени в картонената кутия.

За указания за приготвяне на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Сериозна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значими активни инфекции (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Гуселкумаб може да повиши риска от инфекция. Лечението не трябва да се започва при пациенти с клинично значима активна инфекция до отзвучаване на инфекцията или до адекватното ѝ лечение.

Пациентите, лекувани с гуселкумаб, трябва да се инструктират да търсят медицинска помощ при възникване на признаци или симптоми на клинично значима хронична или остра инфекция. Ако пациент развие клинично значима или сериозна инфекция или не се повлиява от стандартната терапия, пациентът трябва да се проследява внимателно и лечението трябва да се преустанови до отзвучаване на инфекцията.

Оценка за туберкулоза преди лечението

Преди започване на лечение пациентите трябва да се изследват за туберкуозна (ТВ) инфекция. Пациентите, получаващи гуселкумаб, трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна ТВ по време на лечението и след него. При пациентите с минала анамнеза за латентна

или активна ТВ, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение, трябва да се има предвид анти-ТВ терапия преди започване на лечение.

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Някои от сериозните реакции на свръхчувствителност възникват няколко дни след лечението с гуселкумаб, включително случаи с уртикария и диспнея. Ако настъпи сериозна реакция на свръхчувствителност, приложението на гуселкумаб трябва да се преустанови и незабавно да се започне подходяща терапия.

Повишени нива на чернодробните трансаминази

В клинични проучвания при псориатичен артрит се наблюдава увеличен брой на случаите на повишени чернодробни ензими при пациенти, лекувани с гуселкумаб q4w в сравнение с пациенти, лекувани с гуселкумаб q8w или на плацебо (вж. точка 4.8).

Когато се предписва гуселкумаб q4w при псориатичен артрит, препоръчва се да се прави оценка на чернодробните ензими на изходно ниво и след това според установеното лечение на пациента. Ако се наблюдават повишени нива на аланин аминотрансферазата [ALAT] или на аспартат аминотрансферазата [ASAT] и има подозрения за чернодробно увреждане, индуцирано от лекарството, лечението трябва временно да се прекъсне, докато тази диагноза не бъде изключена.

Имунизации

Преди започване на терапия, трябва да се помисли за извършване на всички подходящи имунизации в съответствие с актуалния местен имунизационен календар. Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно при пациенти, лекувани с гуселкумаб. Липсват данни относно отговора към живи или инактивирани ваксини.

Преди ваксиниране с живи вирусни или живи бактериални ваксини лечението трябва да се спре за най-малко 12 седмици след последната доза и може да се поднови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Предписващите лекари трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта на конкретната ваксина за допълнителна информация и указания относно съпътстваща употреба на имуносупресорни средства след ваксинирането.

Помощни вещества с известно действие

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 1 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена спринцовка/писалка, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия със субстрати на CYP450

В едно проучване фаза I при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис промените в системните експозиции (C_{max} и AUC_{inf}) на мидазолам, S-варфарин, омепразол, декстрометорфан и кофеин след единична доза гуселкумаб не са клинично значими, което показва, че взаимодействия между гуселкумаб и субстрати на различни CYP ензими (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2) са малко вероятни. Не е необходимо коригиране на дозата, когато гуселкумаб се прилага едновременно със субстрати на CYP450.

Едновременно имуносупресивна терапия или фототерапия

В проучвания при псориазис безопасността и ефикасността на гуселкумаб в комбинация с имуносупресори, включително биологични продукти, или фототерапия не са оценявани. В проучвания при псориаатичен артрит едновременната употреба на метотрексат (MTX) не изглежда да повлиява безопасността или ефикасността на гуселкумаб.

В проучвания при улцерозен колит и болест на Crohn едновременната употреба на имуномодулатори (напр. азатиоприн [AZA]) или кортикостероиди не изглежда да повлиява безопасността или ефикасността на гуселкумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 12 седмици след лечението.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на гуселкумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Tremfya по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали гуселкумаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешките IgGs се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането и скоро след това намаляват до ниски концентрации; следователно, рискът за кърмачето през този период не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да не се започва лечение с Tremfya, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. Вижте точка 5.3 за информация относно екскрецията на гуселкумаб в млякото на животни (дългоопашати макаци).

Фертилитет

Ефектът на гуселкумаб върху фертилитета при хора не е оценен. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tremfya не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е инфекции на дихателните пътища (приблизително 8% от пациентите в проучванията с улцерозен колит, 11% от пациентите в проучванията с болест на Crohn и 15% от пациентите в клиничните проучвания при псориазис и псориаатичен артрит).

Общият профил на безопасност при пациентите, лекувани с Tremfya, е сходен при пациентите с псориазис, псориаатичен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции от клинични проучвания при псориазис, псориазичен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn, както и нежеланите реакции, съобщени от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органен клас на MedDRA и по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на дихателните пътища
	Нечести	Инфекции с херпес симплекс
	Нечести	Дерматофитоза
	Нечести	Гастроентерит
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Нечести	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия
	Нечести	Реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Чести	Повишени нива на трансаминазите
	Нечести	Понижен брой на неутрофилите

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени нива на трансаминазите

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориазичен артрит нежеланите реакции с повишени нива на трансаминазите (включващи повишена ALAT, повишена ASAT, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази, отклонения в чернодробните функционални показатели, хипертрансаминаземия) се съобщават по-често в групите, лекувани с гуселкумаб (8,6% в групата с подкожно приложение на 100 mg q4w и 8,3% в групата с подкожно приложение на 100 mg q8w), отколкото в групата на плацебо (4,6%). За 1 година нежелани реакции с повишени трансаминази (вж. по-горе) се съобщават при 12,9% от пациентите в групата на q4w и при 11,7% от пациентите в групата на q8w.

Според лабораторните оценки повечето повишения на трансаминазите (ALAT и ASAT) са ≤ 3 x горната граница на нормата (ULN). Увеличенията на трансаминазите от > 3 до ≤ 5 x ULN и > 5 x ULN са с ниска честота, като по-често възникват в групата на гуселкумаб q4w в сравнение с групата с гуселкумаб q8w (Таблица 2). Подобна честота по тежест и по група на лечение е наблюдавана до края на 2-годишното клинично проучване фаза 3 при псориазичен артрит.

Таблица 2: Честота на случаите на пациенти с повишени нива на трансаминазите след изходно ниво в две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит

	До Седмица 24 ^a			До Година 1 ^b	
	Плацебо N=370 ^b	гуселкумаб 100 mg q8w N=373 ^b	гуселкумаб 100 mg q4w N=371 ^b	гуселкумаб 100 mg q8w N=373 ^b	гуселкумаб 100 mg q4w N=371 ^b
ALAT					
>1 до ≤3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 до ≤5 x ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
>1 до ≤3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 до ≤5 x ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a плацебо-контролиран период

^b пациенти, рандомизирани на плацебо на изходно ниво и преминали след това към гуселкумаб, не са включвани.

^b брой пациенти с най-малко една оценка след изходно ниво за конкретното лабораторно изследване в рамките на периода от време.

В клиничните проучвания при псориазис, за една година честотата на случаите на повишаване на трансаминазите (ALAT и ASAT) за гуселкумаб q8w е подобна на наблюдаваната за гуселкумаб q8w в клиничните проучвания при псориатичен артрит. За 5 години, честотата на случаите на повишаване на трансаминазите не се увеличава с всяка година при лечение с гуселкумаб. Повечето повишения на трансаминазите са ≤ 3 x ULN.

В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно и не води до преустановяване на лечението.

В сборни клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през плацебо-контролирания индукционен период (Седмица 0-12) нежелани събития, свързани с повишени трансаминази (включващи повишена ALT, повишена AST, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази и повишени чернодробни функционални тестове), се съобщават по-често в групите, лекувани с гуселкумаб (1,7% от пациентите), отколкото в групата на плацебо (0,6% от пациентите). В сборни клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през отчетния период от приблизително една година нежелани събития, свързани с повишени трансаминази (включващи повишена ALT, повишена AST, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази, нарушена чернодробна функция и повишени чернодробни функционални тестове), се съобщават при 3,4% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 4,1% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в сравнение с 2,4% в групата на плацебо.

Въз основа на лабораторните оценки в сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn честотата на повишаване на ALT или AST е по-ниска от тази, наблюдавана в клиничните проучвания фаза III при псориатичен артрит. В сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през плацебо-контролирания период (Седмица 12) при пациентите, лекувани с гуселкумаб, се съобщават повишения на ALT (< 1% от пациентите) и AST (< 1% от пациентите) ≥ 3x ULN. В сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през отчетния период от приблизително една година повишения на ALT и/или AST ≥ 3x ULN се съобщават при 2,7% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 2,6% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в сравнение с 1,9% в групата на плацебо. В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно и не води до прекратяване на лечението.

Понижен брой неутрофили

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит нежеланите реакции с понижен брой неутрофили се съобщават по-често в групата, лекувана с гуселкумаб (0,9%), отколкото в групата на плацебо (0%). За 1 година нежелани реакции с понижен брой неутрофили се съобщават при 0,9% от пациентите, лекувани с гуселкумаб. В повечето случаи понижаването броя на неутрофилите в кръвта е в лека степен, преходно, не е свързано с инфекция и не води до прекратяване на лечението.

Гастроентерит

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориазис гастроентерит настъпва по-често в групата, лекувана с гуселкумаб, (1,1%) отколкото в групата на плацебо (0,7%). До Седмица 264, 5,8% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб, съобщават за гастроентерит. Нежеланите реакции на гастроентерит не са сериозни и не водят до преустановяване на гуселкумаб до Седмица 264. Честотата на случаите на гастроентерит, наблюдаван през плацебо-контролирания период на проучвания при псориатичен артрит, е сходен с наблюдаваните в клиничните проучвания при псориазис.

Реакции на мястото на инжектиране

В две клинични проучвания фаза III при псориазис до Седмица 48, 0,7% от инжекциите с гуселкумаб и 0,3% от инжекциите с плацебо са свързани с реакции на мястото на инжектиране. До Седмица 264 0,4% от инжекциите с гуселкумаб са свързани с реакции на мястото на инжектиране. Реакциите на мястото на инжектиране като цяло са леки до умерени по тежест; нито една не е сериозна и една е довела до преустановяване на гуселкумаб.

До Седмица 24 в две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит броят на пациентите, съобщили 1 или повече реакции на мястото на инжектиране, е нисък и малко по-висок в групите на гуселкумаб, отколкото в групата на плацебо – 5 (1,3%) пациента в групата на гуселкумаб q8w, 4 (1,1%) пациента в групата на гуселкумаб q4w и 1 (0,3%) пациент в групата на плацебо. Един пациент е прекратил лечението с гуселкумаб поради реакция на мястото на инжектиране през плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориатичен артрит. За 1 година процентът на пациентите, съобщаващи 1 или повече реакции на мястото на инжектиране, е 1,6% и 2,4% съответно в групите на гуселкумаб q8w и q4w. Като цяло честотата на инжекциите, които са свързани с реакции на мястото на инжектиране, наблюдавани през плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориатичен артрит, е сходен с честотата, наблюдавана в клиничните проучвания при псориазис.

В клиничното проучване с поддържащо лечение при улцерозен колит фаза III до Седмица 44 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 7,9% (2,5% от инжекциите) в групата на гуселкумаб 200 mg подкожно q4w (гуселкумаб 200 mg е прилаган като две инжекции от 100 mg в клиничното проучване с поддържащо лечение при улцерозен колит фаза III) и няма реакции на мястото на инжектиране в групата на гуселкумаб 100 mg подкожно q8w. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки и нито една не е сериозна.

В клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn до Седмица 48 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 4,1% (0,8% от инжекциите) в групата на лечение, получавала интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg, последвана от 200 mg подкожно q4w, и 1,4% (0,6% от инжекциите) от пациентите в групата на интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg, последвана от 100 mg подкожно q8w. Като цяло реакциите на мястото на инжектиране са леки. Нито една не е сериозна.

В клинични проучвания фаза III при болест на Crohn до Седмица 48 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 7% (1,3% от инжекциите) в групата на лечение, получавала 400 mg подкожна индукция, последвана от 200 mg подкожно q4w, и 4,3% (0,7% от инжекциите) от пациентите с подкожна индукция с

гуселкумаб 400 mg, последвана от 100 mg подкожно q8w. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки. Нито една не е сериозна.

Имуногенност

Имуногенността на гуселкумаб е оценявана с чувствителен имунологичен тест за поносимост към лекарството.

В сборните анализи във фаза II и фаза III при пациенти с псориазис и с псориатичен артрит 5% (n=145) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, развиват антитела срещу лекарството до 52 седмици от лечението. Приблизително 8% (n=12) от пациентите, развиващи антитела срещу лекарството, имат антитела, класифицирани като неутрализиращи, което се равнява на 0,4% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. В сборните анализи фаза III при пациенти с псориазис приблизително 15% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, развиват антитела срещу лекарството до 264 седмици от лечението. При приблизително 5% от пациентите, развили антилекарствени антитела, антителата се класифицират като неутрализиращи, което е равно на 0,76% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. Антителата срещу лекарството не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

В сборните анализи във фаза II и фаза III при пациенти с улцерозен колит приблизително 12% (n=58) от пациентите, лекувани с гуселкумаб в продължение на максимум 56 седмици, са развили антилекарствени антитела. От пациентите, развили антилекарствени антитела, приблизително 16% (n=9) имат антитела, които са класифицирани като неутрализиращи, което се равнява на 2% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. Антилекарствените антитела не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

В обобщените анализи от Фаза II и Фаза III до Седмица 48 при пациенти с болест на Crohn, които са лекувани с интравенозна индукция, последвана от схема с подкожна поддържаща доза, приблизително 5% (n=30) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, са развили антилекарствени антитела. От пациентите, развили антилекарствени антитела, приблизително 7% (n=2) са имали антитела, класифицирани като неутрализиращи антитела, което се равнява на 0,3% от пациентите, лекувани с гуселкумаб.

При анализ във фаза III до Седмица 48 при пациенти с болест на Crohn, лекувани с подкожна индукция, последвана от схема с подкожна поддържаща доза, приблизително 9% (n=24) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, са развили антилекарствени антитела. От тези пациенти 13% (n=3) са имали антитела, класифицирани като неутрализиращи антитела, което се равнява на 1% от пациентите, лекувани с гуселкумаб. Антилекарствените антитела не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания са прилагани интравенозни дози гуселкумаб до 1 200 mg, както и подкожни дози до 400 mg с еднократно приложение, без дозолимитираща токсичност. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно трябва да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкините; АТС код: L04AC16.

Механизъм на действие

Гуселкумаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло (mAb), което се свързва селективно с протеина интерлевкин 23 (IL-23) с висока специфичност и афинитет чрез мястото на свързване на антигена. IL-23 е цитокин, който участва във възпалението и имунния отговор. Чрез блокиране на свързването на IL-23 с неговия рецептор, гуселкумаб инхибира IL-23-зависимата клетъчна сигнализация и освобождаването на проинфламаторни цитокини.

Нивата на IL-23 са повишени в кожата на пациенти с плаков псориазис. При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn нивата на IL-23 са повишени в тъканта на дебелото черво. При *in vitro* модели се установява, че гуселкумаб инхибира биоактивността на IL-23 чрез блокиране на взаимодействието с рецептора IL-23 на клетъчната повърхност, като така прекъсва сигнализирането, активирането и каскадата на цитокините, медирирани от IL-23. Гуселкумаб оказва клинични ефекти върху плаковия псориазис, псориатичния артрит, улцерозния колит и болестта на Crohn посредством блокиране на пътя на цитокина IL-23.

Доказано е, че миелоидните клетки, експресиращи Fc-гама рецептор 1 (CD64), са преобладаващ източник на IL-23 във възпалената тъкан при псориазис, улцерозен колит и болест на Crohn. Гуселкумаб е показал *in vitro* блокиране на IL-23 и свързване с CD64. Тези резултати показват, че гуселкумаб е в състояние да неутрализира IL-23 в клетъчния източник на възпалението.

Фармакодинамични ефекти

В едно проучване фаза I лечението с гуселкумаб води до намалена експресия на гените на пътя IL-23/Th17 и на профилиите на експресия на гените, свързани с псориазис, което е доказано чрез анализи на мРНК, получена от биопсии на кожните лезии на пациенти с плаков псориазис на Седмица 12 в сравнение с изходното ниво. В същото проучване фаза I лечението с гуселкумаб води до подобрене на хистологичните показатели на псориазис на Седмица 12, включително намаление на дебелината на епидермиса и на плътността на Т-клетките. Освен това са наблюдавани понижени серумни нива на IL-17A, IL-17F и IL-22 в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани с гуселкумаб в проучванията фаза II и фаза III при плаков псориазис. Тези резултати съответстват на клиничната полза, наблюдавана при лечение на плаков псориазис с гуселкумаб.

В проучвания фаза III при пациенти с псориатичен артрит серумните нива на острофазовите протеини С-реактивен протеин, серумен амилоид А и IL-6 и ефекторните цитокини на Th17 IL-17A, IL-17F и IL-22 са повишени на изходно ниво. Гуселкумаб понижава нивата на тези протеини в рамките на 4 седмици след започване на лечението. Гуселкумаб понижава допълнително нивата на тези протеини до Седмица 24 в сравнение с изходното ниво, както и с плацебо.

При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn лечението с гуселкумаб води до понижаване на възпалителните маркери, включително С-реактивния протеин (CRP) и фекалния калпротектин, през индукционната Седмица 12, което се запазва и след една година поддържащо лечение. Нивата на серумните протеини IL-17A, IL-22 и IFN γ намаляват още на Седмица 4 и продължават да намаляват през Седмица 12 от индукцията. Гуселкумаб също така намалява нивата на РНК на IL-17A, IL-22 и IFN γ при биопсия от лигавицата на дебелото черво на Седмица 12.

Клинична ефикасност и безопасност

Улцерозен колит

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III (проучване с индукционно лечение QUASAR и проучване с поддържащо лечение QUASAR) при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които имат незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към лечение с кортикостероиди, конвенционални имуномодулатори (AZA, 6-MP), биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK). Освен това ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в рандомизирано, двойно слепо, плацебо-контролирано проучване фаза IIb за определяне на индукционната доза (проучване за определяне на диапазона на индукционната доза QUASAR), в което е включена популация пациенти с улцерозен колит, подобна на тази в проучването с индукционно приложение фаза III.

Активността на заболяването е оценена чрез модифицирания скор по Mayo (mMS), 3-компонентен скор по Mayo (0-9), който се състои от сумата на следните подскорове (от 0 до 3 за всеки подскор): честота на дефекация (SFS), ректално кървене (RBS) и находки от централно прегледана ендоскопия (ES). Умереният до тежък активен улцерозен колит се дефинира като mMS между 5 и 9, RBS ≥ 1 и ES 2 (дефинирана като изразен еритем, липса на съдов рисунък, ранимост и/или ерозии) или ES 3 (дефинирана като спонтанно кървене и улцерация).

Индукционно проучване: QUASAR IS

В индукционното проучване QUASAR IS пациентите са рандомизирани в съотношение 3:2 за получаване на гуселкумаб 200 mg или плацебо чрез интравенозна инфузия през Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. Оценени са общо 701 пациенти. На изходно ниво медианата на mMS е 7, като 35,5% от пациентите имат изходна стойност на mMS от 5 до 6, 64,5% - от 7 до 9, а 67,9% от пациентите имат изходна стойност на ES 3. Медианата на възрастта е 39 години (диапазон от 18 до 79 години), 43,1% са жени, а 72,5% се определят като представители на бялата раса, 21,4% като азиатци и 1% като чернокожи.

На включените пациенти се разрешава да използват установени дози перорални аminosалицилати, MTX, 6-MP, AZA и/или перорални кортикостероиди. На изходно ниво 72,5% от пациентите получават аminosалицилати, 20,8% от пациентите получават имуномодулатори (MTX, 6-MP или AZA), а 43,1% от пациентите получават кортикостероиди. Не са разрешени съпътстващи биологични терапии или инхибитори на JAK.

При общо 49,1% от пациентите поне една биологична терапия и/или лечение с инхибитор на JAK преди това са били неуспешни. От тези пациенти 87,5%, 54,1% и 18% преди това са имали неуспешно лечение съответно с TNF блокери, ведолизумаб или инхибитор на JAK, а 47,4% са лекувани неуспешно с 2 или повече от тези терапии. Общо 48,4% от пациентите не са лекувани с биологична терапия и инхибитор на JAK, а 2,6% са получавали преди това, но не са се повлияли от биологична терапия или инхибитор на JAK.

Първичната крайна точка е клинична ремисия, определена чрез mMS на Седмица 12. Вторичните крайни точки на Седмица 12 включват симптоматична ремисия, ендоскопско заздравяване, клиничен отговор, хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата, повлияване на умората и ремисия по IBDQ (Таблица 3).

Значително по-голям процент пациенти са в клинична ремисия на Седмица 12 в групата, лекувана с гуселкумаб, в сравнение с групата с плацебо.

Таблица 3: Процент пациенти, отговарящи на крайните точки за ефикасност на Седмица 12 в QUASAR IS

Крайна точка	Плацебо %	Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция ^a %	Разлика в лечението (95% CI)
Клинична ремисия^b			
Обща популация	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Симптоматична ремисия^e			
Обща популация	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ендоскопско заздравяване^ж			
Обща популация	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Клиничен отговор^з			
Обща популация	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата^и			
Обща популация	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Повлияване на умората^й			
Обща популация	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Ремисия според IBDQ^к			
Обща популация	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)

Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)
---	-------------	-------------	---------------

- ^а Гуселкумаб 200 mg като интравенозна инфузия през Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.
- ^б Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво, подскор за ректално кървене 0 и подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.
- ^в $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel (коригиран по статификационни фактори: статус по отношение на неуспешна биологична терапия и/или лечение с инхибитор на JAK и съпътстваща употреба на кортикостероиди на изходно ниво).
- ^г Допълнително 7 пациенти в групата на плацебо и 11 пациенти в групата на гуселкумаб имат предходна експозиция на биологична терапия или лечение с инхибитор на JAK, но не са имали неуспех на лечението.
- ^д Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK) при улцерозен колит.
- ^е Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с индукционното изходно ниво и подскор за ректално кървене 0.
- ^ж Подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.
- ^з Намаляване на модифицирания скор по Mayo $\geq 30\%$ и ≥ 2 точки в сравнение с изходното ниво на индукция, с намаление ≥ 1 точка от изходното ниво на подскора за ректално кървене или подскор за ректално кървене от 0 или 1.
- ^и Комбинация от хистологично заздравяване [неутрофилна инфилтрация в $< 5\%$ от криптите, липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes] и ендоскопско заздравяване, както е определено по-горе.
- ^й Умората е оценена с помощта на краткия формуляр PROMIS-Fatigue 7a. Повлияването на умората е определено като подобрение ≥ 7 точки спрямо изходното ниво, което се счита за клинично значимо.
- ^к Общ скор по Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score) ≥ 170 .

В проучването QUASAR IS и проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза са включени и 48 пациенти с изходна стойност на mMS 4, включително ES 2 или 3 и RBS ≥ 1 . При пациентите с изходна стойност на mMS 4 ефикасността на гуселкумаб спрямо плацебо, измерена чрез клинична ремисия, клиничен отговор и ендоскопско заздравяване на Седмица 12, съответства на общата популация с умерен до тежък активен улцерозен колит.

Подскорове за ректално кървене и честота на дефекация

При пациентите, лекувани с гуселкумаб, се наблюдава намаление на подскоровете за ректално кървене и честота на дефекация още на Седмица 2, като продължава да намалява до Седмица 12.

Поддържащо проучване: QUASAR MS

В проучването QUASAR MS са оценени 568 пациенти, които са постигнали клиничен отговор на 12 седмица след интравенозното приложение на гуселкумаб в QUASAR IS или в QUASAR – проучването за определяне на диапазона на индукционната доза. В проучването QUASAR MS тези пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с подкожно приложение на гуселкумаб по схема 100 mg на всеки 8 седмици, 200 mg на всеки 4 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици.

Първичната крайна точка е клинична ремисия, определена чрез mMS на Седмица 44. Вторичните крайни точки на Седмица 44 включват, но не се ограничават до симптоматична ремисия, ендоскопско заздравяване, клинична ремисия без кортикостероиди, хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата, повлияване на умората и ремисия според IBDQ (Таблица 4).

Значително по-голям процент пациенти са в клинична ремисия на Седмица 44 и в двете групи, лекувани с гуселкумаб, в сравнение с плацебо.

Таблица 4: Процент пациенти, отговарящи на крайните точки за ефикасност на Седмица 44 в QUASAR MS

Крайна точка	Плацебо %	Гуселкумаб 100 mg q8w подкожна инжекция ^a %	Гуселкумаб 200 mg q4w подкожна инжекция ^b %	Разлика в лечението (95% CI)	
				Гуселкумаб 100 mg	Гуселкумаб 200 mg
Клинична ремисия ^b					
Обща популация ^f	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^d	30% (21%, 38%) ^d
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^c	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Симптоматична ремисия ³					
Обща популация ^f	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^d	31% (21%, 40%) ^d
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^c	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Клинична ремисия без кортикостероиди ⁴					
Обща популация ^f	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^d	29% (20%, 38%) ^d
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^c	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Ендоскопско заздравяване ⁱⁱ					
Обща популация ^f	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^d	31% (22%, 40%) ^d
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^c	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата ^k					
Обща популация ^f	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^d	30% (21%, 38%) ^d
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^c	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)

Клиничен отговор¹					
Обща популация ^г	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^д	31% (21%, 40%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Поддържане на клинична ремисия на Седмица 44 при пациенти, постигнали клинична ремисия 12 седмици след индукцията					
Обща популация ^р	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^м	38% (23%, 54%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ендоскопско нормализиране^а					
Обща популация ^г	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^д	17% (9%, 25%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Повлияване на умората^о					
Обща популация ^г	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^д	13% (3%, 22%) ^м
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ремисия според IBDQ ^н					
Обща популация ^г	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^д	26% (16%, 35%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

-
- ^a Гуселкумаб 100 mg като подкожна инжекция на всеки 8 седмици след индукционната схема.
- ^b Гуселкумаб 200 mg като подкожна инжекция на всеки 4 седмици след индукционната схема.
- ^b Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво, подскор за ректално кървене 0 и подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ронливост.
- ^г Пациенти, постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в индукционното проучване QUASAR или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза.
- ^д $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel, коригиран по статификационни фактори при рандомизирането.
- ^с Още 7 пациенти в групата на плацебо, 6 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg group и 6 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg са експонирани преди това, но биологичната терапия или лечението с инхибитор на JAK са успешни.
- ^ж Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK) при улцерозен колит.
- ^з Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво на индукцията и подскор за ректално кървене 0.
- ^и Неизискващи лечение с кортикостероиди за най-малко 8 седмици преди Седмица 44 и отговарящи също на критериите за клинична ремисия на Седмица 44.
- ^й Подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ронливост.
- ^к Комбинация от хистологично заздравяване [неутрофилна инфилтрация в $< 5\%$ от криптите, липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes] и ендоскопско заздравяване, както е определено по-горе.
- ^л Намаляване на модифицирания скор по Mayo $\geq 30\%$ и ≥ 2 точки в сравнение с изходното ниво на индукция, с намаление ≥ 1 точка от изходното ниво на подскора за ректално кървене или подскор за ректално кървене от 0 или 1.
- ^м $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel, коригиран по статификационни фактори при рандомизирането
- ^н Подскор за ендоскопска находка 0.
- ^о Умората е оценена с помощта на краткия формуляр PROMIS-Fatigue 7a. Повлияването на умората е определено като подобрене от ≥ 7 точки спрямо изходното ниво, което се счита за клинично значимо.
- ^п Общ скор на Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score) ≥ 170 .
- ^р Участници, постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в индукционното проучване QUASAR или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза.
- ^с Още 3 пациенти в групата на плацебо, 3 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg group и 3 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg са експонирани преди това, но биологичната терапия или лечението с инхибитор на JAK са успешни.

В QUASAR IS и QUASAR MS ефикасността и безопасността на гуселкумаб са доказани консистентно, независимо от възрастта, пола, расата, телесното тегло и предходното лечение с биологична терапия или инхибитор на JAK.

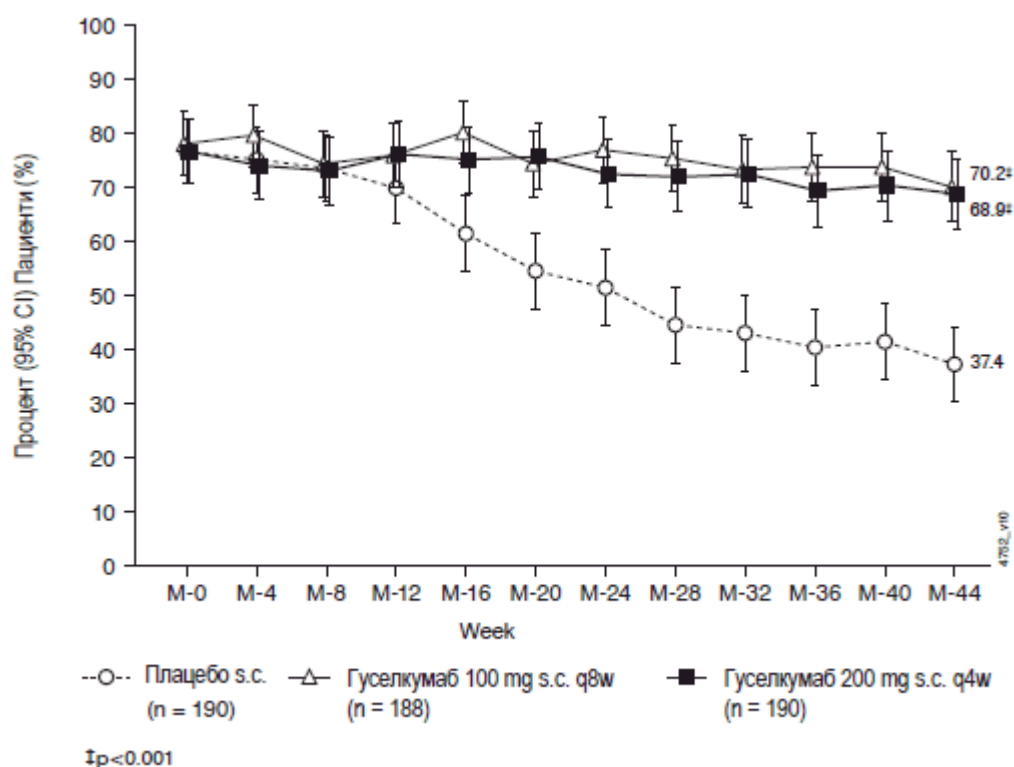
В QUASAR MS пациентите с висока възпалителна активност на заболяването след приключване на индукцията получават допълнителна полза от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в сравнение с приложението на 100 mg подкожно q8w. Клинично значими числови разлики от $> 15\%$ между двете групи с гуселкумаб са наблюдавани сред пациентите с ниво на CRP > 3 mg/l след приключване на индукционното лечение за следните крайни точки на Седмица 4: клинична ремисия (48% 200 mg q4w спрямо 30% 100 mg q8w), поддържане на клиничната ремисия (88% 200 mg q4w спрямо 50% 100 mg q8w), клинична ремисия без кортикостероиди (46% 200 mg q4w спрямо 30% 100 mg q8w), ендоскопско заздравяване (52% 200 mg q4w спрямо 35% 100 mg q8w) и хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата (46% 200 mg q4w спрямо 29% 100 mg q8w).

QUASAR MS включва 31 пациенти с mMS 4 на изходно ниво на индукцията, включително ES 2 или 3 и RBS ≥ 1 , които са постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в проучването QUASAR IS или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза. При тези пациенти ефикасността на гуселкумаб в сравнение с плацебо, измерена чрез клинична ремисия, клиничен отговор и ендоскопско заздравяване на Седмица 44, съответства на тази в общата популация.

Симптоматична ремисия във времето

В QUASAR MS симптоматичната ремисия, дефинирана като подскор за честота на дефекацията 0 или 1 и неповишена спрямо изходното ниво на индукцията, както и подскор за ректално кървене 0, се поддържа до Седмица 44 и в двете групи на лечение с гуселкумаб, докато в групата на плацебо се наблюдава спад (Фигура 1):

Фигура 1: Процент пациенти в симптоматична ремисия до Седмица 44 в QUASAR MS



Повлияли се от удълженото лечение с гуселкумаб на Седмица 24

Пациентите, лекувани с гуселкумаб, които не са получили клиничен отговор от индукцията на Седмица 12, получават гуселкумаб 200 mg подкожно на Седмици 12, 16 и 20. В QUASAR IS 66/120 (55%) пациенти, лекувани с гуселкумаб, които не са получили клиничен отговор на Седмица 12 от индукцията, са постигнали клиничен отговор на Седмица 24. Участниците, повлияли се от гуселкумаб на Седмица 24, са включени в QUASAR MS и са получавали гуселкумаб 200 mg подкожно на всеки 4 седмици. На Седмица 44 в QUASAR MS 83/123 (67%) от тези пациенти поддържат клиничен отговор, а 37/123 (30%) постигат клинична ремисия.

Възстановяване на ефикасността след загуба на отговор към гуселкумаб

Девнадесет пациенти, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w, които са загубили отговор за първи път (10%) между Седмица 8 и 32 в QUASAR MS, са получили заслепено приложение на 200 mg гуселкумаб подкожно q4w и 11 от тези пациенти (58%) са постигнали симптоматичен отговор, а 5 пациенти (26%) са постигнали симптоматична ремисия след 12 седмици.

Хистологична и ендоскопска оценка

Хистологичната ремисия се дефинира като хистологичен скор по Geboes ≤ 2 B.0 (липса на неутрофили в лигавицата [както в lamina propria, така и в епитела], липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes). В QUASAR IS хистологична ремисия на Седмица 12 се постига при 40% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, и при 19% от пациентите в групата на плацебо. В QUASAR MS хистологична ремисия на Седмица 44 се постига при 59% и 61% от пациентите, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w и гуселкумаб 200 mg подкожно q4w, и при 27% от пациентите в групата на плацебо.

Нормализирането на ендоскопския вид на лигавицата се определя като ES 0. В QUASAR IS ендоскопско нормализиране на Седмица 12 се постига при 15% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, и при 5% от пациентите в групата на плацебо.

Комбинирани хистологично-ендоскопски резултати по отношение на лигавицата

Комбинирана симптоматична ремисия, ендоскопско нормализиране, хистологична ремисия и фекален калпротектин ≤ 250 mg/kg на Седмица 44 се постига при по-голям процент пациенти, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w, в сравнение с плацебо (съответно 22% и 28% спрямо 9%).

Качество на живот, свързано със здравето

На Седмица 12 от QUASAR IS пациентите, получаващи гуселкумаб, показват по-голямо и клинично значимо подобрение спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ и скоровете от всички домейни на IBDQ (чревни симптоми, включително коремна болка и неотложност на дефекацията, системна функция, емоционална функция и социална функция). Тези подобрения се запазват при лекуваните с гуселкумаб пациенти в QUASAR MS до Седмица 44.

Хоспитализации, свързани с улцерозен колит

До Седмица 12 на QUASAR IS по-малък процент пациенти в групата на гуселкумаб в сравнение с групата на плацебо са хоспитализирани във връзка с улцерозен колит (1,9%, 8/421 спрямо 5,4%, 15/280).

Болест на Crohn

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в три клинични проучвания фаза III при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към перорални кортикостероиди, конвенционалните имуномодулатори (AZA, 6-MP, MTX) и/или биологична терапия (TNF блокери или ведолизумаб): две 48-седмични многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо- и активно контролирани (устекинумаб) проучвания с успоредни групи (GALAXI 2 и GALAXI 3) с еднакъв дизайн и едно 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с успоредни групи (GRAVITY). И трите проучвания са с дизайн „treat-through“: пациентите, рандомизирани за лечение с гуселкумаб (или устекинумаб за GALAXI 2 и GALAXI 3), запазват това назначено лечение през цялата продължителност на проучването.

GALAXI 2 и GALAXI 3

В проучванията фаза III GALAXI 2 и GALAXI 3 умерената до тежка активна болест на Crohn се определя като скор на индекса на активност на болестта на Crohn [CDAI] ≥ 220 и ≤ 450 и опростен ендоскопски скор за болест на Crohn (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (или ≥ 4 при пациенти с изолирано заболяване на илеума). Допълнителните критерии за GALAXI 2/3 включват средна дневна честота на дефекация (SF) > 3 или среден дневен скор за коремна болка (AP) > 1 .

В проучванията GALAXI 2 и GALAXI 3 пациентите са рандомизирани в съотношение 2:2:2:1 за получаване на интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w, интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w, интравенозна индукция с устекинумаб приблизително 6 mg/kg на Седмица 0, последвана от поддържаща терапия с устекинумаб 90 mg подкожно q8w, или плацебо. Участниците, които не се повлияват от плацебо, получават устекинумаб от Седмица 12.

Общо 1 021 пациенти са оценени в GALAXI 2 (n=508) и GALAXI 3 (n=513). Медианата на възрастта е 34 години (диапазон от 18 до 83 години), 57,6% са мъже, 74,3% се определят като бели, 21,3% като азиатци и 1,5% като чернокожи.

В GALAXI 2 52,8% от пациентите са лекувани неуспешно с поне една биологична терапия (50,6% са имали непоносимост или неуспешна терапия с поне 1 предишна анти-TNF α терапия, 7,5% са имали непоносимост или неуспешна терапия с ведолизумаб), 41,9% не са лекувани с биологична терапия, а 5,3% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна.

На изходно ниво 37,4% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 29,9% са получавали конвенционални имуномодулатори.

В GALAXI 3 51,9% от пациентите преди това са лекувани неуспешно с най-малко една биологична терапия (50,3% са имали непоносимост или неуспешно лечение с поне една предходна анти-TNF α терапия, 9,6% са имали непоносимост или неуспешно лечение с ведолизумаб), 41,5% не са лекувани с биологично лечение, а 6,6% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна. На изходно ниво 36,1% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 30,2% са получавали конвенционални имуномодулатори.

Резултатите от съвместните първични и основните вторични крайни точки в сравнение с плацебо при GALAXI 2 и GALAXI 3 са представени в Таблицы 5 (Седмица 12) и 6 (Седмица 48). Резултатите от основните вторични крайни точки на Седмица 48 в сравнение с устекинумаб са представени в Таблицы 7 и 8.

Таблица 5: Процент пациенти, постигнали съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 12 в GALAXI 2 и GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Плацебо %	Гуселкумаб интравенозна индукция ^a %	Плацебо %	Гуселкумаб интравенозна индукция ^a %
Съвместни първични крайни точки за ефикасност				
Клинична ремисия^b на Седмица 12				
Обща популация	22% (N=76)	47% ⁿ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ендоскопско повлияване^d на Седмица 12				
Обща популация	11% (N=76)	38% ⁿ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Основни вторични крайни точки за ефикасност				
PRO-2 ремисия^e на Седмица 12				
Обща популация	21% (N=76)	43% ⁿ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Повлияване на умората^ж на Седмица 12				
Обща популация	29% (N=76)	45% ^й (N=289)	18% (N=72)	43% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ендоскопска ремисия^з на Седмица 12				
Обща популация	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)

Нелекувани с биологична терапия ^в	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^а Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8 – В тази колона са обединени две групи на лечение с гуселкумаб, тъй като пациентите получават една и съща схема на интравенозна индукция преди Седмица 12.
- ^б Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150.
- ^в Още 9 пациенти в групата на плацебо и 38 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg интравенозно са получили продходна биологична терапия и тя е била успешна.
- ^г Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери или ведолизумаб) при болест на Crohn.
- ^д Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^е PRO-2 ремисия се определя като среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.
- ^ж Повлияването на умората се определя като подобрене с ≥ 7 точки в краткия формуляр PROMIS Fatigue 7a.
- ^з Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .
- ^и p < 0,001
- ^й p < 0,05

Таблица 6: Процент пациенти, постигнали основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 48 в GALAXI 2 и GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Плацебо	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^б	Плацебо (N=72)	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^б
Клинична ремисия без кортикостероиди^в на Седмица 48^е						
Обща популация	12% (N=76)	45% ^е (N=143)	51% ^д (N=146)	14% (N=72)	44% ^д (N=143)	48% ^д (N=150)
Ендоскопско повлияване^г на Седмица 48^е						
Обща популация	7% (N=76)	38 % ^д (N=143)	38% ^д (N=146)	6% (N=72)	33% ^д (N=143)	36% ^д (N=150)

- ^а Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.
- ^в Клиничната ремисия без кортикостероиди се определя като скор CDAI < 150 на Седмица 48 и без лечение с кортикостероиди на Седмица 48.
- ^г Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^д p < 0,001
- ^е Участници, отговарящи на критериите за недостатъчно повлияване на Седмица 12, се считат за неповлияли се на Седмица 48, независимо от рамото на лечение.

Таблица 7: Процент пациенти, постигнали основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо устекинумаб на Седмица 48 в GALAXI 2 и GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^б	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^в	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^б	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^в
Клинична ремисия на Седмица 48 и ендоскопско повлияване^г на Седмица 48						
Обща популация	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^к (N=143)	45% ^к (N=150)
Ендоскопско повлияване^д на Седмица 48^л						
Обща популация	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ендоскопска ремисия^е на Седмица 48						
Обща популация	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^к (N=143)	19% (N=150)
Клинична ремисия^ж на Седмица 48						
Обща популация	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Клинична ремисия без кортикостероиди^з на Седмица 48^л						
Обща популация	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Продължителна клинична ремисия^и на Седмица 48						
Обща популация	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ремисия^й на Седмица 48						
Обща популация	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^а Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция на Седмица 0, последвана от устекинумаб 90 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.

^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.

^в Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.

^г Комбинация от клинична ремисия и ендоскопско повлияване, както са определени по-долу.

^д Ендоскопското повлияване се определя като подобрение с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .

^е Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .

^ж Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150 .

^з Клиничната ремисия без кортикостероиди се определя като скор CDAI < 150 на Седмица 48 и без лечение с кортикостероиди на Седмица 48.

^и Продължителната клинична ремисия се определя като CDAI < 150 при $\geq 80\%$ от всички визити между Седмица 12 и Седмица 48 (най-малко 8 от 10 визити), които трябва да включват Седмица 48.

^й PRO-2 ремисия се определя като среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.

^к $p < 0,05$

^л Повлияването на Седмица 48 е оценявано независимо от клиничното повлияване на Седмица 12

Таблица 8: Процент пациенти, постигнали крайните точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо устекинумаб на Седмица 48 в сборните данни от GALAXI 2 и GALAXI 3

	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция^a	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция^b	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция^b
Клинична ремисия на Седмица 48 и ендоскопско повлияване^f на Седмица 48			
Обща популация	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Ендоскопско повлияване^g на Седмица 48			
Обща популация	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ендоскопска ремисия^h на Седмица 48			
Обща популация	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Клинична ремисияⁱ на Седмица 48			
Обща популация	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^а Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция на Седмица 0, последвана от устекинумаб 90 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^в Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.
- ^г Комбинация от клинична ремисия и ендоскопско повлияване, както са определени по-долу.
- ^д Още 14 пациенти в групата на устекинумаб, 21 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 17 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg подкожно q8w са получили преди това биологична терапия и тя е била успешна.
- ^е Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) при болест на Crohn.
- ^ж Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^з Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .
- ^и Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150 .

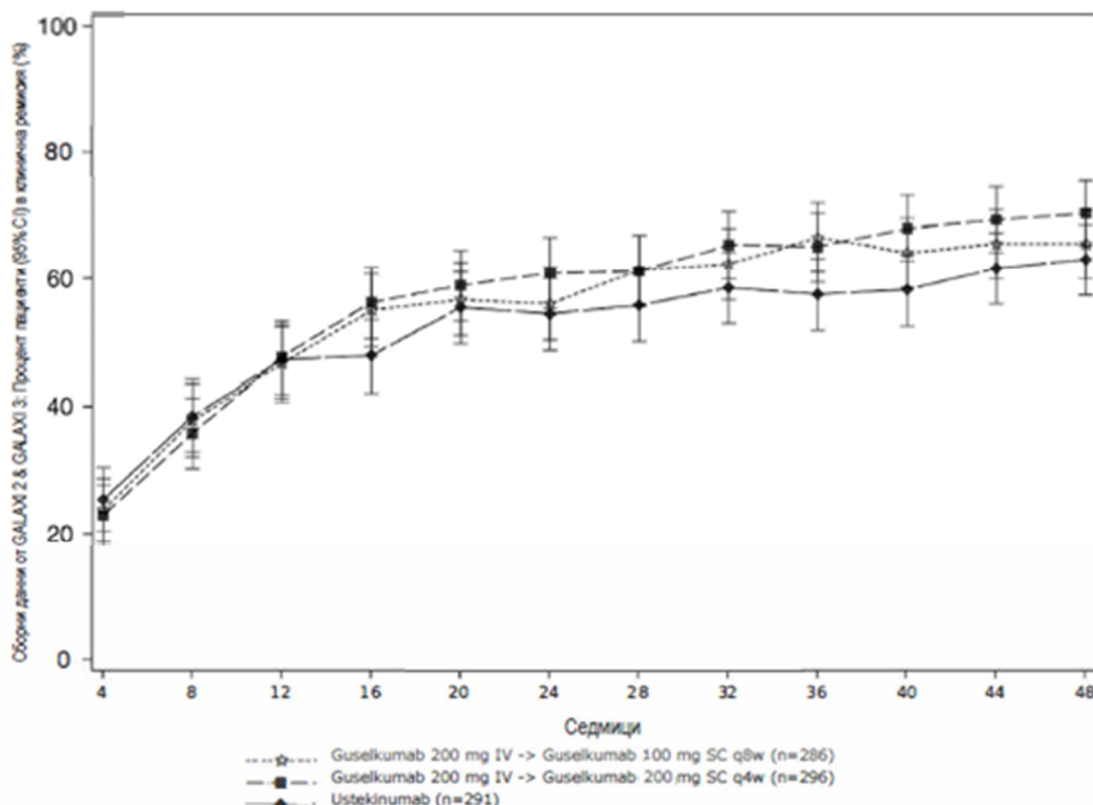
В GALAXI 2 и GALAXI 3 ефикасността и безопасността на гуселкумаб се доказват консистентно, независимо от възрастта, пола, расата и телесното тегло.

В обобщения субпопулационен анализ в проучванията GALAXI фаза III пациентите с висока възпалителна активност след приключване на индукционното приложение получават допълнителна полза от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в сравнение с поддържащите схеми със 100 mg подкожно q8w. Наблюдавана е клинично значима разлика между двете дозови групи на гуселкумаб при пациенти със стойности на CRP > 5 mg/l след приключване на индукцията, по отношение на крайните точки на клинична ремисия на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 54,1% спрямо 200 mg подкожно q4w: 71,0%), ендоскопския отговор на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 36,5% спрямо 200 mg подкожно q4w: 50,5%) и PRO-2 ремисията на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 51,8% спрямо 200 mg подкожно q4w: 61,7%).

Клинична ремисия във времето

Скорвете CDAI се отбелязват при всяка визита на пациента. Процентът пациенти в клинична ремисия до Седмица 48 е представен на Фигура 2.

Фигура 2: Процент пациенти в клинична ремисия до Седмица 48 в сборните данни от GALAXI 2 и GALAXI 3



Качество на живот, свързано със здравето

По-голямо подобрене спрямо изходното ниво се наблюдава на Седмица 12 в групите на лечение с гуселкумаб в сравнение с плацебо по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ. Тези подобрения се запазват до Седмица 48 в двете проучвания.

GRAVITI

В проучването GRAVITI фаза III умерената до тежка активна болест на Crohn се определя като скор CDAI ≥ 220 и ≤ 450 и CD (SES-CD) ≥ 6 (или ≥ 4 при пациенти с изолирано заболяване на илеума) и среден дневен скор SF ≥ 4 или среден дневен скор AP ≥ 2 .

В GRAVITI пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават гуселкумаб 400 mg подкожна индукция на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 100 mg q8w подкожно, гуселкумаб 400 mg подкожна индукция на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 200 mg q4w подкожно, или плацебо. Всички пациенти в групата на плацебо, които отговарят на критериите за спасителна терапия, получават индукционна доза с гуселкумаб 400 mg подкожно на Седмици 16, 20 и 24, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w.

Оценени са общо 347 пациенти. Медианата на възрастта на пациентите е 36 години (диапазон от 18 до 83 години), 58,5% от тях са мъже, 66% се определят като белокожи, 21,9% като азиатци и 2,6% като чернокожи.

В GRAVITI 46,4% от пациентите преди това са получили неуспешно лечение с най-малко една биологична терапия, 46,4% не са получавали биологично лечение, а 7,2% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна. На изходно ниво 29,7% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 28,5% са получавали конвенционални имуномодулатори.

Резултатите от съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност в сравнение с плацебо на Седмица 12 са представени в Таблица 9.

Таблица 9: Процент пациенти, постигнали съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 12 в GRAVITI

	Плацебо	Гуселкумаб 400 mg подкожна инжекция ^a
Съвместни първични крайни точки за ефикасност		
Клинична ремисия^b на Седмица 12		
Обща популация	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	25% (N=56)	50% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	60% (N=108)
Ендоскопско повлияване^e на Седмица 12		
Обща популация	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	27% (N=56)	49% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	33% (N=108)
Основни вторични крайни точки за ефикасност		
Клинично повлияване^ж на Седмица 12		
Обща популация	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	38% (N=56)	68% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ремисия^з на Седмица 12		
Обща популация	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	18% (N=56)	44% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Гуселкумаб 400 mg подкожно на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8

^b Клинична ремисия: скор CDAI < 150

^в p < 0,001

^г Още 8 пациенти в групата на плацебо и 17 пациенти в групата на гуселкумаб 400 mg подкожно са получили биологична терапия и тя е била успешна.

^д Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) при болест на Crohn.

^e Ендоскопско повлияване: ≥ 50% подобрене спрямо изходното ниво на скорa SES-CD.

^ж Клинично повлияване: ≥ 100 пункта намаление спрямо изходното ниво на скорa CDAI или скор CDAI < 150.

^з PRO-2 ремисия: среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.

Клинична ремисия на Седмица 24 се постига при значимо по-голям процент от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w, в сравнение с плацебо (съответно 60,9% и 58,3% спрямо 21,4%, двете p-стойности < 0,001). Клинична ремисия на Седмица 48 се постига (от 60% и 66,1% от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана съответно от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w (и двете p-стойности < 0,001 в сравнение с плацебо).

Ендоскопско повлияване на Седмица 48 се постига при 44,3% и 51,3% от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана съответно от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w (и двете p-стойности < 0,001 в сравнение с плацебо).

Качество на живот, свързано със здравето

В GRAVITI клинично значимо подобрене се наблюдава по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ на Седмица 12 и Седмица 24 в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с гуселкумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит и болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg на здрави лица гуселкумаб достига средна ($\pm$ SD) максимална серумна концентрация (C_{max}) $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ приблизително 5,5 дни след приложението. Абсолютната бионаличност на гуселкумаб след еднократно подкожно инжектиране на 100 mg е оценена на приблизително 49% при здрави участници.

При пациенти с плаков псориазис след подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на Седмици 0 и 4 и на всеки 8 седмици след това стационарни серумни концентрации на гуселкумаб се постигат към Седмица 20 след подкожно приложение на 100 mg гуселкумаб на Седмици 0 и 4 и през 8 седмици след това. Средните ($\pm$ SD) най-ниски равновесни серумни концентрации на гуселкумаб в две проучвания фаза III при пациенти с плаков псориазис са $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ и $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$.

Фармакокинетиката на гуселкумаб при пациенти с псориазисен артрит е сходна с тази при пациенти с псориазис. След подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на седмици 0, 4 и на всеки 8 седмици след това средната най-ниска серумна концентрация на гуселкумаб в стационарно състояние също е приблизително $1,2 \mu\text{g/ml}$. След подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 4 седмици, средната най-ниска серумна концентрация на гуселкумаб в стационарно състояние е приблизително $3,8 \mu\text{g/ml}$.

Фармакокинетиката на гуселкумаб е сходна при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn. След препоръчителната схема на интравенозна индукционна доза гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8 средната максимална серумна концентрация на гуселкумаб на Седмица 8 е $68,27 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с улцерозен колит и $70,5 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с болест на Crohn.

След препоръчителната схема с подкожна индукционна доза 400 mg гуселкумаб на Седмици 0, 4 и 8 е изчислена средна максимална серумна концентрация $27,7 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с болестта на Crohn. Общата системна експозиция (AUC) след препоръчителната индукционна схема е сходна след подкожна и интравенозна индукция.

След поддържащо лечение с подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 8 седмици или гуселкумаб 200 mg на всеки 4 седмици при пациенти с улцерозен колит средните серумни концентрации на гуселкумаб в стационарно състояние са съответно приблизително $1,4 \mu\text{g/ml}$ и $10,7 \mu\text{g/ml}$.

След подкожно поддържащо приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 8 седмици или гуселкумаб 200 mg на всеки 4 седмици при пациенти с болестта на Crohn средните серумни концентрации на гуселкумаб в стационарно състояние са съответно приблизително $1,2 \mu\text{g/ml}$ и $10,1 \mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Средният обем на разпределение по време на терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение на здрави лица варира приблизително от 7 до 10 l в проучванията.

Биотрансформация

Точният път, по който гуселкумаб се метаболизира не е определен. Като човешко IgG mAb, очаква се гуселкумаб да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитните пътища по същия начин като ендогенните IgG.

Елиминиране

Средният системен клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение на здрави лица варира от 0,288 до 0,479 l/ден в проучванията. Средният полуживот ($T_{1/2}$) на гуселкумаб е приблизително 17 дни при здрави лица, и приблизително 15 до 18 дни при пациенти с плаков псориазис в проучванията и приблизително 17 дни при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Популационните фармакокинетични анализи показват, че съпътстващата употреба на НСПВС, AZA, 6-MP, перорални кортикостероиди и csDMARD като MTX не повлиява клирънса на гуселкумаб.

Линейност/нелинейност

Системната експозиция на гуселкумаб (C_{max} и AUC) се повишава по приблизително пропорционален на дозата начин след еднократно подкожно инжектиране в дози, вариращи от 10 mg до 300 mg при здрави лица или пациенти с плаков псориазис. Серумните концентрации на гуселкумаб са приблизително пропорционални на дозата след интравенозно приложение при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на гуселкумаб при педиатрични пациенти не е установена.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания при пациенти в старческа възраст. От 1384 пациенти с плаков псориазис, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, 70 пациенти са на възраст 65 или повече години, включително 4 пациенти на възраст 75 или повече години. От 746 пациенти с псориазис артрит, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III, общо 38 пациента са на възраст 65 или повече години и нито един пациент не е на възраст 75 или повече години. От 859 пациенти с улцерозен колит, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза II/III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, общо 52 пациенти са на възраст 65 или повече години, а 9 пациенти са на възраст 75 или повече години. От 1 009 пациенти с болест на Crohn, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, общо 39 пациенти са на възраст 65 или повече години, а 5 пациенти са на възраст 75 или повече години.

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с плаков псориазис, псориазис артрит, улцерозен колит и болест на Crohn не показват очевидни промени на изчисления CL/F при пациенти ≥ 65 -годишна възраст в сравнение с пациенти < 65 -годишна възраст, което показва, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Не е провеждано специфично проучване за определяне на ефекта на бъбречно или чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на гуселкумаб. Очаква се бъбречното елиминиране на интактния гуселкумаб, IgG mAb, да бъде ниско и от минимално значение. Подобно, не се очаква чернодробно увреждане да повлияе клирънса на гуселкумаб, тъй като IgG mAbs се

елиминират предимно чрез вътреклетъчен катаболизъм. Въз основа на популационните фармакокинетични анализи креатининовият клирънс или чернодробната функция не оказват значимо влияние върху клирънса на гуселкумаб.

Телесно тегло

Клирънсът и обемът на разпределение на гуселкумаб се увеличават с повишаване на телесното тегло, но наблюдаваните данни от клинични изпитвания показват, че не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност и токсичност за пре- и постнаталното развитие.

В проучвания на токсичността при многократно приложение на дългопашати макаци гуселкумаб се понася добре при интравенозен и подкожен път на приложение. Седмично подкожно приложение на доза от 50 mg/kg на маймуни води до експозиция (AUC), която е най-малко 23 пъти по-висока от максималната клинична експозиция след доза 200 mg, приложена интравенозно. Освен това, по време на провеждането на проучвания на токсичността при многократно приложение или при насочено проучване на сърдечно-съдовите фармакологични ефекти при маймуни *супоолгус* не се наблюдават нежелана имунотоксичност или сърдечно-съдови ефекти при фармакологичните проучвания за безопасност.

Не са наблюдавани пренеопластични промени при хистопатологичните оценки на животни, третирани до 24 седмици, или след 12-седмичния период на възстановяване, по време на който активното вещество се открива в серума.

Не са провеждани проучвания за мутагенност или канцерогенност с гуселкумаб.

Гуселкумаб не се открива в кърмата на маймуни *супоолгус* при измерване на ден 28 след раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка трябва да се съхраняват в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2 ml разтвор в предварително напълнена стъклена спринцовка със стопер от бромобутилова гума, фиксирана игла и предпазител на иглата, монтирани в автоматичен обезопасител на иглата.

Tremfya е наличен в опаковка, съдържаща една предварително напълнена спринцовка и в групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Tremfya 200 mg PushPen инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2 ml разтвор в предварително напълнена стъклена спринцовка със стопер от бромобутилова гума, монтирана в предварително напълнена писалка с автоматичен предпазител на иглата.

Tremfya е наличен в опаковка, съдържаща една предварително напълнена писалка и в групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След изваждане на предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка от хладилника, задръжте я в картонената кутия и я оставете да достигне стайна температура, като изчакате 30 минути преди инжектиране на Tremfya. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка не трябва да се разклаща.

Преди употреба се препоръчва визуален преглед на предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен до светложълт, като може да съдържа няколко малки бели или прозрачни частици. Tremfya не трябва да се използва, ако разтворът е мътен или с променен цвят или съдържа големи частици.

Всяка опаковка се предоставя с листовка „Указания за употреба“, която напълно описва приготвянето и приложението на предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/17/1234/006 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/17/1234/007 2 предварително напълнени спринцовки

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/17/1234/008 1 предварително напълнена писалка

EU/1/17/1234/009 2 предварително напълнени писалки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 ноември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg гуселкумаб (guselkumab) в 20 ml разтвор (10 mg/ml). След разреждане всеки ml съдържа 0,8 mg гуселкумаб.

Гуселкумаб е изцяло човешки имуноглобулин G1 ламбда (IgG1 λ) моноклонално антитяло (mAb), получено в клетки от яйчници на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до светложълт с целево рН 5,8 и приблизителен осмоларитет 302,7 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Улцерозен колит

Tremfya е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или биологично лечение.

Болест на Crohn

Tremfya е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за употреба под ръководството и наблюдението на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболяванията, за които е показан.

Гуселкумаб 200 mg концентрат за инфузионен разтвор трябва да се използва само за индукционна доза.

Дозировка

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна доза е 200 mg, приложена чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.

След приключване на схемата с индукционната доза препоръчителната поддържаща доза,

започваща на Седмица 16, е 100 mg, прилагана чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w). Алтернативно при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка, може да се обмисли поддържаща доза от 200 mg, прилагана чрез подкожна инжекция, като се започне от Седмица 12 и след това на всеки 4 седмици (q4w) (вж. точка 5.1). *Вижте КХП на Tremfya 100 mg инжекционен разтвор и 200 mg инжекционен разтвор.*

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението с гуселкумаб. При пациенти, които са се повлияли от лечението с гуселкумаб, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

Болест на Crohn

Препоръчва се някоя от следните две индукционни дози:

- 200 mg, приложени чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. или
- 400 mg, приложени чрез подкожна инжекция (приложени като две последователни инжекции от 200 mg всяка) на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. *Вижте КХП на Tremfya 200 mg инжекционен разтвор.*

След приключване на схемата с индукционната доза препоръчителната поддържаща доза, започваща на Седмица 16, е 100 mg, прилагана чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w). Алтернативно, при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка, може да се обмисли поддържаща доза от 200 mg, прилагана чрез подкожна инжекция, като се започне от Седмица 12 и след това на всеки 4 седмици (q4w) (вж. точка 5.1). *Вижте КХП на Tremfya 100 mg инжекционен разтвор и 200 mg инжекционен разтвор.*

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението с гуселкумаб. При пациенти, които са се повлияли от лечението с гуселкумаб, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро. След това приложението трябва да се възобнови в редовното планирано време.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Има ограничена информация за лица на възраст ≥ 65 години и много ограничена информация за пациенти на възраст ≥ 75 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно или чернодробно увреждане

Tremfya не е проучван при тези популации пациенти. По принцип не се очаква тези заболявания да повлияят значително фармакокинетиката на моноклоналните антитела и корекции на дозата не се считат за необходими. За допълнителна информация относно елиминирането на гуселкумаб вижте точка 5.2.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tremfya при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор е предназначен само за интравенозна употреба. Той трябва да се прилага в продължение на най-малко един час. Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба. За указания за разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Сериозна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значими активни инфекции (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Гуселкумаб може да повиши риска от инфекция. Лечението не трябва да се започва при пациенти с клинично значима активна инфекция до отзвучаване на инфекцията или до адекватното ѝ лечение.

Пациентите, лекувани с гуселкумаб, трябва да се инструктират да търсят медицинска помощ при възникване на признаци или симптоми на клинично значима хронична или остра инфекция. Ако пациент развие клинично значима или сериозна инфекция или не се повлиява от стандартната терапия, пациентът трябва да се проследява внимателно и лечението трябва да се преустанови до отзвучаване на инфекцията.

Оценка за туберкулоза преди лечението

Преди започване на лечение пациентите трябва да се изследват за туберкуозна (ТВ) инфекция. Пациентите, получаващи гуселкумаб, трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна ТВ по време на лечението и след него. При пациентите с минала анамнеза за латентна или активна ТВ, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение, трябва да се има предвид анти-ТВ терапия преди започване на лечение.

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Някои от сериозните реакции на свръхчувствителност възникват няколко дни след лечението с гуселкумаб, включително случаи с уртикария и диспнея. Ако настъпи сериозна реакция на свръхчувствителност, приложението на гуселкумаб трябва да се преустанови и незабавно да се започне подходяща терапия.

Повишени нива на чернодробните трансаминази

В клинични проучвания при псориатичен артрит се наблюдава увеличен брой на случаите на повишени чернодробни ензими при пациенти, лекувани с гуселкумаб q4w в сравнение с пациенти, лекувани с гуселкумаб q8w или на плацебо (вж. точка 4.8).

Когато се предписва гуселкумаб q4w при псориатичен артрит, препоръчва се да се прави оценка на чернодробните ензими на изходно ниво и след това според установеното лечение на пациента. Ако се наблюдават повишени нива на аланин аминотрансферазата [ALAT] или на аспартат аминотрансферазата [ASAT] и има подозрения за чернодробно увреждане, индуцирано от лекарството, лечението трябва временно да се прекъсне, докато тази диагноза не бъде изключена.

Имунизации

Преди започване на терапия, трябва да се помисли за извършване на всички подходящи имунизации в съответствие с актуалния местен имунизационен календар. Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно при пациенти, лекувани с гуселкумаб. Липсват данни относно отговора към живи или инактивирани ваксини.

Преди ваксиниране с живи вирусни или живи бактериални ваксини лечението трябва да се спре за най-малко 12 седмици след последната доза и може да се поднови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Предписващите лекари трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта на конкретната ваксина за допълнителна информация и указания относно съпътстваща употреба на имunosупресорни средства след ваксинирането.

Помощни вещества с известно действие

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg полисорбат 80 (E433) във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия със субстрати на CYP450

В едно проучване фаза I при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис промените в системните експозиции (C_{max} и AUC_{inf}) на мидазолам, S-варфарин, омепразол, декстрометорфан и кофеин след единична доза гуселкумаб не са клинично значими, което показва, че взаимодействия между гуселкумаб и субстрати на различни CYP ензими (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2) са малко вероятни. Не е необходимо коригиране на дозата, когато гуселкумаб се прилага едновременно със субстрати на CYP450.

Едновременна имunosупресивна терапия или фототерапия

В проучвания при псориазис безопасността и ефикасността на гуселкумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични продукти, или фототерапия не са оценявани. В проучвания при псориатичен артрит едновременната употреба на метотрексат (MTX) не изглежда да повлиява безопасността или ефикасността на гуселкумаб.

В проучвания при улцерозен колит и болест на Crohn едновременната употреба на имуномодулатори (напр. азатиоприн [AZA]) или кортикостероиди не изглежда да повлиява безопасността или ефикасността на гуселкумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 12 седмици след лечението.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на гуселкумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Tremfya по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали гуселкумаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешките IgGs се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането и скоро след това намаляват до ниски концентрации; следователно, рискът за кърмачето през този период не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да не се започва лечение с Tremfya, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. Вижте точка 5.3 за информацията относно екскрецията на гуселкумаб в млякото на животни (дългоопашати макаци).

Фертилитет

Ефектът на гуселкумаб върху фертилитета при хора не е оценен. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tremfya не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е инфекции на дихателните пътища (приблизително 8% от пациентите в проучванията с улцерозен колит, 11% от пациентите в проучванията с болест на Crohn и 15% от пациентите в клиничните проучвания при псориазис и псориаатричен артрит).

Общият профил на безопасност при пациентите, лекувани с Tremfya, е сходен при пациентите с псориазис, псориаатричен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции от клинични проучвания при псориазис, псориаатричен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn, както и нежеланите реакции, съобщени от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органен клас на MedDRA и по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на дихателните пътища
	Нечести	Инфекции с херпес симплекс
	Нечести	Дерматофитоза
	Нечести	Гастроентерит
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Нечести	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Чести	Повишени нива на трансаминазите
	Нечести	Понижен брой на неутрофилите

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени нива на трансаминазите

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит нежеланите реакции с повишени нива на трансаминазите (включващи повишена ALAT, повишена ASAT, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази, отклонения в чернодробните функционални показатели, хипертрансаминаземия) се съобщават по-често в групите, лекувани с гуселкумаб (8,6% в групата с подкожно приложение на 100 mg q4w и 8,3% в групата с подкожно приложение на 100 mg q8w), отколкото в групата на плацебо (4,6%). За 1 година нежелани реакции с повишени трансаминази (вж. по-горе) се съобщават при 12,9% от пациентите в групата на q4w и при 11,7% от пациентите в групата на q8w.

Според лабораторните оценки повечето повишения на трансаминазите (ALAT и ASAT) са ≤ 3 x горната граница на нормата (ULN). Увеличенията на трансаминазите от > 3 до ≤ 5 x ULN и > 5 x ULN са с ниска честота, като по-често възникват в групата на гуселкумаб q4w в сравнение с групата с гуселкумаб q8w (Таблица 2). Подобна честота по тежест и по група на лечение е наблюдавана до края на 2-годишното клинично проучване фаза 3 при псориатичен артрит.

Таблица 2: Честота на случаите на пациенти с повишени нива на трансаминазите след изходно ниво в две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит

	До Седмица 24 ^a			До Година 1 ^b	
	Плацебо N=370 ^b	гуселкумаб 100 mg q8w N=373 ^b	гуселкумаб 100 mg q4w N=371 ^b	гуселкумаб 100 mg q8w N=373 ^b	гуселкумаб 100 mg q4w N=371 ^b
ALAT					
>1 до ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 до ≤ 5 x ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
>1 до ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%

>3 до ≤5 x ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a плацебо-контролиран период

^b пациенти, рандомизирани на плацебо на изходно ниво и преминали след това към гуселкумаб, не са включвани.

^в брой пациенти с най-малко една оценка след изходно ниво за конкретното лабораторно изследване в рамките на периода от време.

В клиничните проучвания при псориазис, за една година честотата на случаите на повишаване на трансаминазите (ALAT и ASAT) за гуселкумаб q8w е подобна на наблюдаваната за гуселкумаб q8w в клиничните проучвания при псориаитичен артрит. За 5 години, честотата на случаите на повишаване на трансаминазите не се увеличава с всяка година при лечение с гуселкумаб. Повечето повишения на трансаминазите са ≤ 3 x ULN.

В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно и не води до преустановяване на лечението.

В сборни клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през плацебо-контролирания индукционен период (Седмица 0-12) нежелани събития, свързани с повишени трансаминази (включващи повишена ALT, повишена AST, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази и повишени чернодробни функционални тестове), се съобщават по-често в групите, лекувани с гуселкумаб (1,7% от пациентите), отколкото в групата на плацебо (0,6% от пациентите). В сборни клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през отчетния период от приблизително една година нежелани събития, свързани с повишени трансаминази (включващи повишена ALT, повишена AST, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази, нарушена чернодробна функция и повишени чернодробни функционални тестове), се съобщават при 3,4% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 4,1% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в сравнение с 2,4% в групата на плацебо.

Въз основа на лабораторните оценки в сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn честотата на повишаване на ALT или AST е по-ниска от тази, наблюдавана в клиничните проучвания фаза III при псориаитичен артрит. В сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през плацебо-контролирания период (Седмица 12) при пациентите, лекувани с гуселкумаб, се съобщават повишения на ALT (< 1% от пациентите) и AST (< 1% от пациентите) ≥ 3x ULN. В сборните клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn през отчетния период от приблизително една година повишения на ALT и/или AST ≥ 3x ULN се съобщават при 2,7% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 2,6% от пациентите в групата на лечение с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в сравнение с 1,9% в групата на плацебо. В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно и не води до прекратяване на лечението.

Понижен брой неутрофили

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориаитичен артрит нежеланите реакции с понижен брой неутрофили се съобщават по-често в групата, лекувана с гуселкумаб (0,9%), отколкото в групата на плацебо (0%). За 1 година нежелани реакции с понижен брой неутрофили се съобщават при 0,9% от пациентите, лекувани с гуселкумаб. В повечето случаи понижаването броя на неутрофилите в кръвта е в лека степен, преходно, не е свързано с инфекция и не води до прекратяване на лечението.

Гастроентерит

През плацебо-контролирания период на две клинични проучвания фаза III при псориазис гастроентерит настъпва по-често в групата, лекувана с гуселкумаб, (1,1%) отколкото в групата на плацебо (0,7%). До Седмица 264, 5,8% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб, съобщават за гастроентерит. Нежеланите реакции на гастроентерит не са сериозни и не водят до преустановяване на гуселкумаб до Седмица 264. Честотата на случаите на гастроентерит,

наблюдаван през плацебо-контролирания период на проучвания при псориатичен артрит, е сходен с наблюдаваните в клиничните проучвания при псориазис.

Реакции на мястото на инжектиране

В две клинични проучвания фаза III при псориазис до Седмица 48, 0,7% от инжекциите с гуселкумаб и 0,3% от инжекциите с плацебо са свързани с реакции на мястото на инжектиране. До Седмица 264 0,4% от инжекциите с гуселкумаб са свързани с реакции на мястото на инжектиране. Реакциите на мястото на инжектиране като цяло са леки до умерени по тежест; нито една не е сериозна и една е довела до преустановяване на гуселкумаб.

До Седмица 24 в две клинични проучвания фаза III при псориатичен артрит броят на пациентите, съобщили 1 или повече реакции на мястото на инжектиране, е нисък и малко висок в групите на гуселкумаб, отколкото в групата на плацебо – 5 (1,3%) пациента в групата на гуселкумаб q8w, 4 (1,1%) пациента в групата на гуселкумаб q4w и 1 (0,3%) пациент в групата на плацебо. Един пациент е прекратил лечението с гуселкумаб поради реакция на мястото на инжектиране през плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориатичен артрит. За 1 година процентът на пациентите, съобщаващи 1 или повече реакции на мястото на инжектиране, е 1,6% и 2,4% съответно в групите на гуселкумаб q8w и q4w. Като цяло честотата на инжекциите, които са свързани с реакции на мястото на инжектиране, наблюдавани през плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориатичен артрит, е сходен с честотата, наблюдавана в клиничните проучвания при псориазис.

В клиничното проучване с поддържащо лечение при улцерозен колит фаза III до Седмица 44 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 7,9% (2,5% от инжекциите) в групата на гуселкумаб 200 mg подкожно q4w (гуселкумаб 200 mg е прилаган като две инжекции от 100 mg в клиничното проучване с поддържащо лечение при улцерозен колит фаза III) и няма реакции на мястото на инжектиране в групата на гуселкумаб 100 mg подкожно q8w. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки и нито една не е сериозна.

В клинични проучвания фаза II и фаза III при болест на Crohn до Седмица 48 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 4,1% (0,8% от инжекциите) в групата на лечение, получавала интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg, последвана от 200 mg подкожно q4w, и 1,4% (0,6% от инжекциите) от пациентите в групата на интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg, последвана от 100 mg подкожно q8w. Като цяло реакциите на мястото на инжектиране са леки. Нито една не е сериозна.

В клинични проучвания фаза III при болест на Crohn до Седмица 48 процентът на пациентите, които съобщават 1 или повече реакции на мястото на инжектиране на гуселкумаб, е 7% (1,3% от инжекциите) в групата на лечение, получавала 400 mg подкожна индукция, последвана от 200 mg подкожно q4w, и 4,3% (0,7% от инжекциите) от пациентите с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана от 100 mg подкожно q8w. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки. Нито една не е сериозна.

Имуногенност

Имуногенността на гуселкумаб е оценявана с чувствителен имуен тест за поносимост към лекарството.

В сборните анализи във фаза II и фаза III при пациенти с псориазис и с псориатичен артрит 5% (n=145) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, развиват антитела срещу лекарството до 52 седмици от лечението. Приблизително 8% (n=12) от пациентите, развиващи антитела срещу лекарството, имат антитела, класифицирани като неутрализиращи, което се равнява на 0,4% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. В сборните анализи фаза III при пациенти с псориазис приблизително 15% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, развиват антитела срещу лекарството до 264 седмици от лечението. При приблизително 5% от пациентите, развили антилекарствени антитела, антителата се класифицират като неутрализиращи, което е равно на

0,76% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. Антителата срещу лекарството не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

В сборните анализи във фаза II и фаза III при пациенти с улцерозен колит приблизително 12% (n=58) от пациентите, лекувани с гуселкумаб в продължение на максимум 56 седмици, са развили антилекарствени антитела. От пациентите, развили антилекарствени антитела, приблизително 16% (n=9) имат антитела, които са класифицирани като неутрализиращи, което се равнява на 2% от всички пациенти, лекувани с гуселкумаб. Антилекарствените антитела не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

В обобщените анализи от Фаза II и Фаза III до Седмица 48 при пациенти с болест на Crohn, които са лекувани с интравенозна индукция, последвана от схема с подкожна поддържаща доза, приблизително 5% (n=30) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, са развили антилекарствени антитела. От пациентите, развили антилекарствени антитела, приблизително 7% (n=2) са имали антитела, класифицирани като неутрализиращи антитела, което се равнява на 0,3% от пациентите, лекувани с гуселкумаб.

При анализ във фаза III до Седмица 48 при пациенти с болест на Crohn, лекувани с подкожна индукция, последвана от схема с подкожна поддържаща доза, приблизително 9% (n=24) от пациентите, лекувани с гуселкумаб, са развили антилекарствени антитела. От тези пациенти 13% (n=3) са имали антитела, класифицирани като неутрализиращи антитела, което се равнява на 1% от пациентите, лекувани с гуселкумаб. Антилекарствените антитела не са свързани с по-ниска ефикасност или развитие на реакции на мястото на инжектиране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания са прилагани интравенозни дози гуселкумаб до 1 200 mg, както и подкожни дози до 400 mg с еднократно приложение, без дозолимитираща токсичност. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно трябва да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкините; АТС код: L04AC16.

Механизъм на действие

Гуселкумаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло (mAb), което се свързва селективно с протеина интерлевкин 23 (IL-23) с висока специфичност и афинитет чрез мястото на свързване на антигена. IL-23 е цитокин, който участва във възпалението и имунния отговор. Чрез блокиране на свързването на IL-23 с неговия рецептор, гуселкумаб инхибира IL-23-зависимата клетъчна сигнализация и освобождаването на проинфламаторни цитокини.

Нивата на IL-23 са повишени в кожата на пациенти с плаков псориазис. При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn нивата на IL-23 са повишени в тъканта на дебелото черво. При *in vitro* модели се установява, че гуселкумаб инхибира биоактивността на IL-23 чрез блокиране на взаимодействието с рецептора IL-23 на клетъчната повърхност, като така

прекъсва сигнализирането, активирането и каскадата на цитокините, медириани от IL-23. Гуселкумаб оказва клинични ефекти върху плаковия псориазис, псориастичния артрит, улцерозния колит или болестта на Crohn посредством блокиране на пътя на цитокина IL-23.

Доказано е, че миелоидните клетки, експресиращи Fc-гама рецептор 1 (CD64), са преобладаващ източник на IL-23 във възпалената тъкан при псориазис, улцерозен колит и болест на Crohn. Гуселкумаб е показал *in vitro* блокиране на IL-23 и свързване с CD64. Тези резултати показват, че гуселкумаб е в състояние да неутрализира IL-23 в клетъчния източник на възпалението.

Фармакодинамични ефекти

В едно проучване фаза I лечението с гуселкумаб води до намалена експресия на гените на пътя IL-23/Th17 и на профили на експресия на гените, свързани с псориазис, което е доказано чрез анализи на мРНК, получена от биопсии на кожните лезии на пациенти с плаков псориазис на Седмица 12 в сравнение с изходното ниво. В същото проучване фаза I лечението с гуселкумаб води до подобрене на хистологичните показатели на псориазис на Седмица 12, включително намаление на дебелината на епидермиса и на плътността на Т-клетките. Освен това са наблюдавани понижени серумни нива на IL-17A, IL-17F и IL-22 в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани с гуселкумаб в проучванията фаза II и фаза III при плаков псориазис. Тези резултати съответстват на клиничната полза, наблюдавана при лечение на плаков псориазис с гуселкумаб.

В проучвания фаза III при пациенти с псориастичен артрит серумните нива на острофазовите протеини С-реактивен протеин, серумен амилоид А и IL-6 и ефекторните цитокини на Th17 IL-17A, IL-17F и IL-22 са повишени на изходно ниво. Гуселкумаб понижава нивата на тези протеини в рамките на 4 седмици след започване на лечението. Гуселкумаб понижава допълнително нивата на тези протеини до Седмица 24 в сравнение с изходното ниво, както и с плацебо.

При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn лечението с гуселкумаб води до понижаване на възпалителните маркери, включително С-реактивния протеин (CRP) и фекалния калпротектин, през индукционната Седмица 12, което се запазва и след една година поддържащо лечение. Нивата на серумните протеини IL-17A, IL-22 и IFN γ намаляват още на Седмица 4 и продължават да намаляват до Седмица 12 от индукцията. Гуселкумаб също така намалява нивата на РНК на IL-17A, IL-22 и IFN γ при биопсия от лигавицата на дебелото черво през Седмица 12.

Клинична ефикасност и безопасност

Улцерозен колит

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III (проучване с индукционно лечение QUASAR и проучване с поддържащо лечение QUASAR) при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които имат незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към лечение с кортикостероиди, конвенционални имуномодулатори (AZA, 6-MP), биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK). Освен това ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в рандомизирано, двойно слепо, плацебо-контролирано проучване фаза IIb за определяне на индукционната доза (проучване за определяне на диапазона на индукционната доза QUASAR), в което е включена популация пациенти с улцерозен колит, подобна на тази в проучването с индукционно приложение фаза III.

Активността на заболяването е оценена чрез модифицирания скор по Mayo (mMS), 3-компонентен скор по Mayo (0-9), който се състои от сумата на следните подскорове (от 0 до 3 за всеки подскор): честота на дефекация (SFS), ректално кървене (RBS) и находки от централно прегледана ендоскопия (ES). Умереният до тежък активен улцерозен колит се дефинира като

mMS между 5 и 9, RBS ≥ 1 и ES 2 (дефинирана като изразен еритем, липса на съдов рисунък, ранимост и/или ерозии) или ES 3 (дефинирана като спонтанно кървене и улцерация).

Индукционно проучване: QUASAR IS

В индукционното проучване QUASAR IS пациентите са рандомизирани в съотношение 3:2 за получаване на гуселкумаб 200 mg или плацебо чрез интравенозна инфузия през Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8. Оценени са общо 701 пациенти. На изходно ниво медианата на mMS е 7, като 35,5% от пациентите имат изходна стойност на mMS от 5 до 6, 64,5% - от 7 до 9, а 67,9% от пациентите имат изходна стойност на ES 3. Медианата на възрастта е 39 години (диапазон от 18 до 79 години), 43,1% са жени, а 72,5% се определят като представители на бялата раса, 21,4% като азиатци и 1% като чернокожи.

На включените пациенти се разрешава да използват установени дози перорални аminosалицилати, MTX, 6-MP, AZA и/или перорални кортикостероиди. На изходно ниво 72,5% от пациентите получават аminosалицилати, 20,8% от пациентите получават имуномодулатори (MTX, 6-MP или AZA), а 43,1% от пациентите получават кортикостероиди. Не са разрешени съпътстващи биологични терапии или инхибитори на JAK.

При общо 49,1% от пациентите поне една биологична терапия и/или лечение с инхибитор на JAK преди това са били неуспешни. От тези пациенти 87,5%, 54,1% и 18% преди това са имали неуспешно лечение съответно с TNF блокер, ведолизумаб или инхибитор на JAK, а 47,4% са лекувани неуспешно с 2 или повече от тези терапии. Общо 48,4% от пациентите не са лекувани с биологична терапия и инхибитор на JAK, а 2,6% са получавали преди това, но не са се повлияли от биологична терапия или инхибитор на JAK.

Първичната крайна точка е клинична ремисия, определена чрез mMS на Седмица 12. Вторичните крайни точки на Седмица 12 включват симптоматична ремисия, ендоскопско заздравяване, клиничен отговор, хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата, повлияване на умората и ремисия по IBDQ (Таблица 3).

Значително по-голям процент пациенти са в клинична ремисия на Седмица 12 в групата, лекувана с гуселкумаб, в сравнение с групата с плацебо.

Таблица 3: Процент пациенти, отговарящи на крайните точки за ефикасност на Седмица 12 в QUASAR IS

Крайна точка	Плацебо %	Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция ^a %	Разлика в лечението (95% CI)
Клинична ремисия^b			
Обща популация	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^d	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Симптоматична ремисия^e			
Обща популация	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^d	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ендоскопско заздравяване^ж			
Обща популация	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^b
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^f	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)

Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Клиничен отговор^з			
Обща популация	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^в
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата^н			
Обща популация	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^в
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Повлияване на умората^й			
Обща популация	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^в
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Ремисия според IBDQ^к			
Обща популация	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^в
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^г	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^д	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

-
- ^a Гуселкумаб 200 mg като интравенозна инфузия през Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.
- ^b Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво, подскор за ректално кървене 0 и подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.
- ^в $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel (коригиран по статификационни фактори: статус по отношение на неуспешна биологична терапия и/или лечение с инхибитор на JAK и съпътстваща употреба на кортикостероиди на изходно ниво).
- ^г Допълнително 7 пациенти в групата на плацебо и 11 пациенти в групата на гуселкумаб имат предходна експозиция на биологична терапия или лечение с инхибитор на JAK, но не са имали неуспех на лечението.
- ^д Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK) при улцерозен колит.
- ^е Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с индукционното изходно ниво и подскор за ректално кървене 0.
- ^ж Подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ранимост.
- ^з Намаление на модифицирания скор по Mayo $\geq 30\%$ и ≥ 2 точки в сравнение с изходното ниво на индукция, с намаление ≥ 1 точка от изходното ниво на подскора за ректално кървене или подскор за ректално кървене от 0 или 1.
- ^и Комбинация от хистологично заздравяване [неутрофилна инфилтрация в $< 5\%$ от криптите, липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes] и ендоскопско заздравяване, както е определено по-горе.
- ^й Умората е оценена с помощта на краткия формуляр PROMIS-Fatigue 7a. Повлияването на умората е определено като подобрение ≥ 7 точки спрямо изходното ниво, което се счита за клинично значимо.
- ^к Общ скор по Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score) ≥ 170 .

В проучването QUASAR IS и проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза са включени и 48 пациенти с изходна стойност на mMS 4, включително ES 2 или 3 и RBS ≥ 1 . При пациентите с изходна стойност на mMS 4 ефикасността на гуселкумаб спрямо плацебо, измерена чрез клинична ремисия, клиничен отговор и ендоскопско заздравяване на Седмица 12, съответства на общата популация с умерен до тежък активен улцерозен колит.

Подскорове за ректално кървене и честота на дефекация

При пациентите, лекувани с гуселкумаб, се наблюдава намаление на подскоровете за ректално кървене и честота на дефекация още на Седмица 2, като продължава да намалява до Седмица 12.

Поддържащо проучване: QUASAR MS

В проучването QUASAR MS са оценени 568 пациенти, които са постигнали клиничен отговор на 12 седмица след интравенозното приложение на гуселкумаб в QUASAR IS или в QUASAR – проучването за определяне на диапазона на индукционната доза. В проучването QUASAR MS тези пациенти са рандомизирани да получават поддържащо лечение с подкожно приложение на гуселкумаб по схема 100 mg на всеки 8 седмици, 200 mg на всеки 4 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици.

Първичната крайна точка е клинична ремисия, определена чрез mMS на Седмица 44. Вторичните крайни точки на Седмица 44 включват, но не се ограничават до симптоматична ремисия, ендоскопско заздравяване, клинична ремисия без кортикостероиди, хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата, повлияване на умората и ремисия според IBDQ (Таблица 4).

Значително по-голям процент пациенти са в клинична ремисия на Седмица 44 и в двете групи, лекувани с гуселкумаб, в сравнение с плацебо.

Таблица 4: Процент пациенти, отговарящи на крайните точки за ефикасност на Седмица 44 в QUASAR MS

Крайна точка	Плацебо %	Гуселкумаб 100 mg q8w подкожна инжекция ^a %	Гуселкумаб 200 mg q4w подкожна инжекция ^b %	Разлика в лечението (95% CI)	
				Гуселкумаб 100 mg	Гуселкумаб 200 mg
Клинична ремисия ^b					
Обща популация ^г	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^д	30% (21%, 38%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Симптоматична ремисия ³					
Обща популация ^г	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^д	31% (21%, 40%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Клинична ремисия без кортикостероиди ⁴					
Обща популация ^г	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^д	29% (20%, 38%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Ендоскопско заздравяване ⁱⁱ					
Обща популация ^г	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^д	31% (22%, 40%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Хистологично ендоскопско заздравяване на лигавицата ^k					
Обща популация ^г	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^д	30% (21%, 38%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)

Клиничен отговор¹					
Обща популация ^г	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^д	31% (21%, 40%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Поддържане на клинична ремисия на Седмица 44 при пациенти, постигнали клинична ремисия 12 седмици след индукцията					
Обща популация ^р	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^м	38% (23%, 54%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ендоскопско нормализиране^а					
Обща популация ^г	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^д	17% (9%, 25%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Повлияване на умората^о					
Обща популация ^г	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^д	13% (3%, 22%) ^м
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ремисия според IBDQ ^н					
Обща популация ^г	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^д	26% (16%, 35%) ^д
Нелекувани с биологична терапия и JAK инхибитор ^е	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия и/или JAK инхибитор ^ж	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Гуселкумаб 100 mg като подкожна инжекция на всеки 8 седмици след индукционната схема.
- ^b Гуселкумаб 200 mg като подкожна инжекция на всеки 4 седмици след индукционната схема.
- ^b Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво, подскор за ректално кървене 0 и подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ронливост.
- ^г Пациенти, постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в индукционното проучване QUASAR или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза.
- ^д $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel, коригиран по статификационни фактори при рандомизирането.
- ^с Още 7 пациенти в групата на плацебо, 6 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg group и 6 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg са експонирани преди това, но биологичната терапия или лечението с инхибитор на JAK са успешни.
- ^ж Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) и/или инхибитор на Janus киназата (JAK) при улцерозен колит.
- ^з Подскор за честота на дефекация 0 или 1 и неувеличен в сравнение с изходното ниво на индукцията и подскор за ректално кървене 0.
- ^и Неизискващи лечение с кортикостероиди за най-малко 8 седмици преди Седмица 44 и отговарящи също на критериите за клинична ремисия на Седмица 44.
- ^й Подскор за ендоскопска находка 0 или 1 без ронливост.
- ^к Комбинация от хистологично оздравяване [неутрофилна инфилтрация в $< 5\%$ от криптите, липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes] и ендоскопско заздравяване, както е определено по-горе.
- ^л Намаляване на модифицирания скор по Mayo $\geq 30\%$ и ≥ 2 точки в сравнение с изходното ниво на индукция, с намаление с ≥ 1 точка от изходното ниво на подскора за ректално кървене или подскор за ректално кървене от 0 или 1.
- ^м $p < 0,001$, коригирана разлика в лечението (95% CI) въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel, коригиран по статификационни фактори при рандомизирането
- ^н Подскор за ендоскопска находка 0.
- ^о Умората е оценена с помощта на краткия формуляр PROMIS-Fatigue 7a. Повлияването на умората е определено като подобрене от ≥ 7 точки спрямо изходното ниво, което се счита за клинично значимо.
- ^п Общ скор на Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score) ≥ 170 .
- ^р Участници, постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в индукционното проучване QUASAR или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза.
- ^с Още 3 пациенти в групата на плацебо, 3 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg и 3 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg са експонирани преди това, но биологичната терапия или лечението с инхибитор на JAK са успешни.

В QUASAR IS и QUASAR MS ефикасността и безопасността на гуселкумаб са доказани консистентно, независимо от възрастта, пола, расата, телесното тегло и предходното лечение с биологична терапия или инхибитор на JAK.

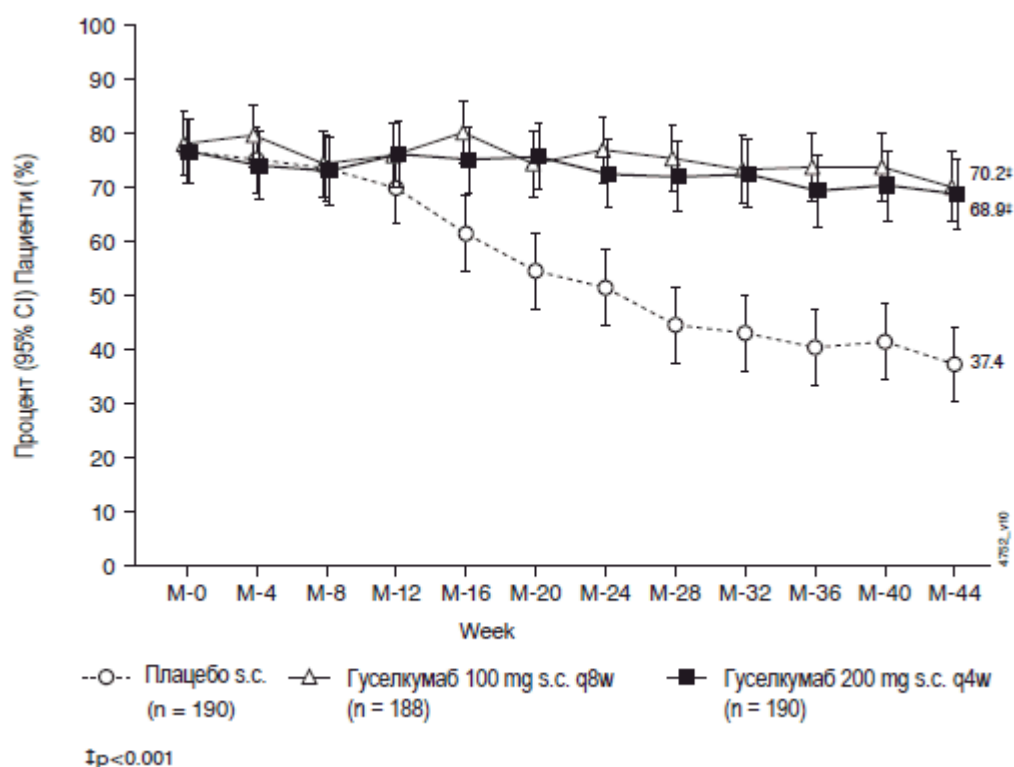
В QUASAR MS пациентите с висока възпалителна активност на заболяването след приключване на индукцията получават допълнителна полза от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в сравнение с приложението на 100 mg подкожно q8w. Клинично значими числови разлики от $> 15\%$ между двете групи с гуселкумаб са наблюдавани сред пациентите с ниво на CRP > 3 mg/l след приключване на индукционното лечение за следните крайни точки на Седмица 44: клинична ремисия (48% 200 mg q4w спрямо 30% 100 mg q8w), поддържане на клиничната ремисия (88% 200 mg q4w спрямо 50% 100 mg q8w), клинична ремисия без кортикостероиди (46% 200 mg q4w спрямо 30% 100 mg q8w), ендоскопско заздравяване (52% 200 mg q4w спрямо 35% 100 mg q8w) и хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата (46% 200 mg q4w спрямо 29% 100 mg q8w).

QUASAR MS включва 31 пациенти с mMS 4 на изходно ниво на индукцията, включително ES 2 или 3 и RBS ≥ 1 , които са постигнали клиничен отговор 12 седмици след интравенозното приложение на гуселкумаб в проучването QUASAR IS или в проучването QUASAR за определяне на диапазона на индукционната доза. При тези пациенти ефикасността на гуселкумаб в сравнение с плацебо, измерена чрез клинична ремисия, клиничен отговор и ендоскопско заздравяване на Седмица 44, съответства на тази в общата популация.

Симптоматична ремисия с времето

В QUASAR MS симптоматичната ремисия, дефинирана като подскор за честота на дефекацията 0 или 1 и неповишена спрямо изходното ниво на индукцията, както и подскор за ректално кървене 0, се поддържа до Седмица 44 и в двете групи на лечение с гуселкумаб, докато в групата на плацебо се наблюдава спад (Фигура 1):

Фигура 1: Процент пациенти в симптоматична ремисия до Седмица 44 в QUASAR MS



Повлияли се от удълженото лечение с гуселкумаб на Седмица 24

Пациентите, лекувани с гуселкумаб, които не са получили клиничен отговор от индукцията на Седмица 12, получават гуселкумаб 200 mg подкожно на Седмици 12, 16 и 20. В QUASAR IS 66/120 (55%) пациенти, лекувани с гуселкумаб, които не са получили клиничен отговор на Седмица 12 от индукцията, са постигнали клиничен отговор на Седмица 24. Участниците, повлияли се от гуселкумаб на Седмица 24, са включени в QUASAR MS и са получавали гуселкумаб 200 mg подкожно на всеки 4 седмици. На Седмица 44 в QUASAR MS 83/123 (67%) от тези пациенти поддържат клиничен отговор, а 37/123 (30%) постигат клинична ремисия.

Възстановяване на ефикасността след загуба на отговор към гуселкумаб

Деветнадесет пациенти, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w, които са загубили отговор за първи път (10%) между Седмица 8 и 32 в QUASAR MS, са получили заслепено приложение на 200 mg гуселкумаб подкожно q4w и 11 от тези пациенти (58%) са постигнали симптоматичен отговор, а 5 пациенти (26%) са постигнали симптоматична ремисия след 12 седмици.

Хистологична и ендоскопска оценка

Хистологичната ремисия се дефинира като хистологичен скор по Geboes ≤ 2 B.0 (липса на неутрофили в лигавицата [както в lamina propria, така и в епитела], липса на деструкция на криптите и липса на ерозии, улцерации или грануляционна тъкан според системата за класификация на Geboes). В QUASAR IS хистологична ремисия на Седмица 12 се постига при 40% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, и при 19% от пациентите в групата на плацебо. В QUASAR MS хистологична ремисия на Седмица 44 се постига при 59% и 61% от пациентите, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w и гуселкумаб 200 mg подкожно q4w, и при 27% от пациентите в групата на плацебо.

Нормализирането на ендоскопския вид на лигавицата се определя като ES 0. В QUASAR IS ендоскопско нормализиране на Седмица 12 се постига при 15% от пациентите, лекувани с гуселкумаб, и при 5% от пациентите в групата на плацебо.

Комбиниран хистологично-ендоскопски резултати по отношение на лигавицата

Комбинирана симптоматична ремисия, ендоскопско нормализиране, хистологична ремисия и фекален калпротектин ≤ 250 mg/kg на Седмица 44 се постига при по-голям процент пациенти, лекувани с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w, в сравнение с плацебо (съответно 22% и 28% спрямо 9%).

Качество на живот, свързано със здравето

На Седмица 12 от QUASAR IS пациентите, получаващи гуселкумаб, показват по-голямо и клинично значимо подобрение спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ и скоровете от всички домейни на IBDQ (чревни симптоми, включително коремна болка и неотложност на дефекацията, системна функция, емоционална функция и социална функция). Тези подобрения се запазват при лекуваните с гуселкумаб пациенти в QUASAR MS до Седмица 44.

Хоспитализации, свързани с улцерозен колит

До Седмица 12 на QUASAR IS по-малък процент пациенти в групата на гуселкумаб в сравнение с групата с плацебо са хоспитализирани във връзка с улцерозен колит (1,9%, 8/421 спрямо 5,4%, 15/280).

Болест на Crohn

Ефикасността и безопасността на гуселкумаб са оценени в три клинични проучвания фаза III при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към перорални кортикостероиди, конвенционални имуномодулатори (AZA, 6-MP, MTX) и/или биологична терапия (TNF блокери или ведолизумаб): две 48-седмични многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо- и активно контролирани (устекинумаб) проучвания с успоредни групи (GALAXI 2 и GALAXI 3) с еднакъв дизайн и едно 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с успоредни групи (GRAVITI). И трите проучвания са с дизайн „treat-through“: пациентите, рандомизирани за лечение с гуселкумаб (или устекинумаб за GALAXI 2 и GALAXI 3), запазват това назначено лечение през цялата продължителност на проучването.

GALAXI 2 и GALAXI 3

В проучванията фаза III GALAXI 2 и GALAXI 3 умерената до тежка активна болест на Crohn се определя като скор на индекса на активност на болестта на Crohn [CDAI] ≥ 220 и ≤ 450 и опростен ендоскопски скор за болест на Crohn (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (или ≥ 4 при пациенти с изолирано заболяване на илеума). Допълнителните критерии за GALAXI 2/3 включват средна дневна честота на дефекация (SF) > 3 или среден дневен скор за коремна болка (AP) > 1 .

В проучванията GALAXI 2 и GALAXI 3 пациентите са рандомизирани в съотношение 2:2:2:1 за получаване на интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 200 mg подкожно q4w, интравенозна индукция с гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 100 mg подкожно q8w, интравенозна индукция с устекинумаб приблизително 6 mg/kg на Седмица 0, последвана от поддържаща терапия с устекинумаб 90 mg подкожно q8w, или плацебо. Участниците, които не се повлияват от плацебо, получават устекинумаб от Седмица 12.

Общо 1021 пациенти са оценени в GALAXI 2 (n=508) и GALAXI 3 (n=513). Медианата на възрастта е 34 години (диапазон от 18 до 83 години), 57,6% са мъже, 74,3% се определят като бели, 21,3% като азиатци и 1,5% като чернокожи.

В GALAXI 2 52,8% от пациентите са лекувани неуспешно с поне една биологична терапия (50,6% са имали непоносимост или неуспешна терапия с поне 1 предишна анти-TNF α терапия, 7,5% са имали непоносимост или неуспешна терапия с ведолизумаб), 41,9% не са лекувани с биологична терапия, а 5,3% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна.

На изходно ниво 37,4% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 29,9% са получавали конвенционални имуномодулатори.

В GALAXI 3 51,9% от пациентите преди това са лекувани неуспешно с най-малко една биологична терапия (50,3% са имали непоносимост или неуспешно лечение с поне една предходна анти-TNF α терапия, 9,6% са имали непоносимост или неуспешно лечение с ведолизумаб), 41,5% не са лекувани с биологично лечение, а 6,6% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна. На изходно ниво 36,1% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 30,2% са получавали конвенционални имуномодулатори.

Резултатите от съвместните първични и основните вторични крайни точки в сравнение с плацебо при GALAXI 2 и GALAXI 3 са представени в Таблицы 5 (Седмица 12) и 6 (Седмица 48). Резултатите от основните вторични крайни точки на Седмица 48 в сравнение с устекинумаб са представени в Таблицы 7 и 8.

Таблица 5: Процент пациенти, постигнали съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 12 в GALAXI 2 и GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Плацебо %	Гуселкумаб интравенозна индукция ^a %	Плацебо %	Гуселкумаб интравенозна индукция ^a %
Съвместни първични крайни точки за ефикасност				
Клинична ремисия^b на Седмица 12				
Обща популация	22% (N=76)	47% ⁿ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ендоскопско повлияване^d на Седмица 12				
Обща популация	11% (N=76)	38% ⁿ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Основни вторични крайни точки за ефикасност				
PRO-2 ремисия^e на Седмица 12				
Обща популация	21% (N=76)	43% ⁿ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Повлияване на умората^ж на Седмица 12				
Обща популация	29% (N=76)	45% ^й (N=289)	18% (N=72)	43% ⁿ (N=293)
Нелекувани с биологична терапия ^b	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ендоскопска ремисия^з на Седмица 12				
Обща популация	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)

Нелекувани с биологична терапия ^в	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^г	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^а Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8 – В тази колона са обединени две групи на лечение с гуселкумаб, тъй като пациентите получават една и съща схема на интравенозна индукция преди Седмица 12.
- ^б Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150.
- ^в Още 9 пациенти в групата на плацебо и 38 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg интравенозно са получили предходна биологична терапия и тя е била успешна.
- ^г Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери или ведолизумаб) при болест на Crohn.
- ^д Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^е PRO-2 ремисия се определя като среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.
- ^ж Повлияването на умората се определя като подобрене с ≥ 7 точки в краткия формуляр PROMIS Fatigue 7a.
- ^з Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .
- ^и p < 0,001
- ^й p < 0,05

Таблица 6: Процент пациенти, постигнали основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 48 в GALAXI 2 и GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Плацебо	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^б	Плацебо (N=72)	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^б
Клинична ремисия без кортикостероиди^в на Седмица 48^е						
Обща популация	12% (N=76)	45% ^е (N=143)	51% ^д (N=146)	14% (N=72)	44% ^д (N=143)	48% ^д (N=150)
Ендоскопско повлияване^г на Седмица 48^е						
Обща популация	7% (N=76)	38 % ^д (N=143)	38% ^д (N=146)	6% (N=72)	33% ^д (N=143)	36% ^д (N=150)

- ^а Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.
- ^в Клиничната ремисия без кортикостероиди се определя като скор CDAI < 150 на Седмица 48 и без лечение с кортикостероиди на Седмица 48.
- ^г Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^д p < 0,001
- ^е Участници, отговарящи на критериите за недостатъчно повлияване на Седмица 12, се считат за неповлияли се на Седмица 48, независимо от рамото на лечение.

Таблица 7: Процент пациенти, постигнали основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо устекинумаб на Седмица 48 в GALAXI 2 и GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^б	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^в	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция ^а	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция ^б	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция ^в
Клинична ремисия на Седмица 48 и ендоскопско повлияване^г на Седмица 48						
Обща популация	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^к (N=143)	45% ^к (N=150)
Ендоскопско повлияване^д на Седмица 48^л						
Обща популация	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ендоскопска ремисия^е на Седмица 48						
Обща популация	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^к (N=143)	19% (N=150)
Клинична ремисия^ж на Седмица 48						
Обща популация	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Клинична ремисия без кортикостероиди^з на Седмица 48^л						
Обща популация	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Продължителна клинична ремисия^и на Седмица 48						
Обща популация	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ремисия^й на Седмица 48						
Обща популация	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^а Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция на Седмица 0, последвана от устекинумаб 90 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.

^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.

^в Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.

^г Комбинация от клинична ремисия и ендоскопско повлияване, както са определени по-долу.

^д Ендоскопското повлияване се определя като подобрение с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .

^е Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .

^ж Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150 .

^з Клиничната ремисия без кортикостероиди се определя като скор CDAI < 150 на Седмица 48 и без лечение с кортикостероиди на Седмица 48.

^и Продължителната клинична ремисия се определя като CDAI < 150 при $\geq 80\%$ от всички визити между Седмица 12 и Седмица 48 (най-малко 8 от 10 визити), които трябва да включват Седмица 48.

^й PRO-2 ремисия се определя като среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.

^к $p < 0,05$

^л Повлияването на Седмица 48 е оценявано независимо от клиничното повлияване на Седмица 12

Таблица 8: Процент пациенти, постигнали крайните точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо устекинумаб на Седмица 48 в сборните данни от GALAXI 2 и GALAXI 3

	Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция → 90 mg q8w подкожна инжекция^a	Гуселкумаб интравенозна индукция → 100 mg q8w подкожна инжекция^b	Гуселкумаб интравенозна индукция → 200 mg q4w подкожна инжекция^b
Клинична ремисия на Седмица 48 и ендоскопско повлияване^f на Седмица 48			
Обща популация	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Ендоскопско повлияване^g на Седмица 48			
Обща популация	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ендоскопска ремисия^h на Седмица 48			
Обща популация	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Клинична ремисияⁱ на Седмица 48			
Обща популация	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Нелекувани с биологична терапия ^d	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Неуспешна предходна биологична терапия ^e	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^а Устекинумаб 6 mg/kg интравенозна индукция на Седмица 0, последвана от устекинумаб 90 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^б Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w в продължение на до 48 седмици.
- ^в Гуселкумаб 200 mg интравенозна индукция на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8, последвана от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в продължение на до 48 седмици.
- ^г Комбинация от клинична ремисия и ендоскопско повлияване, както са определени по-долу.
- ^д Още 14 пациенти в групата на устекинумаб, 21 пациенти в групата на гуселкумаб 200 mg подкожно q4w и 17 пациенти в групата на гуселкумаб 100 mg подкожно q8w са получили преди това биологична терапия и тя е била успешна.
- ^е Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) при болест на Crohn.
- ^ж Ендоскопското повлияване се определя като подобрене с $\geq 50\%$ спрямо изходното ниво на скор SES-CD или скор SES-CD ≤ 2 .
- ^з Ендоскопската ремисия се определя като скор SES-CD ≤ 2 .
- ^и Клиничната ремисия се определя като скор CDAI < 150 .

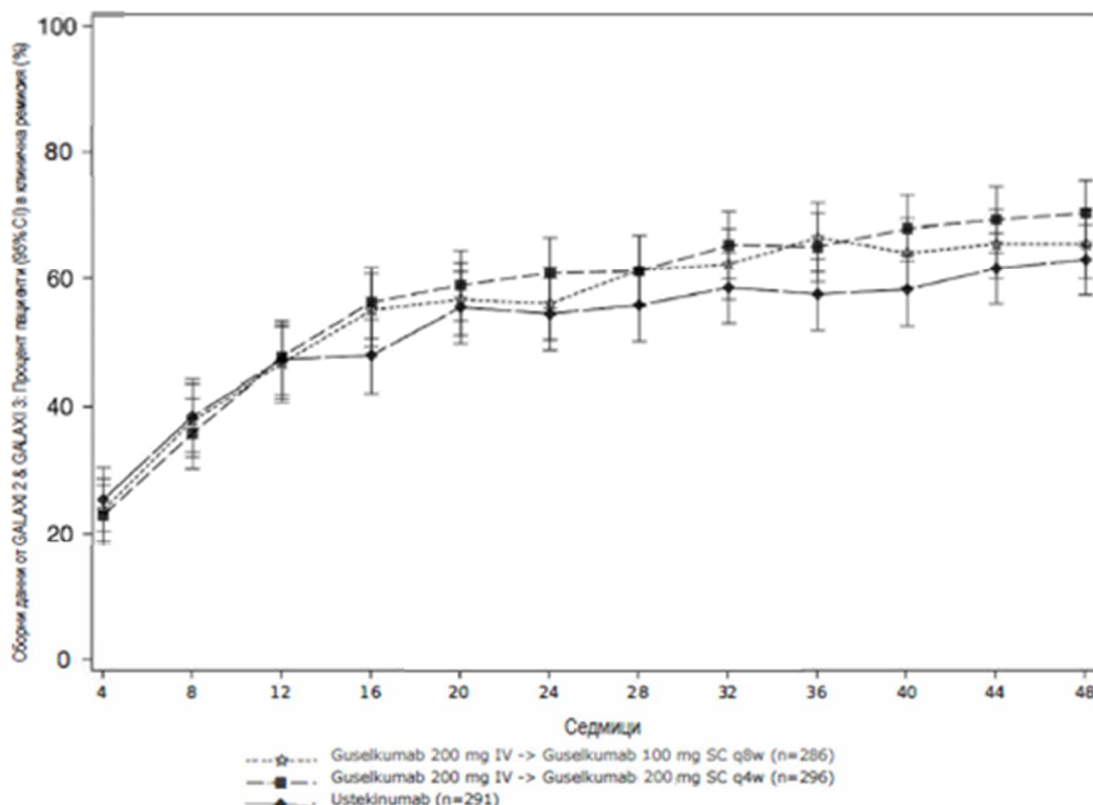
В GALAXI 2 и GALAXI 3 ефикасността и безопасността на гуселкумаб се доказват консистентно, независимо от възрастта, пола, расата и телесното тегло.

В обобщения субпопулационен анализ в проучванията GALAXI фаза III пациентите с висока възпалителна активност след приключване на индукционното приложение получават допълнителна полза от гуселкумаб 200 mg подкожно q4w в сравнение с поддържащите схеми със 100 mg подкожно q8w. Наблюдавана е клинично значима разлика между двете дозови групи на гуселкумаб при пациенти със стойности на CRP > 5 mg/l след приключване на индукцията, по отношение на крайните точки на клинична ремисия на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 54,1% спрямо 200 mg подкожно q4w: 71,0%), ендоскопския отговор на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 36,5% спрямо 200 mg подкожно q4w: 50,5%) и PRO-2 ремисията на Седмица 48 (100 mg подкожно q8w: 51,8% спрямо 200 mg подкожно q4w: 61,7%).

Клинична ремисия във времето

Скорвете CDAI се отбелязват при всяка визита на пациента. Процентът пациенти в клинична ремисия до Седмица 48 е представен на Фигура 2.

Фигура 2: Процент пациенти в клинична ремисия до Седмица 48 в сборните данни от GALAXI 2 и GALAXI 3



Качество на живот, свързано със здравето

По-голямо подобрене спрямо изходното ниво се наблюдава на Седмица 12 в групите на лечение с гуселкумаб в сравнение с плацебо по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ. Тези подобрения се запазват до Седмица 48 в двете проучвания.

GRAVITI

В проучването GRAVITI фаза III умерената до тежка активна болест на Crohn се определя като скор CDAI ≥ 220 и ≤ 450 и CD (SES-CD) ≥ 6 (или ≥ 4 при пациенти с изолирано заболяване на илеума) и среден дневен скор SF ≥ 4 или среден дневен скор AP ≥ 2 .

В GRAVITI пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават гуселкумаб 400 mg подкожна индукция на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 100 mg q8w подкожно, гуселкумаб 400 mg подкожна индукция на Седмици 0, 4 и 8, последвана от поддържаща терапия с гуселкумаб 200 mg q4w подкожно, или плацебо. Всички пациенти в групата на плацебо, които отговарят на критериите за спасителна терапия, получават индукционна доза с гуселкумаб 400 mg подкожно на Седмици 16, 20 и 24, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w.

Оценени са общо 347 пациенти. Медианата на възрастта на пациентите е 36 години (диапазон от 18 до 83 години), 58,5% от тях са мъже, 66% се определят като бели, 21,9% като азиатци и 2,6% като чернокожи.

В GRAVITI 46,4% от пациентите преди това са получили неуспешно лечение с най-малко една биологична терапия, 46,4% не са получавали биологично лечение, а 7,2% са получавали преди това биологична терапия и тя е била успешна. На изходно ниво 29,7% от пациентите са получавали перорални кортикостероиди, а 28,5% са получавали конвенционални имуномодулатори.

Резултатите от съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност в сравнение с плацебо на Седмица 12 са представени в Таблица 9.

Таблица 9: Процент пациенти, постигнали съвместните първични и основните вторични крайни точки за ефикасност с гуселкумаб спрямо плацебо на Седмица 12 в GRAVITY

	Плацебо	Гуселкумаб 400 mg подкожна инжекция ^a
Съвместни първични крайни точки за ефикасност		
Клинична ремисия^b на Седмица 12		
Обща популация	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	25% (N=56)	50% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	60% (N=108)
Ендоскопско повлияване^e на Седмица 12		
Обща популация	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	27% (N=56)	49% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	33% (N=108)
Основни вторични крайни точки за ефикасност		
Клинично повлияване^ж на Седмица 12		
Обща популация	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	38% (N=56)	68% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ремисия^з на Седмица 12		
Обща популация	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Нелекувани с биологична терапия ^г	18% (N=56)	44% (N=105)
Неуспешно предходно лечение с биологична терапия ^д	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Гуселкумаб 400 mg подкожно на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8

^b Клинична ремисия: скор CDAI < 150

^в p < 0,001

^г Още 8 пациенти в групата на плацебо и 17 пациенти в групата на гуселкумаб 400 mg подкожно са получили биологична терапия и тя е била успешна.

^д Включва незадоволителен отговор, загуба на отговор или непоносимост към биологична терапия (TNF блокери, ведолизумаб) при болест на Crohn.

^e Ендоскопско повлияване: ≥ 50% подобрене спрямо изходното ниво на скорa SES-CD.

^ж Клинично повлияване: ≥ 100 пункта намаление спрямо изходното ниво на скорa CDAI или скор CDAI < 150.

^з PRO-2 ремисия: среден дневен скор AP 1 или по-нисък и среден дневен скор SF 3 или по-нисък и липса на влошаване на AP или SF в сравнение с изходното ниво.

Клинична ремисия на Седмица 24 се постига при значимо по-голям процент от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w, в сравнение с плацебо (съответно 60,9% и 58,3% спрямо 21,4%, двете p-стойности < 0,001). Клинична ремисия на Седмица 48 се постига (от 60% и 66,1% от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана съответно от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w (и двете p-стойности < 0,001 в сравнение с плацебо).

Ендоскопско повлияване на Седмица 48 се постига при 44,3% и 51,3% от пациентите, лекувани с подкожна индукция с гуселкумаб 400 mg, последвана съответно от гуселкумаб 100 mg подкожно q8w или 200 mg подкожно q4w (и двете p-стойности < 0,001 в сравнение с плацебо).

Качество на живот, свързано със здравето

В GRAVITI клинично значимо подобрене се наблюдава по отношение на специфичното за възпалителните заболявания на червата (IBD) качество на живот, оценено чрез общия скор IBDQ на Седмица 12 и Седмица 24 в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с гуселкумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит и болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg на здрави лица гуселкумаб достига средна ($\pm$ SD) максимална серумна концентрация (C_{max}) $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ приблизително 5,5 дни след приложението. Абсолютната бионаличност на гуселкумаб след еднократно подкожно инжектиране на 100 mg е оценена на приблизително 49% при здрави участници.

При пациенти с плаков псориазис след подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на Седмици 0 и 4 и на всеки 8 седмици след това стационарни серумни концентрации на гуселкумаб се постигат към Седмица 20 след подкожно приложение на 100 mg гуселкумаб на Седмици 0 и 4 и през 8 седмици след това. Средните ($\pm$ SD) най-ниски равновесни серумни концентрации на гуселкумаб в две проучвания фаза III при пациенти с плаков псориазис са $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ и $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$.

Фармакокинетиката на гуселкумаб при пациенти с псориазисен артрит е сходна с тази при пациенти с псориазис. След подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на седмици 0, 4 и на всеки 8 седмици след това средната най-ниска серумна концентрация на гуселкумаб в стационарно състояние също е приблизително $1,2 \mu\text{g/ml}$. След подкожно приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 4 седмици, средната най-ниска серумна концентрация на гуселкумаб в стационарно състояние е приблизително $3,8 \mu\text{g/ml}$.

Фармакокинетиката на гуселкумаб е сходна при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn. След препоръчителната схема на интравенозна индукционна доза гуселкумаб 200 mg на Седмици 0, 4 и 8 средната максимална серумна концентрация на гуселкумаб на Седмица 8 е $68,27 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с улцерозен колит и $70,5 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с болест на Crohn.

След препоръчителната схема с подкожна индукционна доза 400 mg гуселкумаб на Седмици 0, 4 и 8 е изчислена средна максимална серумна концентрация $27,7 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с болестта на Crohn. Общата системна експозиция (AUC) след препоръчителната индукционна схема е сходна след подкожна и интравенозна индукция.

След подкожно поддържащо приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 8 седмици или гуселкумаб 200 mg на всеки 4 седмици при пациенти с улцерозен колит средните серумни концентрации на гуселкумаб в стационарно състояние са съответно приблизително $1,4 \mu\text{g/ml}$ и $10,7 \mu\text{g/ml}$.

След подкожно поддържащо приложение на гуселкумаб 100 mg на всеки 8 седмици или гуселкумаб 200 mg на всеки 4 седмици при пациенти с болестта на Crohn средните серумни концентрации на гуселкумаб в стационарно състояние са съответно приблизително $1,2 \mu\text{g/ml}$ и $10,1 \mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Средният обем на разпределение по време на терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение на здрави лица варира приблизително от 7 до 10 l в проучванията.

Биотрансформация

Точният път, по който гуселкумаб се метаболизира не е определен. Като човешко IgG mAb, очаква се гуселкумаб да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитните пътища по същия начин като ендогенните IgG.

Елиминиране

Средният системен клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение на здрави лица варира от 0,288 до 0,479 l/ден в проучванията. Средният полуживот ($T_{1/2}$) на гуселкумаб е приблизително 17 дни при здрави лица, и приблизително 15 до 18 дни при пациенти с плаков псориазис в проучванията и приблизително 17 дни при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Популационните фармакокинетични анализи показват, че съпътстващата употреба на НСПВС, AZA, 6-MP, перорални кортикостероиди и csDMARD като MTX не повлиява клирънса на гуселкумаб.

Линейност/нелинейност

Системната експозиция на гуселкумаб (C_{max} и AUC) се повишава по приблизително пропорционален на дозата начин след еднократно подкожно инжектиране в дози, вариращи от 10 mg до 300 mg при здрави лица или пациенти с плаков псориазис. Серумните концентрации на гуселкумаб са приблизително пропорционални на дозата след интравенозно приложение при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на гуселкумаб при педиатрични пациенти не е установена.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания при пациенти в старческа възраст. От 1384 пациенти с плаков псориазис, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, 70 пациенти са на възраст 65 или повече години, включително 4 пациенти на възраст 75 или повече години. От 746 пациенти с псориаатичен артрит, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III, общо 38 пациента са на възраст 65 или повече години и нито един пациент не е на възраст 75 или повече години. От 859 пациенти с улцерозен колит, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза II/III, включени в популационния фармакокинетичен анализ, общо 52 пациенти са на възраст 65 или повече години, а 9 пациенти са на възраст 75 или повече години. От 1 009 пациенти с болест на Crohn, с експозиция на гуселкумаб в клинични проучвания фаза III и включени в популационния фармакокинетичен анализ, общо 39 пациенти са на възраст 65 или повече години, а 5 пациенти са на възраст 75 или повече години.

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с плаков псориазис, псориаатичен артрит, улцерозен колит и болест на Crohn не показват очевидни промени на изчисления CL/F при пациенти ≥ 65 -годишна възраст в сравнение с пациенти < 65 -годишна възраст, което показва, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Не е провеждано специфично проучване за определяне на ефекта на бъбречно или чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на гуселкумаб. Очаква се бъбречното елиминиране на интактния гуселкумаб, IgG mAb, да бъде ниско и от минимално значение. Подобно, не се очаква чернодробно увреждане да повлияе клирънса на гуселкумаб, тъй като IgG mAbs се

елиминират предимно чрез вътреклетъчен катаболизъм. Въз основа на популационните фармакокинетични анализи креатининовият клирънс или чернодробната функция не оказват значимо влияние върху клирънса на гуселкумаб.

Телесно тегло

Клирънсът и обемът на разпределение на гуселкумаб се увеличават с повишаване на телесното тегло, но наблюдаваните данни от клинични изпитвания показват, че не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност и токсичност за пре- и постнаталното развитие.

В проучвания на токсичността при многократно приложение на дългоопашати макаци гуселкумаб се понася добре при интравенозен и подкожен път на приложение. Седмично подкожно приложение на доза от 50 mg/kg на маймуни води до експозиция (AUC), която е най-малко 23 пъти по-висока от максималната клинична експозиция след доза 200 mg, приложена интравенозно. Освен това, по време на провеждането на проучвания на токсичността при многократно приложение или при насочено проучване на сърдечно-съдовите фармакологични ефекти при маймуни *synonymus* не се наблюдават нежелана имунотоксичност или сърдечно-съдови ефекти при фармакологичните проучвания за безопасност.

Не са наблюдавани пренеопластични промени при хистопатологичните оценки на животни, третирани до 24 седмици, или след 12-седмичния период на възстановяване, по време на който активното вещество се открива в серума.

Не са провеждани проучвания за мутагенност или канцерогенност с гуселкумаб.

Гуселкумаб не се открива в кърмата на дългоопашати макаци при измерване на ден 28 след раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат дихидрат (E385)
Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Метионин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на посочените в точка 6.6. Tremfya трябва да се разрежда само с 0,9% разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Tremfya не трябва да се прилага едновременно в една и съща интравенозна линия с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

Разреден инфузионен разтвор

Разреденият инфузионен разтвор може да се съхранява при стайна температура до 25°C за не повече от 10 часа. Времето на съхранение при стайна температура започва след приготвянето на разредения разтвор. Инфузията трябва да завърши в рамките на 10 часа след разреждането в инфузионния сак.

Да не се замразява.

Изхвърлете неизползваната част от инфузионния разтвор.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

200 mg концентрат за инфузионен разтвор във флакон от безцветно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, алуминиева обкатка и полипропиленово отчупващо се капаче.

Tremfya се предлага в опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Tremfya разтвор за интравенозна инфузия трябва да се разрежда, приготвя и влива от медицински специалист, като се използва асептична техника. Tremfya не съдържа консерванти. Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Преди приложение прегледайте Tremfya визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Tremfya е бистър и безцветен до светложълт разтвор, който може да съдържа малки полупрозрачни частици. Не използвайте, ако течността съдържа големи частици, има промяна на цвета или е мътна.

Указания за разреждане и приложение

Добавете Tremfya към 250 ml сак за интравенозна инфузия с натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор, както следва:

1. Изтеглете и след това изхвърлете 20 ml от инжекционния разтвор на натриев хлорид 0,9% от инфузионния сак, което е равно на обема на Tremfya, който трябва да се добави.
2. Изтеглете 20 ml Tremfya от флакона и ги добавете в инфузионния сак с натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор за получаване на крайна концентрация 0,8 mg/ml. Внимателно смесете разредения разтвор. Изхвърлете флакона с останалия разтвор.
3. Визуално проверете разредения разтвор за наличие на частици и промяна на цвета преди инфузия. Вливайте разредения разтвор в продължение на най-малко един час.
4. Използвайте само инфузионен комплект с вграден стерилен, апирогенен филтър с ниско свързване на протеините (размер на порите 0,2 микрометра).
5. Не вливайте Tremfya едновременно в една и съща интравенозна линия с други лекарствени продукти.
6. Изхвърляйте неизползвания лекарствен продукт в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 ноември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 15 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Biogen Inc. (BIIБ)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
САЩ

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, хистидин, хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/004 (2 опаковки, всяка от които съдържа 1 предварително напълнена спринцовка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUEBOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка
Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-CilagInternationalNV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tremfya 100 mg
инжекция
гуселкумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Преди употреба прочетете цялото съдържание на указанията за употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат,
полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/003 (2 опаковки, всяка от които съдържа 1 предварително напълнена писалка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUEBOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка
Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Преди употреба прочетете цялото съдържание на указанията за употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tremfya 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tremfya 100 mg инжекция
гуселкумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/007 (2 опаковки, всяка от които съдържа 1 предварително напълнена спринцовка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUEBOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка
Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tremfya 200 mg инжекция
гуселкумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
PushPen
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

PushPen

Групова опаковка: 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/009 (2 опаковки, всяка от които съдържа 1 предварително напълнена писалка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUEBOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

PushPen

1 предварително напълнена писалка

Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tremfya 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tremfya 200 mg инжекция
гуселкумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор
гуселкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 200 mg гуселкумаб в 20 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ЕДТА динатриев дихидрат, хистидин, хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
200 mg/20 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За i.v. приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1234/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tremfya 200 mg стерилен концентрат
гуселкумаб

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след разреждане.
Да не се разклаща.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/20 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка гуселкумаб (guselkumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya
3. Как да използвате Tremfya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tremfya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва

Tremfya съдържа активното вещество гуселкумаб, който представлява вид протеин, наречен моноклонално антитяло.

Това лекарство действа като блокира активността на протеин, наречен IL-23, който се открива в повишени нива при хора с псориазис, псориастичен артрит, улцерозен колит и болест на Крон.

Плаков псориазис

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък “плаков псориазис”, възпалително състояние, засягащо кожата и ноктите.

Tremfya може да подобри състоянието на кожата и външния вид на ноктите и да намали симптомите, като напр. разслояване, лющене, сърбеж, болка и парене.

Псориастичен артрит

Tremfya се използва за лечение на заболяване, наречено „псориастичен артрит“ – възпалително заболяване на ставите, често пъти съчетано с плаков псориазис. Ако имате псориастичен артрит, първоначално ще Ви бъдат давани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от прилагането на тези лекарства или при непоносимост, ще Ви бъде приложен Tremfya, за намаляване на признаците и симптомите на заболяването. Tremfya може да се прилага самостоятелно или с друго лекарство, наречено метотрексат.

Прилагането на Tremfya при псориастичен артрит ще повлияе благоприятно признаците и симптомите на заболяването като ги намали, ще забави увреждането на хрущяла и костта на ставите и ще подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Улцерозен колит

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък улцерозен колит – възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат

дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре или не можете да понасяте тези лекарства, може да Ви бъде приложен Tremfya.

Прилагането на Tremfya при улцерозен колит може да Ви повлияе благоприятно, като намали признаците и симптомите на заболяването, включително кървавите изпражнения, неотложната нужда и броя на посещенията в тоалетната, коремната болка и възпалението на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

Болест на Крон

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерена до тежка форма на болестта на Крон, възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства или не можете да ги понасяте, може да Ви се приложи Tremfya.

Употребата на Tremfya при болестта на Крон може да Ви бъде от полза за намаляване на признаците и симптомите на заболяването като диария, коремна болка и възпаление на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya

Не използвайте Tremfya

- ако сте алергични към гуселкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате Tremfya.
- ако имате активна инфекция, включително активна туберкулоза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya:

- ако се лекувате за инфекция;
- ако имате инфекция, която не преминава или непрекъснато се появява отново;
- ако имате туберкулоза или сте били в близък контакт с човек с туберкулоза;
- ако мислите, че имате инфекция или имате симптоми на инфекция (вижте по-долу „Внимание за инфекции и алергични реакции“);
- ако наскоро сте имали ваксинация или ако трябва да се ваксинирате по време на лечение с Tremfya.

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya.

Преди да започнете използването на Tremfya и по време на лечението, може да се наложи да Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате високи нива на чернодробните ензими, според указанията на Вашия лекар. Повишение на нивата на чернодробните ензими може да се получи по-често при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 4 седмици, отколкото при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 8 седмици (вижте „Как да използвате Tremfya” в точка 3).

Внимание за инфекции и алергични реакции

Tremfya потенциално може да предизвика сериозни нежелани ефекти, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да внимавате за признаци на тези заболявания, докато приемате Tremfya.

Признаците или симптомите на инфекции може да включват повишена температура или грипоподобни симптоми, мускулни болки, кашлица, недостиг на въздух, парене при уриниране или уриниране по-често от обичайното, кръв в храчките (слюзта), загуба на тегло, диария или

болка в стомаха, топла, зачервена или болезнена кожа, или възпалени участъци по тялото, които са различни от тези при псориазиса.

Сериозни алергични реакции са наблюдавани с Tremfya. Симптомите може да включват подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, примаяване или замаяност и уртикария, (вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4).

Спрете употребата на Tremfya и кажете на Вашия лекар или потърсете **незабавно** медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи възможна сериозна алергична реакция или инфекция.

Деца и юноши

Tremfya не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст, защото той не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Tremfya

Кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро Ви е правена или трябва да направите ваксинация. Не трябва да Ви се прилагат някои ваксини (живи ваксини), докато използвате Tremfya.

Бременност и кърмене

- Tremfya не трябва да се използва по време на бременност, тъй като ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да прилагате подходяща контрацепция, докато използвате Tremfya и в продължение на най-малко 12 седмици след последната доза на Tremfya. Говорете с Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Tremfya.

Шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Tremfya да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Tremfya съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,5 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Tremfya

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество Tremfya се прилага и за колко време

Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да използвате Tremfya.

Плаков псориазис

- Дозата е 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Тя може да се постави от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза Вие ще получите следващата доза след 4 седмици и след това през 8 седмици.

Псориатичен артрит

- Дозата е 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Тя може да се постави от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза Вие ще получите следващата доза след 4 седмици и след това през 8 седмици. При някои пациенти след първата доза Tremfya може да бъде прилагана на всеки 4 седмици. Вашият лекар ще реши колко често може да получавате Tremfya.

Улцерозен колит

Начало на лечението:

- Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържащо лечение:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Болест на Крон

Начало на лечението:

Лечението може да се приложи чрез интравенозна инфузия или чрез подкожно приложение:

- Интравенозна инфузия: Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.
- Подкожно приложение: Първата доза Tremfya е 400 mg и ще Ви се приложи под кожата (подкожна инжекция), като може да се прави на различни места на тялото. След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържаща терапия:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Вие заедно с Вашия лекар може да решите, че можете да прилагате Tremfya сами, като в такъв случай Вие ще бъдете подходящо обучени как да инжектирате Tremfya. Говорете с Вашия лекар или с медицинска сестра, ако имате някакви въпроси относно самостоятелното инжектиране. Важно е да не се опитвате да се инжектирате сами, докато не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.

За подробни указания относно употребата на Tremfya прочетете внимателно „Указанията за употреба“ преди употребата, които са включени в картонената кутия.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tremfya

Ако сте получили повече от необходимата доза Tremfya или дозата е приложена по-рано от предписаното, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Tremfya

Ако забравите да инжектирате доза на Tremfya, уведомете Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Tremfya

Не трябва да спирате употребата на Tremfya, без да говорите първо с Вашия лекар. Ако спрете лечението, Вашите симптоми може да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Възможни сериозни алергични реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) – признаците или симптомите може да включват:

- затруднение при дишане и гълтане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата с червен обрив или пъпки
- прималвяване, ниско кръвно налягане или замаяност

Други нежелани реакции

Представените по-долу нежелани реакции са леки до умерени. Ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка, кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на дихателните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- болка в ставите (артралгия)
- диария
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта
- кожен обрив

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- инфекции с херпес симплекс
- гъбична инфекция на кожата, например между пръстите на краката (напр. атлетно стъпало)
- стомашно разстройство (гастроентерит)
- уртикария
- зачервяване, дразнене или болка на мястото на инжектиране

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- алергична реакция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tremfya

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката и картонената кутия след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа големи частици. Преди употреба извадете картонената кутия от хладилника, оставете предварително напълнената спринцовка в картонената кутия да достигне стайна температура, като изчакате 30 минути.

Това лекарство е само за еднократна употреба. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tremfya

- Активното вещество е гуселкумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml разтвор.
- Другите съставки са хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Tremfya и какво съдържа опаковката

Tremfya е бистър, безцветен до светложълт инжекционен разтвор (инжекция). Той е наличен в опаковки, съдържащи една предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, състоящи се от 2 картонени опаковки, съдържащи по 1 предварително напълнена спринцовка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

**Указания за употреба
Tremfya
Предварително напълнена спринцовка от 100 mg**



УСТРОЙСТВО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА

Важно

Ако Вашият лекар реши, че Вие или човекът, който се грижи за Вас, можете да поставяте инжекциите с Tremfya вкъщи, преди да се опитате да инжектирате, Вие трябва да преминете обучение за правилния начин на приготвяне и инжектиране на Tremfya с използване на предварително напълнената спринцовка.

Моля прочетете тези указания за употреба, преди да използвате Tremfya предварително напълнена спринцовка и всеки път, когато получите нови спринцовки. Може да има нова информация. Това указание за употреба не замества листовката или разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечението Ви. Моля, преди да започнете инжектирането, внимателно прочетете също и листовката и обсъдете с Вашия лекар или с медицинска сестра всички въпроси, които може да имате.

Tremfya предварително напълнена спринцовка е предназначен за подкожно инжектиране, не в мускул или вена. След инжектиране иглата ще се придърпа назад в тялото на устройството и ще се заключи.



Информация за съхранение

Съхранявайте в хладилник при температура от 2°C до 8°C. **Да не се замразява.**

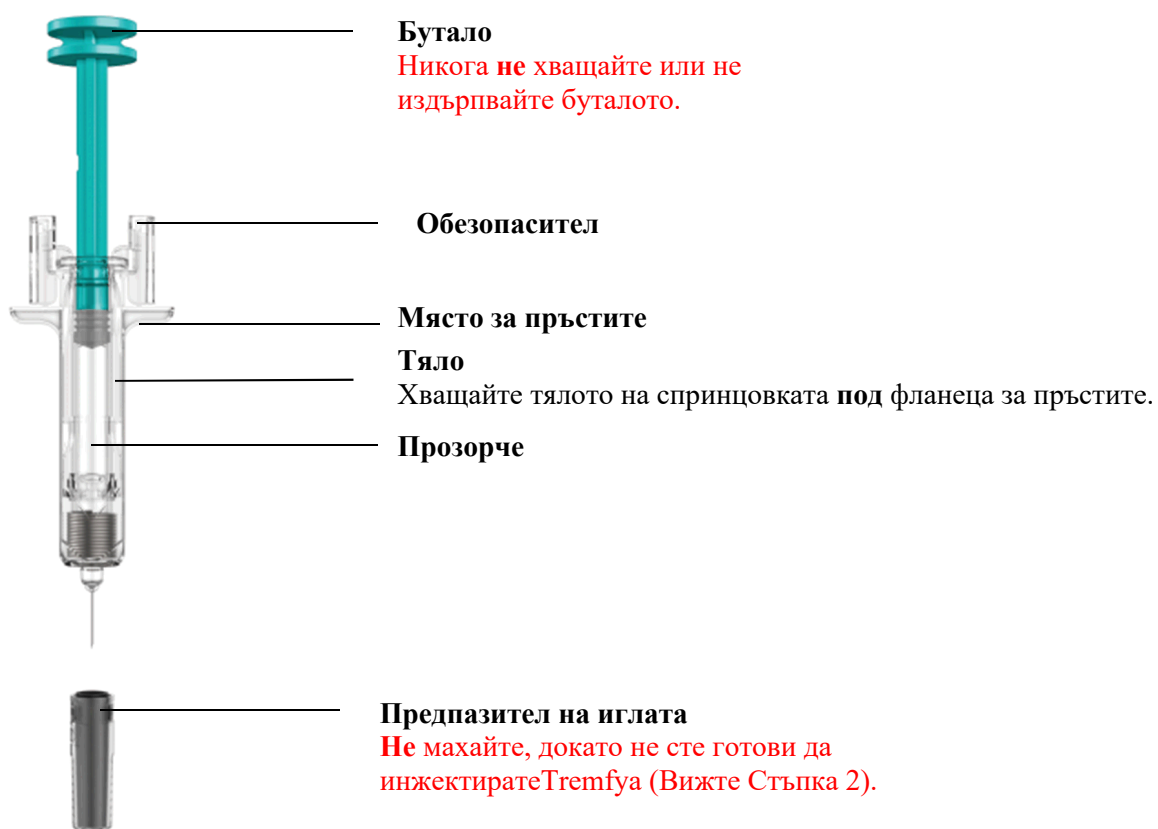
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и физическо увреждане.

Съхранявайте Tremfya и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Никога не разклащайте предварително напълнената спринцовка.

Описание на предварително напълнената спринцовка

Преди инжектиране



След инжектиране



Ще имате нужда от тези материали:

- 1 тампон със спирт
- 1 парче памук или марлен тампон
- 1 адхезивна превръзка
- 1 контейнер за остри предмети (Вижте стъпка 3)

1. Пригответе се за инжектиране



Проверете картонената кутия

Извадете картонената кутия с предварително напълнената спринцовка от хладилника.

Оставете предварително напълнената спринцовка в картонената кутия и я поставете върху равна повърхност на стайна температура за **най-малко 30 минути** преди употреба.

Не затопляйте по някакъв друг начин.

Проверете датата на изтичане на срока на годност („Годен до:“) на задната страна на картонената кутия.

Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

Не инжектирайте, ако перфорацията на картонената кутия е нарушена. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова спринцовка.



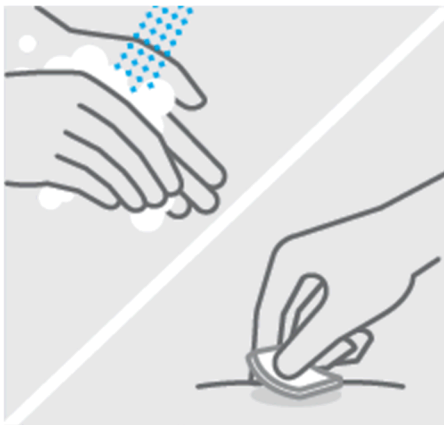
Изберете място на инжектиране

Изберете някой от следните участъци за инжектиране:

- **Предната част на бедрата** (препоръчително)
- Долната част на корема
Не инжектирайте в зона от 5 сантиметра около пъпа.
- Задната част на мишниците (ако друг поставя инжекцията)

Не инжектирайте в болезнена, насинена, зачервена, лющеща се или удебелена кожа.

Не инжектирайте в участъци с белези или стрии.

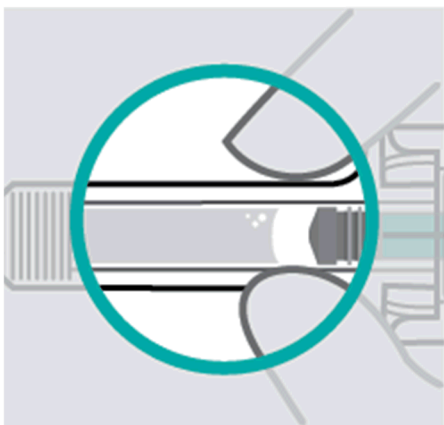


Почистете мястото за инжектиране

Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

Почистете избраното място на инжектиране с тампон със спирт и го оставете да изсъхне.

Не докосвайте, не вейте и не духайте мястото за инжектиране, след като сте го почистили.



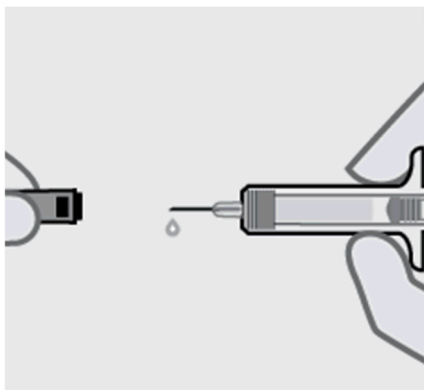
Проверете течността

Извадете предварително напълнената спринцовка от картонената кутия.

Проверете течността в прозорчето. Тя трябва да бъде безцветна до светложълта и може да съдържа малки бели или прозрачни частици. Може също да видите едно или повече въздушни мехурчета. Това е нормално.

Не инжектирайте, ако течността е мътна с променен цвят или има големи частици. Ако не сте сигурни, обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова спринцовка.

2. Инжектирайте Tremfya с предварително напълнената спринцовка



Махнете предпазителя на иглата

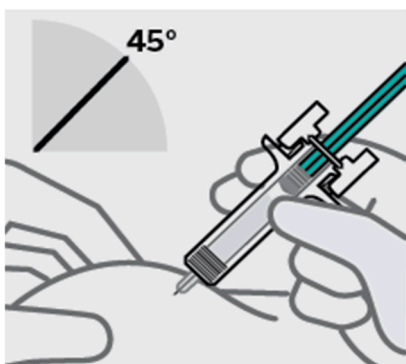
Хванете спринцовката за тялото и издърпайте предпазителя на иглата напред. Нормално е да видите капка от течността.

Инжектирайте в рамките на 5 минути след отстраняването на предпазителя на иглата.

Не слагайте предпазителя на иглата обратно, тъй като това може да увреди иглата.

Не докосвайте иглата и не позволявайте да се докосне до някаква повърхност.

Не използвайте Tremfya предварително напълнена спринцовка, ако я изпуснете. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова спринцовка.



Позиционирайте пръстите и вкарайте иглата

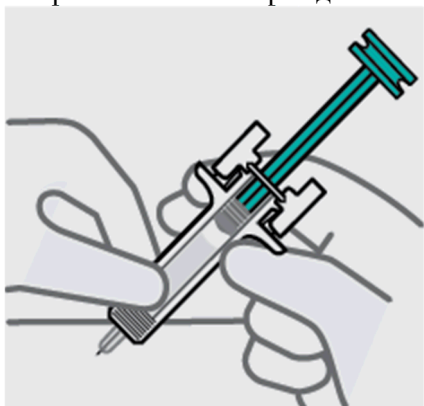
Поставете Вашия палец, показалец и среден пръст **директно под фланеца за пръстите**, както е показано.

Не докосвайте буталото или участъка над фланеца, тъй като това може да активира обезопасителя на иглата.

С другата ръка захванете кожата на мястото за инжектиране. Поставете спринцовката под ъгъл от около 45 градуса към кожата.

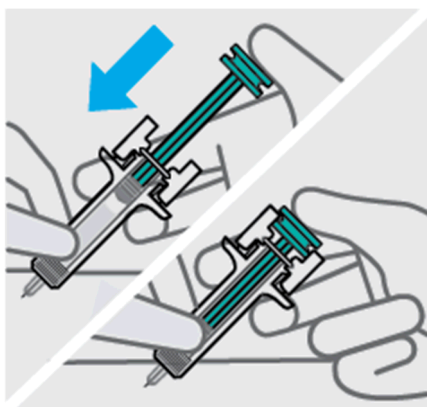
Важно е да захванете достатъчно кожа, за да **инжектирате под кожата**, а не в мускула.

Вкарайте иглата с бързо движение, като че хвърляте стреличка.



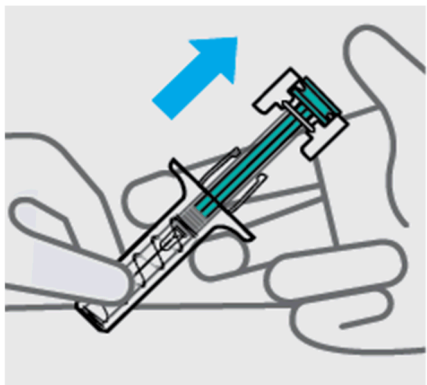
Отпуснете кожата и променете позицията на ръката

Със свободната си ръка хванете тялото на спринцовката.



Натиснете буталото

Сложете палеца на другата си ръка върху буталото и го натиснете **надолу, докато спре**.



Отпуснете буталото

Обезопасителят ще покрие иглата и ще я заключи, като извади иглата от кожата.

3. След инжектирането

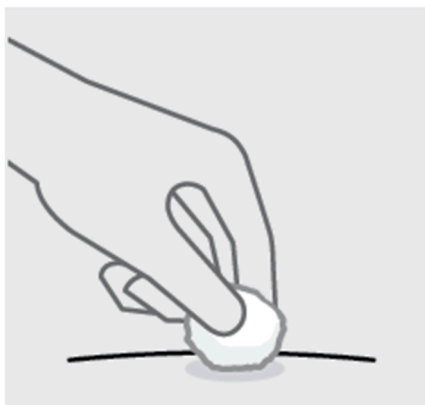


Изхвърлете употребената предварително напълнена спринцовка

Сложете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети веднага след употребата.

Не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в домашните отпадъци.

Когато контейнерът е пълен, изхвърлете касетата според указанията на Вашия лекар или медицинска сестра.



Проверете мястото на инжектиране

Може да има малко количество кръв или течност на мястото на инжектиране.

Притиснете кожата с парче памук или марлен тампон, докато евентуалното кървене спре.

Не разтривайте мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с превръзка.

Сега инжектирането е завършено!



Имате нужда от помощ?

Обадете се на Вашия лекар, за да му зададете всички въпроси, които може да имате. За допълнителна помощ или за да споделите Вашето мнение, вижте в листовката информацията за контакт с Вашия местен представител.

Листовка: информация за потребителя

Tremfya 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка гуселкумаб (guselkumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya
3. Как да използвате Tremfya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tremfya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва

Tremfya съдържа активното вещество гуселкумаб, който представлява вид протеин, наречен моноклонално антитяло.

Това лекарство действа като блокира активността на протеин, наречен IL-23, който се открива в повишени нива при хора с псориазис, псориастичен артрит, улцерозен колит и болест на Крон.

Плаков псориазис

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък “плаков псориазис”, възпалително състояние, засягащо кожата и ноктите.

Tremfya може да подобри състоянието на кожата и външния вид на ноктите и да намали симптомите, като напр. разслояване, лющене, сърбеж, болка и парене.

Псориастичен артрит

Tremfya се използва за лечение на заболяване, наречено „псориастичен артрит“ – възпалително заболяване на ставите, често пъти съчетано с плаков псориазис. Ако имате псориастичен артрит, първоначално ще Ви бъдат давани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от прилагането на тези лекарства или при непоносимост, ще Ви бъде приложен Tremfya, за намаляване на признаците и симптомите на заболяването. Tremfya може да се прилага самостоятелно или с друго лекарство, наречено метотрексат.

Прилагането на Tremfya при псориастичен артрит ще повлияе благоприятно признаците и симптомите на заболяването като ги намали, ще забави увреждането на хрущяла и костта на ставите и ще подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Улцерозен колит

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък улцерозен колит – възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат

дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре или не можете да понасяте тези лекарства, може да Ви бъде приложен Tremfya.

Прилагането на Tremfya при улцерозен колит може да Ви повлияе благоприятно, като намали признаците и симптомите на заболяването, включително кържавите изпражнения, неотложната нужда и броя на посещенията в тоалетната, коремната болка и възпалението на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

Болест на Крон

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерена до тежка форма на болестта на Крон, възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства или не можете да ги понасяте, може да Ви се приложи Tremfya.

Употребата на Tremfya при болестта на Крон може да Ви бъде от полза за намаляване на признаците и симптомите на заболяването като диария, коремна болка и възпаление на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya

Не използвайте Tremfya

- ако сте алергични към гуселкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате Tremfya.
- ако имате активна инфекция, включително активна туберкулоза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya:

- ако се лекувате за инфекция;
- ако имате инфекция, която не преминава или непрекъснато се появява отново;
- ако имате туберкулоза или сте били в близък контакт с човек с туберкулоза;
- ако мислите, че имате инфекция или имате симптоми на инфекция (вижте по-долу „Внимание за инфекции и алергични реакции“);
- ако наскоро сте имали ваксинация или ако трябва да се ваксинирате по време на лечение с Tremfya.

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya.

Преди да започнете използването на Tremfya и по време на лечението, може да се наложи да Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате високи нива на чернодробните ензими, според указанията на Вашия лекар. Повишение на нивата на чернодробните ензими може да се получи по-често при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 4 седмици, отколкото при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 8 седмици (вижте „Как да използвате Tremfya” в точка 3).

Внимание за инфекции и алергични реакции

Tremfya потенциално може да предизвика сериозни нежелани ефекти, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да внимавате за признаци на тези заболявания, докато приемате Tremfya.

Признаците или симптомите на инфекции може да включват повишена температура или грипоподобни симптоми, мускулни болки, кашлица, недостиг на въздух, парене при уриниране или уриниране по-често от обичайното, кръв в храчките (слюзта), загуба на тегло, диария или

болка в стомаха, топла, зачервена или болезнена кожа, или възпалени участъци по тялото, които са различни от тези при псориазиса.

Сериозни алергични реакции са наблюдавани с Tremfya. Симптомите може да включват подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, примамяване или замаяност и уртикария, (вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4).

Спрете употребата на Tremfya и кажете на Вашия лекар или потърсете **незабавно** медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи възможна сериозна алергична реакция или инфекция.

Деца и юноши

Tremfya не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст, защото той не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Tremfya

Кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро Ви е правена или трябва да направите ваксинация. Не трябва да Ви се прилагат някои ваксини (живи ваксини), докато използвате Tremfya.

Бременност и кърмене

- Tremfya не трябва да се използва по време на бременност, тъй като ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да прилагате подходяща контрацепция, докато използвате Tremfya и в продължение на най-малко 12 седмици след последната доза на Tremfya. Говорете с Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Tremfya.

Шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Tremfya да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Tremfya съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,5 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Tremfya

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество Tremfya се прилага и за колко време

Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да използвате Tremfya.

Плаков псориазис

- Дозата е 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложена чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Тя може да се постави от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза Вие ще получите следващата доза след 4 седмици и след това през 8 седмици.

Псориатичен артрит

- Дозата е 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложена чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Тя може да се постави от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза Вие ще получите следващата доза след 4 седмици и след това през 8 седмици. При някои пациенти след първата доза Tremfya може да бъде прилагана на всеки 4 седмици. Вашият лекар ще реши колко често може да получавате Tremfya.

Улцерозен колит

Начало на лечението:

- Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържащо лечение:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Болест на Крон

Начало на лечението:

Лечението може да се приложи чрез интравенозна инфузия или чрез подкожно приложение:

- Интравенозна инфузия: Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.
- Подкожно приложение: Първата доза Tremfya е 400 mg и ще Ви се приложи под кожата (подкожна инжекция), като може да се прави на различни места на тялото. След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържаща терапия:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Вие заедно с Вашия лекар може да решите, че можете да прилагате Tremfya сами, като в такъв случай Вие ще бъдете подходящо обучени как да инжектирате Tremfya. Говорете с Вашия лекар или с медицинска сестра, ако имате някакви въпроси относно самостоятелното инжектиране. Важно е да не се опитвате да се инжектирате сами, докато не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.

За подробни указания относно употребата на Tremfya прочетете внимателно „Указанията за употреба“ преди употребата, които са включени в картонената кутия.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tremfya

Ако сте получили повече от необходимата доза Tremfya или дозата е приложена по-рано от предписаното, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Tremfya

Ако забравите да инжектирате доза на Tremfya, уведомете Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Tremfya

Не трябва да спирате употребата на Tremfya, без да говорите първо с Вашия лекар. Ако спрете лечението, Вашите симптоми може да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Възможни сериозни алергични реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) - признаците или симптомите може да включват:

- затруднение при дишане и гълтане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата с червен обрив или пъпки
- прималвяване, ниско кръвно налягане или замаяност

Други нежелани реакции

Представените по-долу нежелани реакции са леки до умерени. Ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка, кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на дихателните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- болка в ставите (артралгия)
- диария
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта
- кожен обрив

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- инфекции с херпес симплекс
- гъбична инфекция на кожата, например между пръстите на краката (напр. атлетно стъпало)
- стомашно разстройство (гастроентерит)
- уртикария
- зачервяване, дразнене или болка на мястото на инжектиране

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- алергична реакция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tremfya

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената писалка и картонената кутия след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа големи частици. Преди употреба извадете картонената кутия от хладилника, оставете предварително напълнената писалка в картонената кутия да достигне стайна температура, като изчакате 30 минути.

Това лекарство е само за еднократна употреба. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tremfya

- Активното вещество е гуселкумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 mg гуселкумаб в 1 ml разтвор.
- Другите съставки са хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Tremfya и какво съдържа опаковката

Tremfya е бистър, безцветен до светложълт инжекционен разтвор (инжекция). Той е наличен в опаковки, съдържащи една предварително напълнена писалка, и в групови опаковки, състоящи се от 2 картонени опаковки, съдържащи по 1 предварително напълнена писалка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

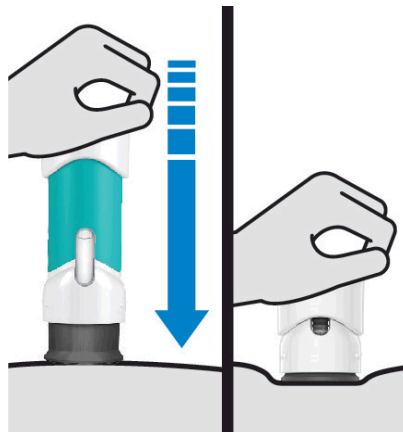
Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

**Указания за употреба
Tremfya
Предварително напълнена писалка от 100 mg**



УСТРОЙСТВО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА

Важно

Ако Вашият лекар реши, че Вие или човекът, който се грижи за Вас, можете да поставяте инжекциите с Tremfya вкъщи, Вие трябва да преминете обучение за правилния начин на приготвяне и инжектиране на Tremfya с използване на предварително напълнената писалка. Моля прочетете тези указания за употреба, преди да използвате Tremfya предварително напълнена писалка и всеки път, когато получите нова предварително напълнена писалка. Може да има нова информация. Това указание за употреба не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечението Ви.

Моля, преди да започнете инжектирането, внимателно прочетете и листовката и обсъдете с Вашия лекар или с медицинска сестра всички въпроси, които може да имате.

Когато инжектирате, за да инжектирате цялата доза, натиснете дръжката докрай, докато зеленото тяло повече не се вижда.

НЕ ПОВДИГАЙТЕ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА по време на инжектирането. Ако го направите, предварително напълнената писалка ще се блокира и няма да получите пълната доза.



Информация за съхранение

Съхранявайте в хладилник при температура от 2° до 8°C.

Да не се замразява.

Никога **не** разклащайте предварително напълнената писалка.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и физическо увреждане.

Съхранявайте Tremfya и всички лекарства на място, недостъпно за деца.



Имате нужда от помощ?

Обадете се на Вашия лекар, за да му зададете всички въпроси, които може да имате. За допълнителна помощ или за да споделите вашето мнение, вижте в листовката информацията за контакт с Вашия местен представител.

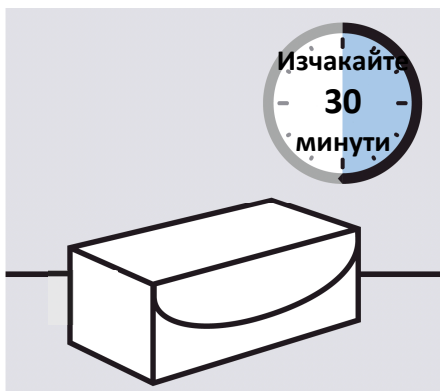
Описание на предварително напълнената писалка



Ще имате нужда от тези материали:

- 1 тампон със спирт
- 1 парче памук или марлен тампон
- 1 адхезивна превръзка
- 1 контейнер за остри предмети (Вижте стъпка 3)

1. Пригответе се за инжектиране

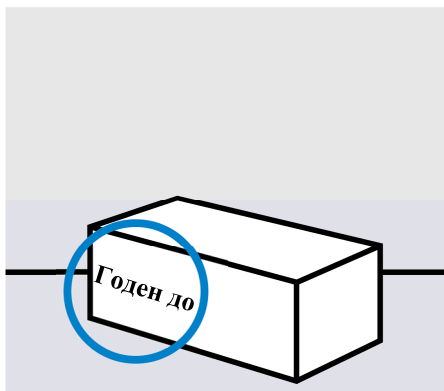


Проверете картонената кутия и оставете Tremfya да достигне стайна температура

Извадете картонената кутия с предварително напълнената писалка от хладилника.

Оставете предварително напълнената писалка в картонената кутия и я поставете върху равна повърхност на стайна температура за **приблизително 30 минути** преди употреба.

Не затопляйте по никакъв друг начин.



Проверете датата на срока на годност („Годен до:“) върху картонената кутия.

Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

Не инжектирайте, ако запечатването на картонената кутия е нарушено. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.

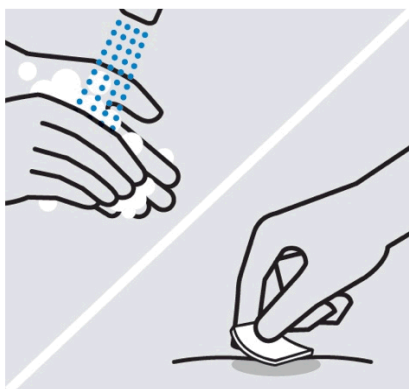


Изберете място на инжектиране

Изберете някой от следните участъци за инжектиране:

- **Предна част на бедрата** (препоръчително)
- Долна част на корема
- **Не инжектирайте** в областта на 5 сантиметра около пъпа.
- Задната част на мишниците (ако друг поставя инжекцията)

Не инжектирайте в болезнена, насинена, зачервена, лющеща се, удебелена кожа или кожа с белези или стрии.



Измийте ръцете си

Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

Почистете мястото на инжектиране

Почистете избраното място на инжектиране с тампон със спирт и го оставете да изсъхне.

Не докосвайте, не вейте и не духайте върху мястото за инжектиране, след като сте го почистили.



Проверете течността в прозорчето

Извадете предварително напълнената писалка от картонената кутия.

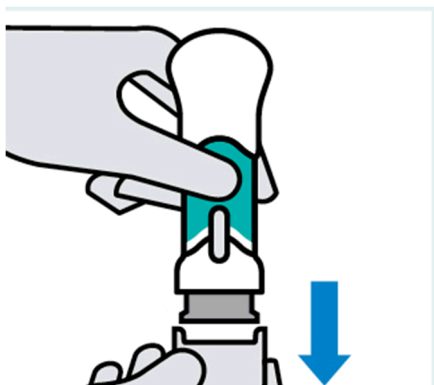
Проверете течността в прозорчето. Тя трябва да бъде безцветна до светложълта и може да съдържа малки бели или прозрачни частици. Може също да видите едно или повече въздушни мехурчета. Това е нормално.

Не инжектирайте, ако течността е:

- мътна,
- с променен цвят или
- има големи частици.

Ако не сте сигурни, обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.

2. Инжектирайте Tremfya с предварително напълнената писалка



Издърпайте капачката на писалката, когато сте готови за инжектиране

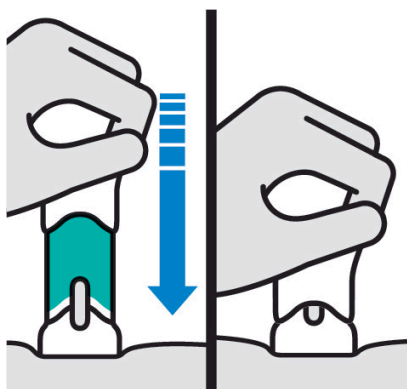
Не докосвайте предпазителя на иглата след отстраняване на капачката на писалката. Нормално е да видите няколко капки течност.

Инжектирайте в рамките на 5 минути след отстраняването на капачката.

Не поставяйте капачката обратно. Това може да увреди иглата.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако сте я изпуснали след отстраняване на капачката.

Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.



Поставете директно върху кожата

Натиснете дръжката надолу докрай, докато зеленото тяло повече не се вижда

НЕ ПОВДИГАЙТЕ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА ПО ВРЕМЕ НА ИНЖЕКТИРАНЕТО!

Ако го направите, предпазителят на иглата ще се заключи, ще се покаже жълта ивица и няма да получите цялата доза.

Може да чуete щракване, когато инжекцията започне. Продължавайте да натискате.

Ако почувствате съпротива, продължете да натискате. Това е нормално.

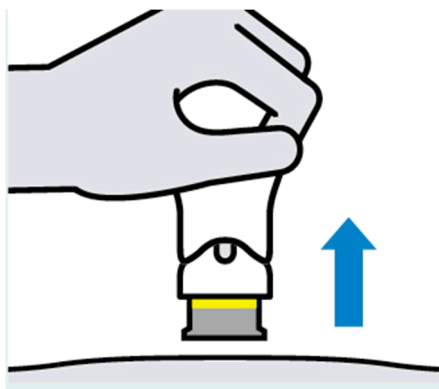
Лекарството се инжектира, докато натискате. Направете това със скорост, която е комфортна за Вас.



Уверете се, че инжектирането е завършило

Инжекцията е завършена, когато:

- **зеленото тяло повече не се вижда**
- **повече не можете да натиснете дръжката надолу**
- **може да чуете щракване**



Вдигнете право нагоре

Жълтата ивица показва, че предпазителят на иглата е заключен.

3. След инжектирането



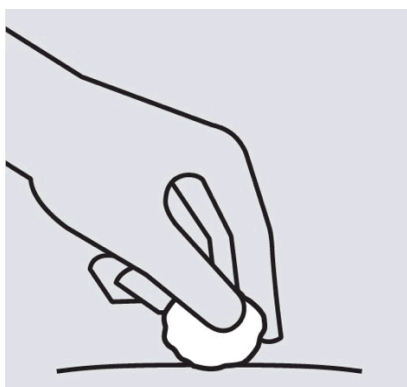
Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка

Сложете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за остри предмети веднага след употребата.

Уверете се, че ще изхвърлите кошчето за отпадъци според указанията на Вашия лекар или медицинска сестра, когато контейнерът е пълен.

Не изхвърляйте предварително напълнената писалка в контейнера за домашни отпадъци.

Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.



Проверете мястото на инжектиране

Може да има малко количество кръв или течност на мястото на инжектиране.

Притиснете кожата с парче памук или марлен тампон, докато евентуалното кървене спре.

Не разтривайте мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с превръзка.

Сега инжектирането е завършено!

Листовка: информация за потребителя

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка гуселкумаб (guselkumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya
3. Как да използвате Tremfya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tremfya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва

Tremfya съдържа активното вещество гуселкумаб, който представлява вид протеин, наречен моноклонално антитяло.

Това лекарство действа като блокира активността на протеин, наречен IL-23, който се открива в повишени нива при хора с улцерозен колит и болест на Крон.

Улцерозен колит

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък улцерозен колит – възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре или не можете да понасяте тези лекарства, може да Ви бъде приложен Tremfya.

Прилагането на Tremfya при улцерозен колит може да Ви повлияе благоприятно, като намали признаците и симптомите на заболяването, включително кържавите изпражнения, неотложната нужда и броя на посещенията в тоалетната, коремната болка и възпалението на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

Болест на Крон

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерена до тежка форма на болестта на Крон, възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства или не можете да ги понасяте, може да Ви се приложи Tremfya.

Употребата на Tremfya при болестта на Крон може да Ви бъде от полза за намаляване на признаците и симптомите на заболяването като диария, коремна болка и възпаление на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya

Не използвайте Tremfya

- ако сте алергични към гуселкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате Tremfya.
- ако имате активна инфекция, включително активна туберкулоза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya:

- ако се лекувате за инфекция;
- ако имате инфекция, която не преминава или непрекъснато се появява отново;
- ако имате туберкулоза или сте били в близък контакт с човек с туберкулоза;
- ако мислите, че имате инфекция или имате симптоми на инфекция (вижте по-долу „Внимание за инфекции и алергични реакции“);
- ако наскоро сте имали ваксинация или ако трябва да се ваксинирате по време на лечение с Tremfya.

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya.

Преди да започнете използването на Tremfya и по време на лечението, може да се наложи да Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате високи нива на чернодробните ензими, според указанията на Вашия лекар. Повишение на нивата на чернодробните ензими може да се получи по-често при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 4 седмици, отколкото при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 8 седмици (вижте „Как да използвате Tremfya“ в точка 3).

Внимание за инфекции и алергични реакции

Tremfya потенциално може да предизвика сериозни нежелани ефекти, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да внимавате за признаци на тези заболявания, докато приемате Tremfya.

Признаците или симптомите на инфекции може да включват повишена температура или грипоподобни симптоми, мускулни болки, кашлица, недостиг на въздух, парене при уриниране или уриниране по-често от обичайното, кръв в храчките (слюзта), загуба на тегло, диария или болка в стомаха, топла, зачервена или болезнена кожа, или възпалени участъци по тялото.

Сериозни алергични реакции са наблюдавани с Tremfya. Симптомите може да включват подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, примамяване или замаяност и уртикария, (вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4).

Спрете употребата на Tremfya и кажете на Вашия лекар или потърсете **незабавно** медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи възможна сериозна алергична реакция или инфекция.

Деца и юноши

Tremfya не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст, защото той не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Tremfya

Кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро Ви е правена или трябва да направите ваксинация. Не трябва да Ви се прилагат някои ваксини (живи ваксини), докато използвате Tremfya.

Бременност и кърмене

- Tremfya не трябва да се използва по време на бременност, тъй като ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да прилагате подходяща контрацепция, докато използвате Tremfya и в продължение на най-малко 12 седмици след последната доза на Tremfya. Говорете с Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Tremfya.

Шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Tremfya да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Tremfya съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Tremfya

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество Tremfya се прилага и за колко време

Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да използвате Tremfya.

Улцерозен колит

Начало на лечението:

- Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържащо лечение:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Болест на Крон

Начало на лечението:

Лечението може да се приложи чрез интравенозна инфузия или чрез подкожно приложение:

- Интравенозна инфузия: Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.
- Подкожно приложение: Първата доза Tremfya е 400 mg и ще Ви се приложи под кожата (подкожна инжекция), като може да се прави на различни места на тялото. След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържаща терапия:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Вие заедно с Вашия лекар може да решите, че можете да прилагате Tremfya сами, като в такъв случай Вие ще бъдете подходящо обучени как да инжектирате Tremfya. Говорете с Вашия лекар или с медицинска сестра, ако имате някакви въпроси относно самостоятелното инжектиране. Важно е да не се опитвате да се инжектирате сами, докато не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.

За подробни указания относно употребата на Tremfya прочетете внимателно „Указанията за употреба“ преди употребата, които са включени в картонената кутия.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tremfya

Ако сте получили повече от необходимата доза Tremfya или дозата е приложена по-рано от предписаното, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Tremfya

Ако забравите да инжектирате доза на Tremfya, уведомете Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Tremfya

Не трябва да спирате употребата на Tremfya, без да говорите първо с Вашия лекар. Ако спрете лечението, Вашите симптоми може да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Възможни сериозни алергични реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) – признаците или симптомите може да включват:

- затруднение при дишане и гълтане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата с червен обрив или пъпки
- примаяване, ниско кръвно налягане или замаяност

Други нежелани реакции

Представените по-долу нежелани реакции са леки до умерени. Ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка, кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на дихателните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- болка в ставите (артралгия)
- диария
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта
- кожен обрив

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили

- инфекции с херпес симплекс
- гъбична инфекция на кожата, например между пръстите на краката (напр. атлетно стъпало)
- стомашно разстройство (гастроентерит)
- уртикария
- зачервяване, дразнене или болка на мястото на инжектиране

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- алергична реакция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tremfya

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката и картонената кутия след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа големи частици. Преди употреба извадете картонената кутия от хладилника, оставете предварително напълнената спринцовка в картонената кутия да достигне стайна температура, като изчакате 30 минути.

Това лекарство е само за еднократна употреба. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tremfya

- Активното вещество е гуселкумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml разтвор.
- Другите съставки са хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Tremfya и какво съдържа опаковката

Tremfya е бистър, безцветен до светложълт инжекционен разтвор (инжекция). Той е наличен в опаковки, съдържащи една предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, състоящи се от 2 картонени опаковки, съдържащи по 1 предварително напълнена спринцовка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: +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 hf.
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
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

**Указания за употреба
Tremfya
200 mg предварително напълнена спринцовка**



УСТРОЙСТВО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА

Важно

Tremfya се предлага като предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, съдържаща една доза от 200 mg.

Вашият лекар ще Ви каже дали имате нужда от употребата на 1 или 2 предварително напълнени спринцовки.

Ако Вашият лекар реши, че Вие или човекът, който се грижи за Вас, можете да поставяте инжекциите с Tremfya вкъщи, Вие трябва да преминете обучение за правилния начин на приготвяне и инжектиране на Tremfya с използване на предварително напълнената спринцовка. Моля прочетете тези указания за употреба, преди да използвате Tremfya предварително напълнена спринцовка и всеки път, когато получите нови спринцовки. Може да има нова информация. Това указание за употреба не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечението Ви. Моля, преди да започнете инжектирането, внимателно прочетете също и листовката и обсъдете с Вашия лекар или с медицинска сестра всички въпроси, които може да имате.

Всяка Tremfya предварително напълнена спринцовка може да се използва само веднъж. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка (вижте Стъпка 4) след еднократно приложение, дори и да има останало лекарство в нея. Не използвайте повторно Tremfya предварително напълнена спринцовка.

Tremfya предварително напълнена спринцовка е предназначен за подкожно инжектиране, не в мускул или вена. След инжектиране иглата ще се придърпа назад в устройството и ще се заключи.

**Информация за съхранение**

Съхранявайте в хладилник при температура от 2°C до 8°C.

Да не се замразява.

Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и физическо увреждане.

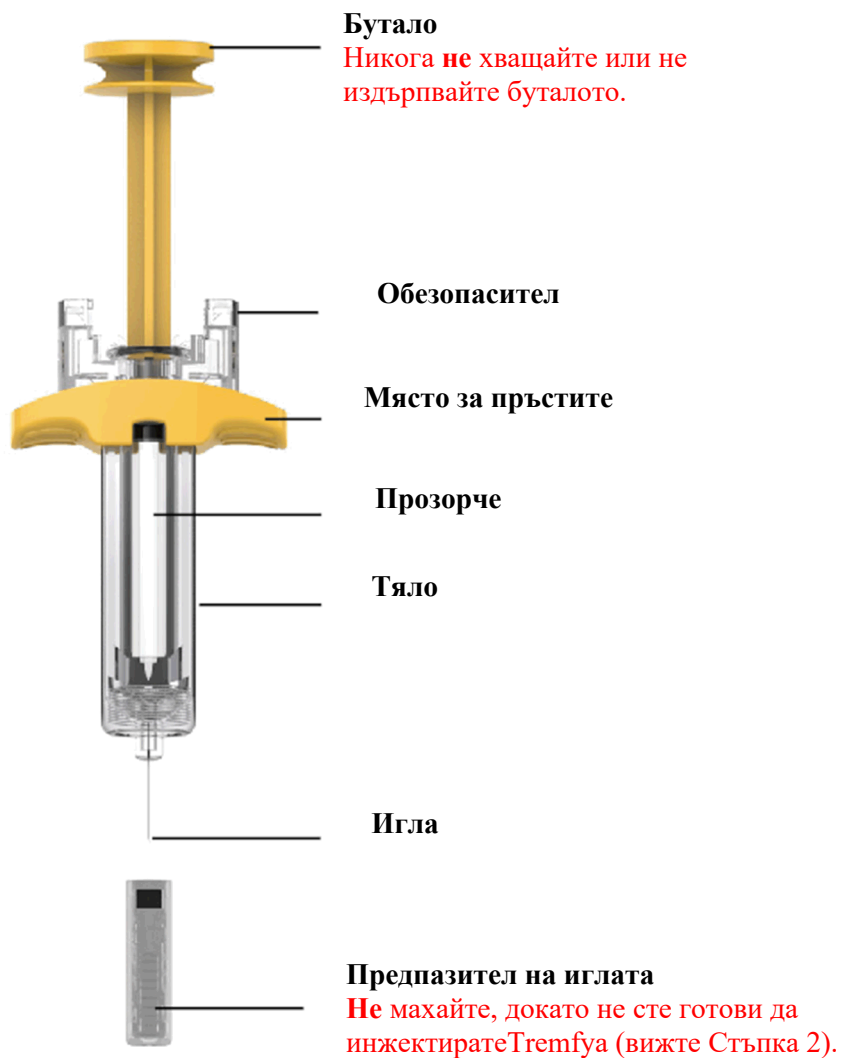
Съхранявайте Tremfya и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

**Имате нужда от помощ?**

Обадете се на Вашия лекар, за да му зададете всички въпроси, които може да имате. За допълнителна помощ или за да споделите Вашето мнение, вижте в листовката информацията за контакт с Вашия местен представител.

Описание на предварително напълнената спринцовка

Преди употреба



След употреба



Ще имате нужда от:

- 1 или 2 предварително напълнени спринцовки според дозата, предписана от Вашия лекар

Тези материали не са включени в опаковката:

- Тампон със спирт
- Парче памук или марлен тампон
- Адхезивна превръзка
- Контейнер за остри предмети (Вижте стъпка 4)

1. Пригответе се



Проверете дозата си, за да видите дали ще трябва да използвате **1 или 2 предварително напълнени спринцовки**, и прегледайте картонената(ите) опаковка(и)

Извадете картонената(ите) опаковка(и) с предварително напълнената спринцовка от хладилника.

Проверете датата на изтичане на срока на годност („Годен до:“).

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл или ако запечатването на картонената опаковка е нарушено.

Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена спринцовка.

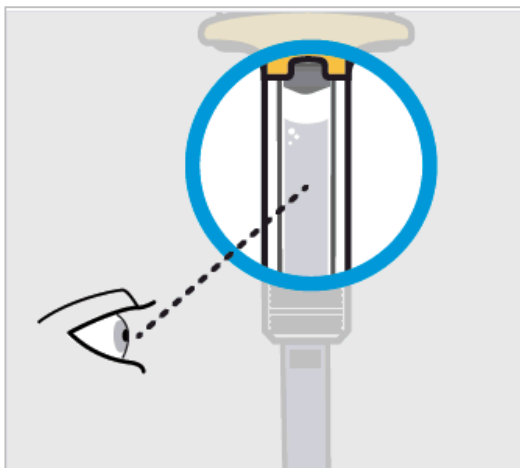


Оставете Tremfya да се затопли до стайна температура

Поставете картонената(ите) кутия(и) върху равна повърхност на стайна температура за приблизително **30 минути** преди употреба.

Не затопляйте предварително напълнената спринцовка по някакъв друг начин.

2. Пригответе инжекцията



Проверете течността, за да се уверите, че е безцветна до бледожълта

Извадете предварително напълнената спринцовка от картонената кутия.

Проверете течността в прозорчето. Тя трябва да бъде безцветна до светложълта и може да съдържа малки бели или прозрачни частици. Може също да видите едно или повече въздушни мехурчета. Това е нормално.

Не инжектирайте течността, ако тя е:

- мътна
- с променен цвят
- има големи частици

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е изпускана.

Ако не сте сигурни, обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена спринцовка.



Изберете място на инжектиране

Изберете някой от следните участъци за инжектиране:

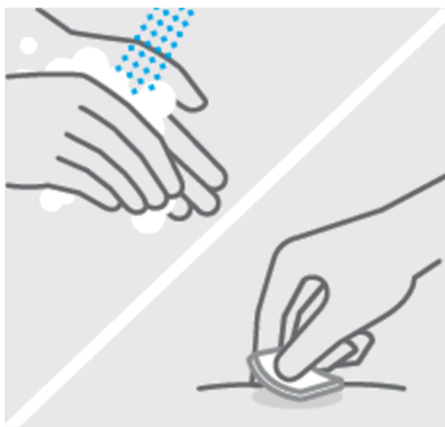
- Предната част на бедрата
- Долната част на корема
- Задната част на мишниците (ако друг поставя инжекцията)

Не инжектирайте в зона от 5 сантиметра около пъпа.

Ако трябва да направите 2 инжекции за получаване на пълната доза, изберете различни участъци или оставете поне 5 cm разстояние между местата на инжектиране.

Не инжектирайте в болезнена, насинена, зачервена, лющеща се или удебелена кожа.

Избягвайте да инжектирате в участъци с белези или стрии.



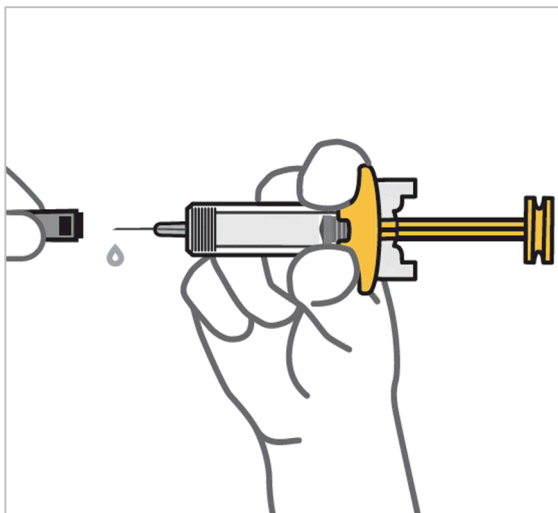
Измийте ръцете си и почистете мястото за инжектиране

Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

Почистете избраното място на инжектиране с тампон със спирт и го оставете да изсъхне.

Не докосвайте, не вейте и не духайте мястото за инжектиране, след като сте го почистили.

3. Инжектирайте Tremfya с предварително напълнената спринцовка



Махнете предпазителя на иглата, когато сте готови да инжектирате

Хванете спринцовката за тялото и издърпайте предпазителя на иглата напред.

Нормално е да видите няколко капки от течността.

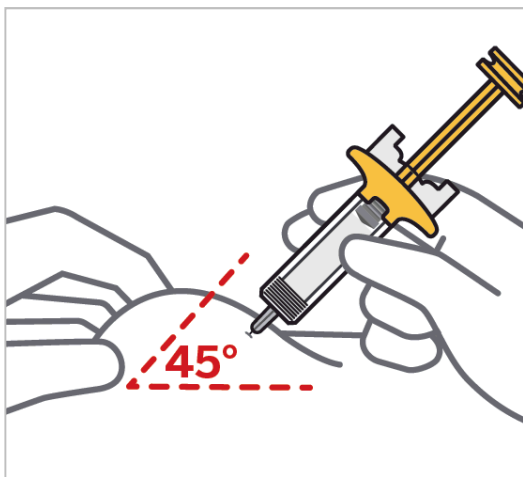
Инжектирайте Tremfya в рамките на 5 минути след отстраняването на предпазителя на иглата.

Не слагайте предпазителя на иглата обратно, тъй като това може да увреди иглата или да причини убождане.

Не докосвайте иглата и не позволявайте да се докосне до някаква повърхност.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изпуснете. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена спринцовка.

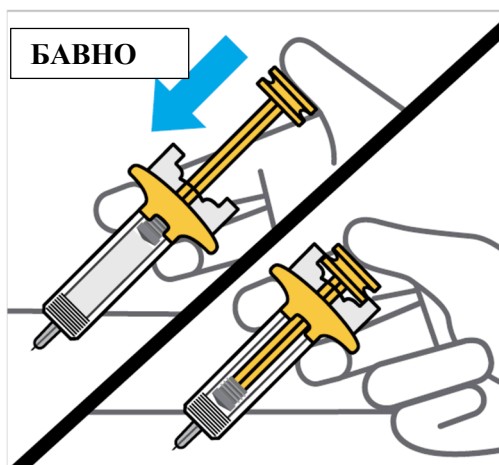
Никога не дръжте и не дърпайте буталото.



Захванете кожата на мястото за инжектиране и вкарайте иглата под ъгъл от около 45 градуса.

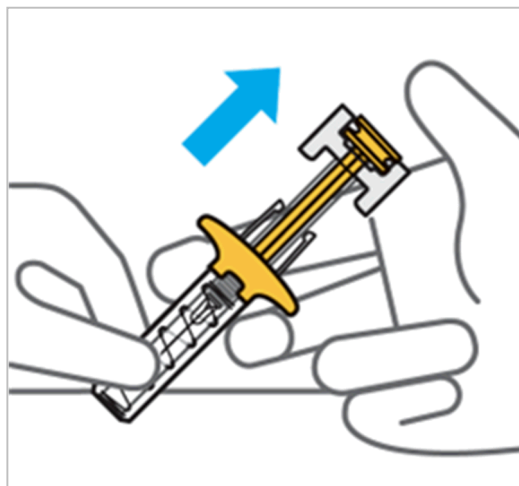
Важно е да захванете достатъчно кожа, за да инжектирате под кожата, а не в мускула.

Вкарайте иглата с бързо движение, като че хвърляте стреличка.



За да инжектирате цялото количество течност, бавно натиснете буталото надолу, докато спре

Докато натискате буталото, ще почувствате известна съпротива, това е нормално.

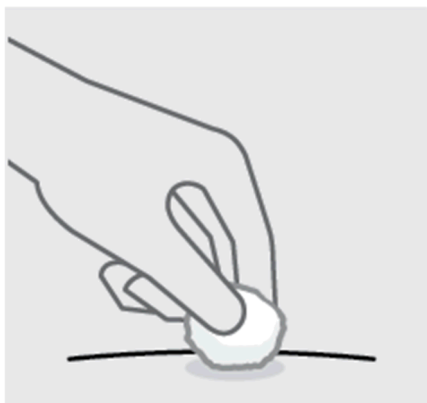


Отпуснете натиска върху буталото, за да извадите иглата от кожата

Иглата ще се придържа в устройството и ще го заключи.

Ако предписаната Ви доза налага две инжекции, повторете стъпки 2 до 4 с втората предварително напълнена спринцовка.

4. След инжектирането



Проверете мястото на инжектиране

Може да има малко количество кръв или течност на мястото на инжектиране. Притиснете внимателно мястото на инжектиране с парче памук или марлен тампон, докато кръвенето спре.

Не разтривайте мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с превръзка.

Сега инжектирането е завършено!



Изхвърлете употребената предварително напълнена спринцовка

Сложете използваната предварително напълнена спринцовка в контейнер за остри предмети веднага след употребата.

Когато контейнерът е пълен, изхвърлете касетата според указанията на Вашия лекар или медицинска сестра.

Не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в домашните отпадъци.

Не рециклирайте контейнера за остри предмети.

Листовка: информация за потребителя

Tremfya 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка гуселкумаб (guselkumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya
3. Как да използвате Tremfya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tremfya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва

Tremfya съдържа активното вещество гуселкумаб, който представлява вид протеин, наречен моноклонално антитяло.

Това лекарство действа като блокира активността на протеин, наречен IL-23, който се открива в повишени нива при хора с улцерозен колит и болест на Крон.

Улцерозен колит

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък улцерозен колит – възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре или не можете да понасяте тези лекарства, може да Ви бъде приложен Tremfya.

Прилагането на Tremfya при улцерозен колит може да Ви повлияе благоприятно, като намали признаците и симптомите на заболяването, включително кържавите изпражнения, неотложната нужда и броя на посещенията в тоалетната, коремната болка и възпалението на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

Болест на Крон

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерена до тежка форма на болестта на Крон, възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства или не можете да ги понасяте, може да Ви се приложи Tremfya.

Употребата на Tremfya при болестта на Крон може да Ви бъде от полза за намаляване на признаците и симптомите на заболяването като диария, коремна болка и възпаление на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya

Не използвайте Tremfya

- ако сте алергични към гуселкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате Tremfya.
- ако имате активна инфекция, включително активна туберкулоза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya:

- ако се лекувате за инфекция;
- ако имате инфекция, която не преминава или непрекъснато се появява отново;
- ако имате туберкулоза или сте били в близък контакт с човек с туберкулоза;
- ако мислите, че имате инфекция или имате симптоми на инфекция (вижте по-долу „Внимание за инфекции и алергични реакции“);
- ако наскоро сте имали ваксинация или ако трябва да се ваксинирате по време на лечение с Tremfya.

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya.

Преди да започнете използването на Tremfya и по време на лечението, може да се наложи да Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате високи нива на чернодробните ензими, според указанията на Вашия лекар. Повишение на нивата на чернодробните ензими може да се получи по-често при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 4 седмици, отколкото при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 8 седмици (вижте „Как да използвате Tremfya“ в точка 3).

Внимание за инфекции и алергични реакции

Tremfya потенциално може да предизвика сериозни нежелани ефекти, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да внимавате за признаци на тези заболявания, докато приемате Tremfya.

Признаците или симптомите на инфекции може да включват повишена температура или грипоподобни симптоми, мускулни болки, кашлица, недостиг на въздух, парене при уриниране или уриниране по-често от обичайното, кръв в храчките (слюзта), загуба на тегло, диария или болка в стомаха, топла, зачервена или болезнена кожа, или възпалени участъци по тялото.

Сериозни алергични реакции са наблюдавани с Tremfya. Симптомите може да включват подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, примамяване или замаяност и уртикария, (вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4).

Спрете употребата на Tremfya и кажете на Вашия лекар или потърсете **незабавно** медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи възможна сериозна алергична реакция или инфекция.

Деца и юноши

Tremfya не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст, защото той не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Tremfya

Кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро Ви е правена или трябва да направите ваксинация. Не трябва да Ви се прилагат някои ваксини (живи ваксини), докато използвате Tremfya.

Бременност и кърмене

- Tremfya не трябва да се използва по време на бременност, тъй като ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да прилагате подходяща контрацепция, докато използвате Tremfya и в продължение на най-малко 12 седмици след последната доза на Tremfya. Говорете с Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Tremfya.

Шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Tremfya да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Tremfya съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Tremfya

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество Tremfya се прилага и за колко време

Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да използвате Tremfya.

Улцерозен колит

Начало на лечението:

- Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържащо лечение:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Болест на Крон

Начало на лечението:

Лечението може да се приложи чрез интравенозна инфузия или чрез подкожно приложение:

- Интравенозна инфузия: Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.
- Подкожно приложение: Първата доза Tremfya е 400 mg и ще Ви се приложи под кожата (подкожна инжекция), като може да се прави на различни места на тялото. След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържаща терапия:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.

- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Вие заедно с Вашия лекар може да решите, че можете да прилагате Tremfya сами, като в такъв случай Вие ще бъдете подходящо обучени как да инжектирате Tremfya. Говорете с Вашия лекар или с медицинска сестра, ако имате някакви въпроси относно самостоятелното инжектиране. Важно е да не се опитвате да се инжектирате сами, докато не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.

За подробни указания относно употребата на Tremfya прочетете внимателно „Указанията за употреба“ преди употребата, които са включени в картонената кутия.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tremfya

Ако сте получили повече от необходимата доза Tremfya или дозата е приложена по-рано от предписаното, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Tremfya

Ако забравите да инжектирате доза на Tremfya, уведомете Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Tremfya

Не трябва да спирате употребата на Tremfya, без да говорите първо с Вашия лекар. Ако спрете лечението, Вашите симптоми може да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Възможни сериозни алергични реакции – (може да засегнат до 1 на 100 души) признаците или симптомите може да включват:

- затруднение при дишане и гълтане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата с червен обрив или пъпки
- примаяване, ниско кръвно налягане или замаяност

Други нежелани реакции

Представените по-долу нежелани реакции са леки до умерени. Ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка, кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на дихателните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- болка в ставите (артралгия)
- диария
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта
- кожен обрив

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- инфекции с херпес симплекс
- гъбична инфекция на кожата, например между пръстите на краката (напр. атлетно стъпало)
- стомашно разстройство (гастроентерит)
- уртикария
- зачервяване, дразнене или болка на мястото на инжектиране

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- алергична реакция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tremfya

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената писалка и картонената кутия след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа големи частици. Преди употреба извадете картонената кутия от хладилника, оставете предварително напълнената писалка в картонената кутия да достигне стайна температура, като изчакате 30 минути.

Това лекарство е само за еднократна употреба. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tremfya

- Активното вещество е гуселкумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg гуселкумаб в 2 ml разтвор.
- Другите съставки са хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Tremfya и какво съдържа опаковката

Tremfya е бистър, безцветен до светложълт инжекционен разтвор (инжекция). Той е наличен в опаковки, съдържащи една предварително напълнена писалка, и в групови опаковки, състоящи

се от 2 картонени опаковки, съдържащи по 1 предварително напълнена писалка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: +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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Tfn: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

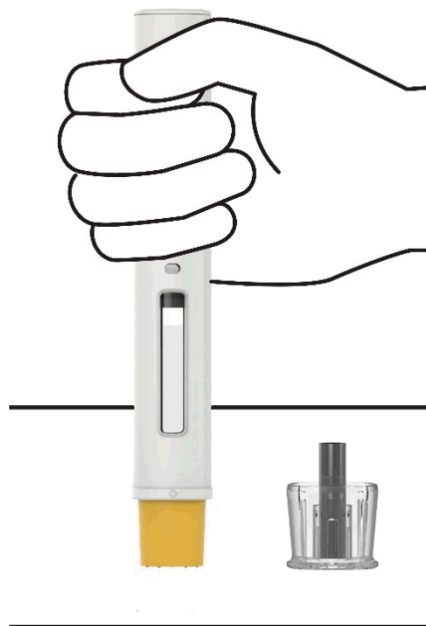
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

**Указания за употреба
Tremfya
200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка**



УСТРОЙСТВО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА

Важно

Tremfya се предлага като предварително напълнена писалка за еднократна употреба, съдържаща една доза от 200 mg.

Вашият лекар ще Ви каже дали имате нужда от употребата на 1 или 2 предварително напълнени писалки.

Ако Вашият лекар реши, че Вие или човекът, който се грижи за Вас, можете да поставяте инжекциите с Tremfya вкъщи, Вие трябва да преминете обучение за правилния начин на приготвяне и инжектиране на Tremfya с използване на предварително напълнената писалка. Моля прочетете тези указания за употреба, преди да използвате Tremfya предварително напълнена писалка и всеки път, когато получите нова предварително напълнена писалка. Може да има нова информация. Това указание за употреба не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечението Ви. Моля, преди да започнете инжектирането, внимателно прочетете и листовката и обсъдете с Вашия лекар или с медицинска сестра всички въпроси, които може да имате.

Всяка Tremfya предварително напълнена писалка може да се използва само веднъж. Изхвърлете предварително напълнената писалка (вижте Стъпка 4) след еднократно приложение, дори и да има останало лекарство в нея. Не използвайте повторно предварително напълнената писалка.

**Информация за съхранение**

Съхранявайте в хладилник при температура от 2° до 8°C.

Да не се замразява.

Не разклащайте предварително напълнената писалка.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и физическо увреждане.

Съхранявайте Tremfya и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

**Имате нужда от помощ?**

Обадете се на Вашия лекар, за да му зададете всички въпроси, които може да имате. За допълнителна помощ или за да споделите вашето мнение, вижте в листовката информацията за контакт с Вашия местен представител.

Описание на предварително напълнената писалка

Преди употреба



След употреба

Буталото
изпълва
прозорчето



Прозорче

Жълт предпазител
на иглата

Тънка скрита игла



Капачка
**Не махайте
капачката, докато
не сте готови да
инжектирате (вижте
Стъпка 3)**

Ще имате нужда от:

- 1 или 2 предварително напълнени писалки според дозата, предписана от Вашия лекар
- Тези материали не са включени в опаковката:
- тампон със спирт
 - парче памук или марлен тампон
 - адхезивна превръзка
 - контейнер за остри предмети (Вижте стъпка 4)

1. Пригответе се



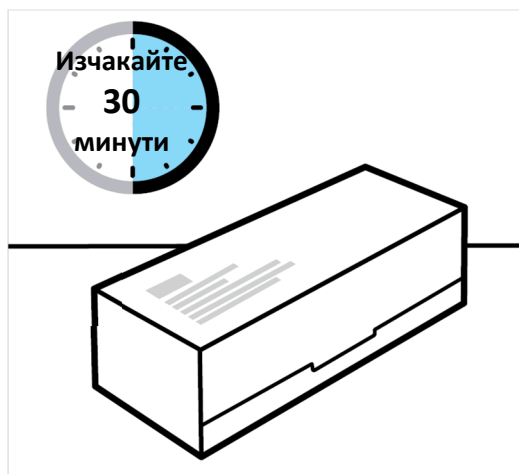
Проверете дозата си, за да видите дали ще трябва да използвате **1 или 2 предварително напълнени писалки**, и прегледайте картонената(ите) опаковка(и)

Извадете картонената(ите) опаковка(и) с предварително напълнената писалка от хладилника.

Проверете датата на изтичане на срока на годност („Годен до:“) върху картонената опаковка.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл или ако запечатването на картонената опаковка е нарушено.

Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.

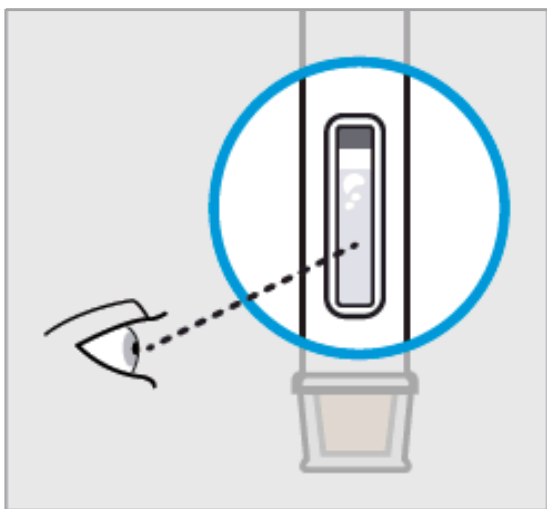


Оставете Tremfya да достигне стайна температура

Поставете картонената(ите) кутия(и) върху равна повърхност на стайна температура за приблизително **30 минути** преди употреба.

Не затопляйте предварително напълнената писалка по никакъв друг начин.

2. Пригответе се за инжектиране



Проверете течността в прозорчето, за да се уверите, че тя е безцветна до светложълта
Извадете предварително напълнената писалка от картонената кутия.

Проверете течността в прозорчето. Тя трябва да бъде безцветна до светложълта и може да съдържа малки бели или прозрачни частици. Може също да видите едно или повече въздушни мехурчета.

Това е нормално.

Не инжектирайте, ако течността е:

- мътна,
- с променен цвят или
- има големи частици.

Ако не сте сигурни, обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.



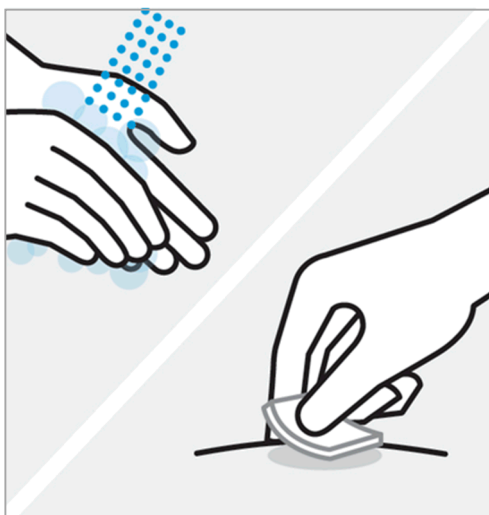
Изберете място на инжектиране

Изберете някой от следните участъци за инжектиране:

- Предна част на бедрата
- Долна част на корема
- Задната част на мишниците (ако друг поставя инжекцията)

Ако трябва да направите 2 инжекции за получаване на пълната доза, изберете различни участъци или оставете поне 5 cm разстояние между местата на инжектиране.

Не инжектирайте в болезнена, насинена, зачервена, лющеща се, удебелена кожа. Избягвайте участъци с белези или стрии.



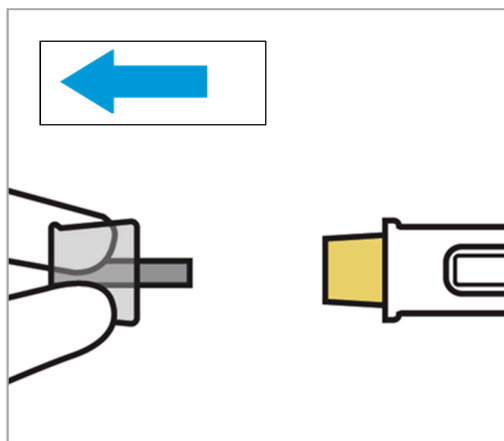
Измийте ръцете си и почистете мястото за инжектиране

Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

Почистете избраното място на инжектиране с тампон със спирт и го оставете да изсъхне.

Не докосвайте, не вейте и не духайте върху мястото за инжектиране, след като сте го почистили.

3. Инжектирайте Tremfya с предварително напълнената писалка



Махнете капачката, когато сте готови за инжектиране

Не докосвайте жълтия предпазител на иглата!

Това може да започне инжектирането и Вие няма да получите дозата.

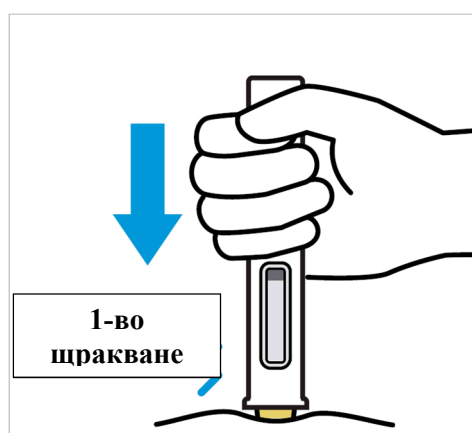
Издърпайте капачката право напред. Нормално е да видите няколко капки течност.

Инжектирайте Tremfya в рамките на 5 минути след отстраняването на капачката.

Не поставяйте капачката обратно, тъй като това може да увреди иглата.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако сте я изпуснали след отстраняване на капачката.

Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.



Поставете предварително напълнената писалка директно върху мястото на инжектиране, след това натиснете и задръжте

Не повдигайте предварително напълнената писалка по време на инжектирането!

Ако го направите, жълтият предпазител на иглата ще се заключи и няма да получите цялата доза.

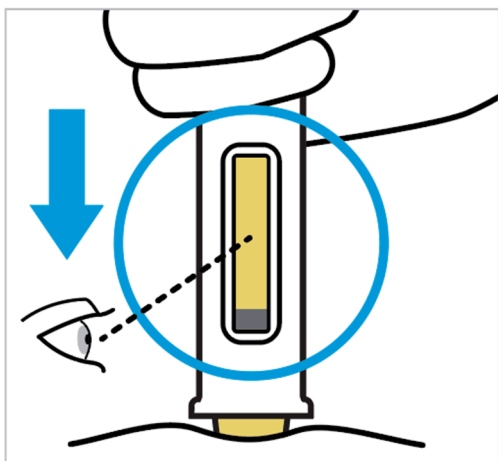
Поставете предварително напълнената писалка директно върху мястото на инжектиране с жълтия предпазител на иглата върху кожата и прозорчето към Вас.

Натиснете предварително напълнената писалка надолу и продължавайте да притискате върху кожата.

Ще чуete първото щракване.

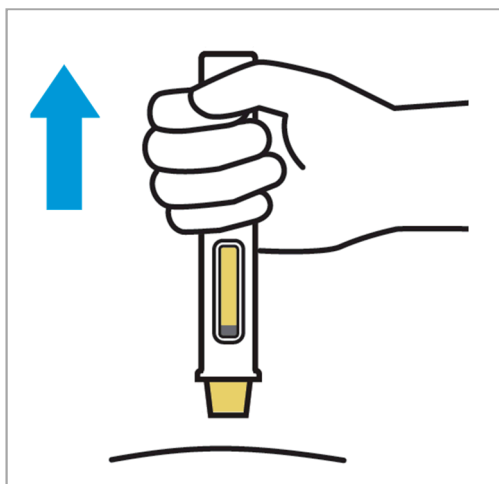


Продължавайте да държите предварително напълнената писалка притисната върху кожата за около 10 секунди, докато чуete второто щракване. Почти сте готови.



Продължавайте да я държите притисната върху кожата и се уверете, че инжектирането е завършило.

Инжектирането е завършило, когато буталото престане да се движи и изпълни прозорчето.



Вдигнете право нагоре

Ако предписаната Ви доза налага две инжекции, повторете стъпки 2 до 4 с втората предварително напълнена писалка.

3. След инжектирането



Проверете мястото на инжектиране

Може да има малко количество кръв или течност на мястото на инжектиране. Притиснете внимателно кожата с парче памук или марлен тампон, докато кръвенето спре.

Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с превръзка.

Сега инжектирането е завършено!



Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка и капачката

Сложете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за остри предмети веднага след употребата.

Трябва да изхвърлите кошчето за отпадъци според указанията на Вашия лекар или медицинска сестра, когато контейнерът е пълен.

Не изхвърляйте предварително напълнената писалка в контейнера за домашни отпадъци.

Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Листовка: информация за потребителя

Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор гуселкумаб (guselkumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya
3. Как да използвате Tremfya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tremfya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tremfya и за какво се използва

Tremfya съдържа активното вещество гуселкумаб, който представлява вид протеин, наречен моноклонално антитяло.

Това лекарство действа като блокира активността на протеин, наречен IL-23, който се открива в повишени нива при хора с улцерозен колит или болест на Крон.

Улцерозен колит

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък улцерозен колит – възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре или не можете да понасяте тези лекарства, може да Ви бъде приложен Tremfya.

Прилагането на Tremfya при улцерозен колит може да Ви повлияе благоприятно, като намали признаците и симптомите на заболяването, включително кържавите изпражнения, неотложната нужда и броя на посещенията в тоалетната, коремната болка и възпалението на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

Болест на Крон

Tremfya се използва за лечение на възрастни с умерена до тежка форма на болестта на Крон, възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства или не можете да ги понасяте, може да Ви се приложи Tremfya.

Употребата на Tremfya при болестта на Крон може да Ви бъде от полза за намаляване на признаците и симптомите на заболяването като диария, коремна болка и възпаление на лигавицата на червата. Тези ефекти могат да подобрят способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности и да намалят умората.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tremfya

Не използвайте Tremfya

- ако сте алергични към гуселкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате Tremfya.
- ако имате активна инфекция, включително активна туберкулоза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya:

- ако се лекувате за инфекция;
- ако имате инфекция, която не преминава или непрекъснато се появява отново;
- ако имате туберкулоза или сте били в близък контакт с човек с туберкулоза;
- ако мислите, че имате инфекция или имате симптоми на инфекция (вижте по-долу „Внимание за инфекции и алергични реакции“);
- ако наскоро сте имали ваксинация или ако трябва да се ваксинирате по време на лечение с Tremfya.

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tremfya.

Преди да започнете използването на Tremfya и по време на лечението, може да се наложи да Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери дали имате високи нива на чернодробните ензими, според указанията на Вашия лекар. Повишение на нивата на чернодробните ензими може да се получи по-често при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 4 седмици, отколкото при пациенти, лекувани с Tremfya на всеки 8 седмици (вижте „Как да използвате Tremfya“ в точка 3).

Внимание за инфекции и алергични реакции

Tremfya потенциално може да предизвика сериозни нежелани ефекти, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да внимавате за признаци на тези заболявания, докато приемате Tremfya.

Признаците или симптомите на инфекции може да включват повишена температура или грипоподобни симптоми, мускулни болки, кашлица, недостиг на въздух, парене при уриниране или уриниране по-често от обичайното, кръв в храчките (слюзта), загуба на тегло, диария или болка в стомаха, топла, зачервена или болезнена кожа, или възпалени участъци по тялото.

Сериозни алергични реакции са наблюдавани с Tremfya. Симптомите може да включват подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, прималяване или замаяност и уртикария, (вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4).

Спрете употребата на Tremfya и кажете на Вашия лекар или потърсете **незабавно** медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи възможна сериозна алергична реакция или инфекция.

Деца и юноши

Tremfya не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст, защото той не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Tremfya

Кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро Ви е правена или трябва да направите ваксинация. Не трябва да Ви се прилагат някои ваксини (живи ваксини), докато използвате Tremfya.

Бременност и кърмене

- Tremfya не трябва да се използва по време на бременност, тъй като ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да прилагате подходяща контрацепция, докато използвате Tremfya и в продължение на най-малко 12 седмици след последната доза на Tremfya. Говорете с Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Говорете с Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате Tremfya.

Шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Tremfya да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Tremfya съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 10 mg полисорбат 80 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Tremfya съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Преди обаче да Ви се приложи Tremfya, той се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как да използвате Tremfya

Tremfya е предназначен за употреба под ръководството и наблюдението на лекар с опит в диагностиката и лечението на улцерозен колит.

Какво количество Tremfya се прилага и за колко време

Вашият лекар ще реши колко дълго ще трябва да използвате Tremfya.

Улцерозен колит

Начало на лечението:

- Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържащо лечение:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Болест на Крон

Начало на лечението:

Лечението може да се приложи чрез интравенозна инфузия или чрез подкожно приложение:

- Интравенозна инфузия: Първата доза Tremfya е 200 mg и ще Ви се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия (капково във вена на ръката). След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

- Подкожно приложение: Първата доза Tremfya е 400 mg и ще Ви се приложи под кожата (подкожна инжекция), като може да се прави на различни места на тялото. След първата доза ще получите втора доза след 4 седмици, а след това и трета доза след още 4 седмици.

Поддържаща терапия:

Поддържаща доза Tremfya 100 mg или 200 mg ще Ви се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вашият лекар ще реши коя поддържаща доза ще получите:

- Доза от 100 mg ще се приложи 8 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 8 седмици.
- Доза от 200 mg ще се приложи 4 седмици след третата доза от започване на лечението, а след това на всеки 4 седмици.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tremfya

Ако сте получили повече от необходимата доза Tremfya или дозата е приложена по-рано от предписаното, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Tremfya

Ако забравите да инжектирате доза на Tremfya, уведомете Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Tremfya

Не трябва да спирате употребата на Tremfya, без да говорите първо с Вашия лекар. Ако спрете лечението, Вашите симптоми може да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Възможни сериозни алергични реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) – признаците или симптомите може да включват:

- затруднение при дишане и гълтане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата с червен обрив или пъпки
- примаяване, ниско кръвно налягане или замаяност

Други нежелани реакции

Представените по-долу нежелани реакции са леки до умерени. Ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка, кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на дихателните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- болка в ставите (артралгия)
- диария
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта
- кожен обрив

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- инфекции с херпес симплекс
- гъбична инфекция на кожата, например между пръстите на краката (напр. атлетно стъпало)
- стомашно разстройство (гастроентерит)
- уртикария
- зачервяване, дразнене или болка на мястото на инжектиране

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- алергична реакция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tremfya

Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор се прилага в болница или клиника и не е необходимо пациентите да го съхраняват или да боравят с него.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката и картонената кутия след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа големи частици.

Това лекарство е само за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tremfya

- Активното вещество е гуселкумаб. Всеки флакон съдържа 200 mg гуселкумаб в 20 ml разтвор.
- Другите съставки са ЕДТА динатриев дихидрат (E385), хистидин, хистидин монохидрохлорид монохидрат, метионин, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Tremfya и какво съдържа опаковката

Tremfya е бистър, безцветен до светложълт инфузионен разтвор.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

-----><-----

Tremfya 200 mg концентрат за инфузионен разтвор
гуселкумаб (guselkumab)

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) флакон за интравенозна инфузия

Tremfya разтвор за интравенозна инфузия трябва да се разрежда, приготвя и влива от медицински специалист, като се използва асептична техника. Tremfya не съдържа консерванти. Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Преди приложение прегледайте Tremfya визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Tremfya е бистър и безцветен до светложълт разтвор, който може да съдържа малки полупрозрачни частици. Не използвайте, ако течността съдържа големи частици, има промяна на цвета или е мътна.

Указания за разреждане и приложение

Добавете Tremfya към 250 ml сак за интравенозна инфузия с натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор, както следва:

1. Изтеглете и след това изхвърлете 20 ml от инжекционния разтвор на натриев хлорид 0,9% от инфузионния сак, което е равно на обема на Tremfya, който трябва да се добави.
2. Изтеглете 20 ml Tremfya от флакона и ги добавете в инфузионния сак с натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор за получаване на крайна концентрация 0,8 mg/ml. Внимателно смесете разредения разтвор. Изхвърлете флакона с останалия разтвор.
3. Визуално проверете разредения разтвор за наличие на частици и промяна на цвета преди инфузия. Вливайте разредения разтвор в продължение на най-малко един час.
4. Използвайте само инфузионен комплект с вграден стерил, апиrogenен филтър с ниско свързване на протеините (размер на порите 0,2 микрометра).
5. Не вливайте Tremfya едновременно в една и съща интравенозна линия с други лекарствени продукти.
6. Изхвърляйте неизползвания лекарствен продукт в съответствие с местните изисквания.