

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml otopine.

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml otopine.

Guselkumab je potpuno humano imunoglobulinsko G1 lambda (IgG1 λ) monoklonsko protutijelo, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina je bistra i bezbojna do svjetložuta te ima ciljni pH 5,8 i osmolarnost od približno 367,5 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

Tremfya je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Psorijatični artritis

Tremfya je samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodnu terapiju antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD) ili nisu podnosili tu terapiju.

Ulcerozni kolitis

Tremfya je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju, ili nisu podnosili te terapije.

Crohnova bolest

Tremfya je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju, ili nisu podnosili te terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza

Preporučena doza je 100 mg supkutanom injekcijom u 0. i 4. tjednu, nakon čega se primjenjuje doza održavanja svakih 8 tjedana.

U bolesnika koji ne ostvare odgovor nakon 16 tjedana liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Psorijatični artritis

Preporučena doza je 100 mg supkutanom injekcijom u 0. i 4. tjednu, nakon čega se primjenjuje doza održavanja svakih 8 tjedana. U bolesnika koji su prema kliničkoj ocjeni izloženi visokom riziku od oštećenja zglobova može se razmotriti doza od 100 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji ne ostvare odgovor nakon 24 tjedna liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Ulcerozni kolitis

Preporučena uvodna doza je 200 mg intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu. *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju.*

Po završetku uvodnog režima liječenja preporučena doza održavanja počevši od 16. tjedna iznosi 100 mg supkutanom injekcijom svakih 8 tjedana. Alternativno se, u bolesnika koji prema kliničkoj prosudbi ne ostvare odgovarajuću terapijsku korist uz uvodno liječenje, može razmotriti primjena doze održavanja od 200 mg supkutanom injekcijom, počevši od 12. tjedna i zatim svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). *Za dozu od 200 mg vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg otopinu za injekciju.*

Tijekom liječenja guselkumabom mogu se nastaviti primjenjivati imunomodulatori i/ili kortikosteroidi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje guselkumabom primjena kortikosteroida može se smanjiti ili prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

U bolesnika kod kojih nema dokaza za terapijsku korist nakon 24 tjedna liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Crohnova bolest

Preporučuje se bilo koji od sljedeća dva uvodna režima liječenja:

- 200 mg intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu. *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju.*
- ili
- 400 mg supkutanom injekcijom (primijenjeno u obliku dvije uzastopne injekcije od 200 mg) u 0., 4. i 8. tjednu. *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg otopinu za injekciju.*

Po završetku uvodnog režima liječenja preporučena doza održavanja počevši od 16. tjedna iznosi 100 mg supkutanom injekcijom svakih 8 tjedana. Alternativno se, u bolesnika koji prema kliničkoj prosudbi ne ostvare odgovarajuću terapijsku korist uz uvodno liječenje, može razmotriti primjena doze održavanja od 200 mg supkutanom injekcijom, počevši od 12. tjedna i zatim svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). *Za dozu od 200 mg vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg otopinu za injekciju.*

Tijekom liječenja guselkumabom mogu se nastaviti primjenjivati imunomodulatori i/ili kortikosteroidi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje guselkumabom primjena kortikosteroida može se smanjiti ili prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

U bolesnika kod kojih nema dokaza za terapijsku korist nakon 24 tjedna liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je primijeniti što je prije moguće. Primjenu zatim treba nastaviti prema redovnom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Postoje ograničene informacije o primjeni u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina i vrlo ograničene informacije o primjeni u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Tremfya se nije ispitivala u tim populacijama bolesnika. U načelu se ne očekuje da će navedena stanja u značajnoj mjeri utjecati na farmakokinetiku monoklonskih protutijela pa se smatra da nije potrebno prilagođavati dozu. Za dodatne informacije o eliminaciji guselkumaba vidjeti dio 5.2.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tremfya u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo supkutana primjena. Moguća mjesta za injiciranje uključuju abdomen, bedro i stražnji dio nadlaktice. Tremfya se ne smije injicirati u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda, zadebljana ili ljuskava. Ako je moguće, treba izbjegavati injiciranje u područja na koži zahvaćena psorijazom.

Nakon propisne obuke o tehnici supkutanog injiciranja, bolesnici mogu sami injicirati lijek Tremfya ako liječnik utvrdi da je to prikladno. Međutim, liječnik treba osigurati odgovarajuće medicinsko praćenje bolesnika. Bolesnike treba uputiti da injiciraju punu dozu otopine u skladu s „Uputama za uporabu“ koje dolaze u pakiranju lijeka.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Ozbiljna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički važne aktivne infekcije (npr. aktivna tuberkuloza, vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Guselkumab može povećati rizik od infekcija. Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s bilo kakvom klinički važnom aktivnom infekcijom sve dok se ona ne povuče ili ne liječi na odgovarajući način.

Bolesnike koji se liječe guselkumabom treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi klinički važne kronične ili akutne infekcije. Ako se kod bolesnika razvije klinički važna ili ozbiljna infekcija ili ako on ne odgovara na standardnu terapiju, treba ga pažljivo nadzirati, a

liječenje je potrebno prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Testiranje na tuberkulozu prije liječenja

Prije uvođenja liječenja potrebno je utvrditi imaju li bolesnici tuberkulozu. Bolesnike koji primaju guselkumab treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja. U bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su primili odgovarajuću terapiju, potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije uvođenja liječenja.

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). Neke ozbiljne reakcije preosjetljivosti nastupile su više dana nakon liječenja guselkumabom, uključujući slučajeve praćene urtikarijom i dispnejom. Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, treba odmah prekinuti primjenu guselkumaba i uvesti odgovarajuću terapiju.

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

U kliničkim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa, opažena je povećana incidencija povišenih vrijednosti jetrenih enzima u bolesnika koji su primali guselkumab svaka 4 tjedna u usporedbi s onima koji su primali guselkumab svakih 8 tjedana i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8).

Kad se guselkumab primjenjuje svaka 4 tjedna za liječenje psorijatičnog artritisa, preporučuje se praćenje vrijednosti jetrenih enzima na početku, a nakon toga u skladu s rutinskim mjerama skrbi. U slučaju povišenih vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) te sumnje na oštećenje jetre izazvano lijekom potrebno je privremeno prekinuti liječenje dok se ta dijagnoza ne isključi.

Cijepljenje

Prije početka liječenja guselkumabom potrebno je razmotriti primjenu svih potrebnih cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe guselkumabom ne smiju istodobno primiti živa cjepiva. Nema dostupnih podataka o odgovoru na živa ili inaktivirana cjepiva.

Prije primjene živih virusnih ili živih bakterijskih cjepiva potrebno je prekinuti liječenje tijekom najmanje 12 tjedana nakon posljednje doze, a primjena se može nastaviti 2 tjedna nakon cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo za dodatne informacije i smjernice o istodobnoj primjeni imunosupresivnih lijekova nakon cijepljenja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki/napunjenoj brizgalici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije sa supstratima CYP450

U jednom ispitivanju faze I provedenom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom promjene u sistemske izloženosti (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeinu nakon jedne doze guselkumaba nisu bile klinički značajne, što ukazuje na to da interakcije između guselkumaba i supstrata različitih CYP enzima (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) nisu vjerojatne. Nije potrebno prilagođavati dozu pri istodobnoj primjeni guselkumaba i supstrata CYP450.

Istodobna imunosupresivna terapija ili fototerapija

U ispitivanjima kod psorijaze nisu se ocjenjivale sigurnost i djelotvornost guselkumaba u kombinaciji s imunosupresivima (uključujući biološke lijekove) ili fototerapijom. U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa istodobna primjena MTX-a naizgled nije utjecala na sigurnost ili djelotvornost guselkumaba.

U ispitivanjima kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti istodobna primjena imunomodulatora (npr. azatioprina [AZA]) ili kortikosteroida naizgled nije utjecala na sigurnost ili djelotvornost guselkumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 12 tjedana po završetku liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni guselkumaba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Tremfya tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se guselkumab u majčino mlijeko. Poznato je da se humana IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko prvih nekoliko dana nakon rođenja, a da se izlučivanje ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije; posljedično, rizik za dojeno dijete tijekom ovog razdoblja ne može se isključiti. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili suzdržavanju od liječenja lijekom Tremfya, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu. Vidjeti dio 5.3 za informacije o izlučivanju guselkumaba u mlijeko životinja (ženki makaki majmuna).

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak guselkumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tremfya ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava lijeka bile su infekcije dišnih putova (otprilike 8% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod ulceroznog kolitisa, 11% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Crohnove bolesti i 15% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze i psorijatičnog artritisa).

Sveukupan sigurnosni profil u bolesnika liječenih lijekom Tremfya sličan je u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navodi se popis nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, kao i nuspojava prijavljenih nakon

stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije dišnih putova
	manje često	herpes simpleks infekcije
	manje često	<i>tinea</i> (gljivična infekcija kože)
	manje često	gastroenteritis
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	preosjetljivost
	rijetko	anafilaksija
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	reakcije na mjestu injiciranja
Pretrage	često	povišene vrijednosti transaminaza
	manje često	smanjenje broja neutrofila

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti transaminaza

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa nuspojave „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a i AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza, odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije i hipertransaminazemiju) bile su češće prijavljene u skupinama liječenima guselkumabom (8,6% u skupini liječenoj supkutanom dozom od 100 mg svaka 4 tjedna i 8,3% u onoj liječenoj supkutanom dozom od 100 mg svakih 8 tjedana) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (4,6%). Tijekom 1 godine nuspojave „povišene vrijednosti transaminaza“ (kako su prethodno opisani) prijavilo je 12,9% bolesnika u skupini liječenoj svaka 4 tjedna i 11,7% bolesnika u onoj liječenoj svakih 8 tjedana.

Prema nalazima laboratorijskih pretraga, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT i AST) u većini su slučajeva bila $\leq 3 \times$ iznad gornje granice normale (GGN). Povišenja vrijednosti transaminaza $> 3 \times$ i $\leq 5 \times$ GGN odnosno $> 5 \times$ GGN bila su rijetka i češće su se javljala u skupini koja je guselkumab primala svaka 4 tjedna, nego u onoj koja ga je primala svakih 8 tjedana (Tablica 2). Sličan uzorak učestalosti prema težini i liječenoj skupini bio je zabilježen do kraja 2-godišnjeg kliničkog ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa.

Tablica 2: Učestalost povišenih vrijednosti transaminaza nakon početka liječenja u dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa

	Tijekom 24 tjedna ^a			Tijekom 1 godine ^b	
	Placebo N=370	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana N=373 ^c	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna N=371 ^c	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana N=373 ^c	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna N=371 ^c
ALT					
$> 1 \times$ i $\leq 3 \times$ GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%

> 3 i ≤ 5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
> 1 i ≤ 3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 i ≤ 5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a placebo kontrolirano razdoblje.

^b nisu uključeni bolesnici koji su na početku ispitivanja bili randomizirani za primanje placeba, a prešli su na liječenje guselkumabom.

^c broj bolesnika s najmanje jednom procjenom specifičnih laboratorijskih pretraga tijekom vremenskog razdoblja, nakon početka liječenja.

U kliničkim je ispitivanjima psorijaze učestalost povišenja vrijednosti transaminaza (ALT i AST), tijekom godinu dana liječenja guselkumabom svakih 8 tjedana, bila slična onoj opaženoj kod primjene guselkumaba svakih 8 tjedana u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa. Tijekom 5 godina liječenja, incidencija povišenja vrijednosti transaminaza nije se povećala s brojem godina liječenja guselkumabom. U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila ≤ 3 x GGN.

U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila prolazna i nisu dovela do prekida liječenja.

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom placebo kontroliranog razdoblja uvodnog liječenja (0. - 12. tjedan) štetni događaji obuhvaćeni pojmom „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza i povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije) češće su prijavljeni u skupinama liječenima guselkumabom (1,7% bolesnika) nego u skupini koja je primala placebo (0,6% bolesnika). Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom razdoblja prijavljivanja od približno godinu dana štetni događaji obuhvaćeni pojmom „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza, poremećaj jetrene funkcije i povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije) prijavljeni su u 3,4% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 4,1% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s 2,4% bolesnika koji su primali placebo.

Prema nalazima laboratorijskih pretraga iz objedinjenih kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, učestalost povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a bila je manja od one opažene u kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa. Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom placebo kontroliranog razdoblja (do 12. tjedna) u bolesnika koji su primali guselkumab prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a (< 1% bolesnika) i AST-a (< 1% bolesnika) ≥ 3 x GGN. Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom razdoblja prijavljivanja od približno godinu dana povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ≥ 3 x GGN prijavljena su u 2,7% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 2,6% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s 1,9% bolesnika koji su primali placebo. U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila prolazna i nisu dovela do prekida liječenja.

Smanjenje broja neutrofila

U placebo kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa nuspojava „smanjenje broja neutrofila“ bila je češće prijavljena u skupini liječenoj guselkumabom (0,9%) nego u onoj koja je primala placebo (0%). Tijekom 1 godine nuspojava „smanjenje broja neutrofila“ prijavljena je u 0,9% bolesnika liječenih guselkumabom. Smanjenje broja neutrofila u krvi

u većini je slučajeva bilo blago i prolazno te nije bilo praćeno infekcijom niti je dovelo do prekida liječenja.

Gastroenteritis

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijaze, gastroenteritis se češće javljao u skupini liječenoj guselkumabom (1,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,7%). Kroz 264 tjedna, 5,8% od ukupnog broja bolesnika liječenih guselkumabom prijavilo je gastroenteritis. Gastroenteritis kao nuspojava nije bio ozbiljan i nije doveo do prekida liječenja guselkumabom tijekom 264 tjedna. Stope gastroenteritisa opažene u placebom kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa bile su slične onima zabilježenima u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze.

Reakcije na mjestu injiciranja

U dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijaze reakcije na mjestu injiciranja su se tijekom 48 tjedana javile kod 0,7% injekcija guselkumaba i 0,3% injekcija placeba. Kroz 264 tjedna, 0,4% injekcija guselkumaba je bilo povezano s reakcijama na mjestu injiciranja. Reakcije na mjestu injiciranja uglavnom su bili blage do umjerene težine; nijedna nije bila ozbiljna, a jedna je dovela do prekida liječenja guselkumabom.

U dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa broj bolesnika koji su tijekom 24 tjedna prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja bio je malen i nešto veći u skupinama liječenima guselkumabom nego u onoj koja je primala placebo: 5 (1,3%) bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom svakih 8 tjedana, 4 (1,1%) bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom svaka 4 tjedna te 1 (0,3%) bolesnik u skupini koja je primala placebo. Jedan je bolesnik tijekom placebom kontroliranih razdoblja kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa prekinuo liječenje guselkumabom zbog reakcije na mjestu injiciranja. Udio bolesnika koji su prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja tijekom 1 godine iznosio je 1,6% u skupini koja je primala guselkumab svakih 8 tjedana, odnosno 2,4% u skupini liječenoj svaka 4 tjedna. Sveukupno je stopa injekcija praćenih reakcijama na mjestu injiciranja opažena u placebom kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa bila slična stopama zabilježenima u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze.

U kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitivala terapija održavanja do 44. tjedna kod ulceroznog kolitisa, udio bolesnika koji su prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 7,9% (2,5% injekcija) u skupini liječenoj guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna (u kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitivala terapija održavanja kod ulceroznog kolitisa doza guselkumaba od 200 mg primjenjivala se u obliku dvije injekcije od 100 mg), dok u skupini koja je primjenjivala guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana nisu prijavljene reakcije na mjestu injiciranja. Većina reakcija na mjestu injiciranja bila je blage težine i nijedna nije bila ozbiljna.

U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III kod Crohnove bolesti udio bolesnika koji su tijekom 48 tjedana prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 4,1% (0,8% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 1,4% (0,6% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana. Sveukupno su reakcije na mjestu injiciranja bile blage; nijedna nije bila ozbiljna.

U kliničkom ispitivanju faze III kod Crohnove bolesti udio bolesnika koji su tijekom 48 tjedana prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 7% (1,3% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 4,3% (0,7% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana. Većina reakcija na mjestu injiciranja bila je blage težine; nijedna nije bila ozbiljna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba ocjenjivala se osjetljivim imunotestom otpornim na lijek.

Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze II i faze III kod psorijaze i psorijatičnog artritisa, protutijela na lijek su se razvila u 5% (n=145) bolesnika liječenih guselkumabom tijekom najviše 52 tjedna liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 8% (n=12) (što čini 0,4% svih bolesnika liječenih guselkumabom) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze III u bolesnika s psorijazom, približno 15% bolesnika liječenih guselkumabom je razvilo protutijela na lijek u razdoblju do 264. tjedna liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 5% (što čini 0,76% svih bolesnika liječenih guselkumabom) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze II i faze III kod ulceroznog kolitisa, protutijela na lijek su se razvila u približno 12% (n=58) bolesnika liječenih guselkumabom tijekom najviše 56 tjedana liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 16% (n=9), što čini 2% svih bolesnika liječenih guselkumabom, imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prema analizama objedinjenih podataka do 48. tjedna u ispitivanju faze II i faze III kod Crohnove bolesti, protutijela na lijek su se razvila u približno 5% (n=30) bolesnika koji su primali guselkumab u intravenskim dozama za uvodno liječenje, a zatim u supkutanim dozama za terapiju održavanja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 7% (n=2), što čini 0,3% bolesnika liječenih guselkumabom, imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Prema analizi podataka do 48. tjedna u ispitivanju faze III kod Crohnove bolesti, protutijela na lijek su se razvila u približno 9% (n=24) bolesnika koji su primali guselkumab u supkutanim dozama za uvodno liječenje, a potom i za terapiju održavanja. Među tim je bolesnicima njih 13% (n=3), što čini 1% bolesnika liječenih guselkumabom, imalo protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim se ispitivanjima guselkumab primjenjivao u jednokratnim intravenskim dozama do 1200 mg te supkutanim dozama do 400 mg bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja bolesnik se mora nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojave te se odmah mora primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC16.

Mehanizam djelovanja

Guselkumab je humano IgG1 λ monoklonsko protutijelo koje se selektivno vezuje za protein interleukin 23 (IL-23) s velikom specifičnošću i afinitetom putem veznog mjesta antigena. IL-23 je citokin koji sudjeluje u upalnim i imunosnim odgovorima. Blokiranjem vezivanja IL-23 za njegov receptor, guselkumab inhibira o interleukinu-23 ovisnu staničnu signalizaciju i oslobađanje proupalnih citokina.

Razine IL-23 povišene su u koži bolesnika s plak psorijazom. U bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću razine IL-23 povišene su u tkivu kolona. Pokazalo se da u *in vitro* modelima guselkumab inhibira biološku aktivnost IL-23 blokiranjem njegove interakcije s receptorom za IL-23 na staničnoj površini, čime ometa signalizaciju, aktivaciju te citokinske kaskade posredovane IL-23. Guselkumab svoje kliničke učinke kod plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti ostvaruje blokadom signalnog puta citokina IL-23.

Pokazalo se da su mijeloidne stanice koje ekspimiraju Fc-gama receptor 1 (CD64) dominantan izvor IL-23 u upaljenom tkivu kod psorijaze, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Guselkumab *in vitro* blokira IL-23 i vezuje se za CD64. Ovi rezultati ukazuju na to da guselkumab može neutralizirati IL-23 na staničnom izvoru upale.

Farmakodinamički učinci

U jednom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom smanjilo ekspresiju gena za signalizaciju putem IL-23/Th17 i profile genske ekspresije povezane s psorijazom, što su pokazale analize mRNK iz biopsijskih uzoraka kožnih lezija bolesnika s plak psorijazom uzetih u 12. tjednu u odnosu na one uzete na početku ispitivanja. U istom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom dovelo do poboljšanja histoloških mjerila psorijaze u 12. tjednu, uključujući smanjenje debljine epiderme i gustoće T-stanica. Osim toga, u ispitivanjima faze II i faze III kod plak psorijaze primijećene su i smanjene serumske vrijednosti IL-17A, IL-17F i IL-22 u bolesnika liječenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ti su rezultati u skladu s kliničkom korišću primijećenom kod liječenja plak psorijaze guselkumabom.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom iz ispitivanja faze III serumske razine proteina akutne faze: C-reaktivnog proteina, serumskog amiloida A, IL-6 i izvršnih citokina Th17 stanica IL-17A, IL-17F i IL-22 bile su povišene na početku ispitivanja. Guselkumab je snizio razine tih proteina unutar 4 tjedna nakon početka liječenja. Do 24. tjedna guselkumab je dodatno snizio razine tih proteina u odnosu na početnu vrijednost, ali i u odnosu na placebo.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenje guselkumabom dovelo je do smanjenja razine upalnih biljega, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalni kalprotektin, tijekom 12 tjedana uvodnog liječenja, a ta su se smanjenja održala tijekom godine dana terapije održavanja. Serumske vrijednosti proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ smanjile su se već u 4. tjednu i nastavile su se smanjivati tijekom 12 tjedana uvodnog liječenja. Guselkumab je također smanjio razine RNA proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ u biopsijskom uzorku sluznice kolona u 12. tjednu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plak psorijaza

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, aktivnim lijekom kontrolirana ispitivanja faze III provedena u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju.

VOYAGE 1 i VOYAGE 2

U dvama su se ispitivanjima (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) ocjenjivale djelotvornost i sigurnost guselkumaba u odnosu na placebo i adalimumab u 1829 odraslih bolesnika. Bolesnici randomizirani za liječenje guselkumabom (N=825) primili su 100 mg u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana do 48. tjedna (VOYAGE 1) odnosno 20. tjedna (VOYAGE 2). Bolesnici randomizirani za liječenje adalimumabom (N=582) primili su 80 mg u 0. tjednu i 40 mg u 1. tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan do 48. tjedna (VOYAGE 1) odnosno 23. tjedna (VOYAGE 2). U oba su ispitivanja bolesnici randomizirani za primanje placeba (N=422) primili 100 mg guselkumaba u 16. i 20. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana nakon toga. Svi bolesnici, uključujući one randomizirane za primanje adalimumaba u 0. tjednu ispitivanja VOYAGE 1, počeli su u 52. tjednu primati guselkumab svakih 8. tjedana u otvorenom ispitivanju. Bolesnici randomizirani za primanje guselkumaba u 0. tjednu ispitivanja VOYAGE 2 koji su u 28. tjednu ostvarili odgovor PASI 90 prema indeksu težine i proširenosti psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) bili su ponovno randomizirani za nastavak

liječenja guselkumabom svakih 8 tjedana (terapija održavanja) ili za primanje placeba (povlačenje terapije). U bolesnika u kojih je prekinuta primjena guselkumaba, ponovno je započeta primjena guselkumaba (primili su dozu kod ponovnog započinjanja liječenja, 4 tjedna nakon toga, a zatim svakih 8 tjedana nakon toga) nakon najmanje 50%-tnog gubitka njihovog PASI poboljšanja iz 28. tjedna. Bolesnici randomizirani za primanje adalimumaba u 0. tjednu koji nisu ostvarili odgovor PASI 90, primili su guselkumab u 28., 32. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana nakon toga. Svi bolesnici uključeni u ispitivanje VOYAGE 2 počeli su u 76. tjednu primati guselkumab svakih 8 tjedana u otvorenom ispitivanju.

Početne značajke bolesti ispitivanih populacija u ispitivanjima VOYAGE 1 i 2 bile su ujednačene, pa je medijan zahvaćene površine tijela (engl. *Body Surface Area*, BSA) iznosio 22% odnosno 24%, medijan početnog PASI rezultata bio je 19 u oba ispitivanja, medijan početnog rezultata prema indeksu kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) iznosio je 14 odnosno 14,5, tešku bolest na početku ispitivanja prema općoj ocjeni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) imalo je 25% odnosno 23% bolesnika, dok je psorijatični artritis u anamnezi imalo 19% odnosno 18% bolesnika.

Među svim bolesnicima uključenima u ispitivanja VOYAGE 1 i 2, njih 32% odnosno 29% prethodno nije primalo ni konvencionalnu sistemsku ni biološku terapiju, 54% odnosno 57% bolesnika prethodno je primalo fototerapiju, dok je 62% odnosno 64% bolesnika prethodno bilo liječeno konvencionalnom sistemskom terapijom. U oba je ispitivanja 21% bolesnika prethodno primalo biološku terapiju, uključujući 11% njih koji su primili najmanje jedan inhibitor faktora tumorske nekroze alfa (engl. *tumour necrosis factor alpha*, TNF α), dok ih je približno 10% primalo inhibitor IL-12/IL-23.

Djelotvornost guselkumaba ocjenjivala se s obzirom na ukupnu kožnu bolest, regionalnu bolest (vlasite, šake i stopala te nokti) te kvalitetu života i ishode koje su prijavljivali bolesnici. Koprimaryne mjere ishoda u ispitivanjima VOYAGE 1 i 2 bile su udio bolesnika koji su postigli IGA rezultat 0/1 (bez bolesti ili minimalna bolest) i odgovor PASI 90 u 16. tjednu u odnosu na placebo (vidjeti Tablicu 3).

Ukupna kožna bolest

Liječenje guselkumabom dovelo je do značajnog poboljšanja mjerila aktivnosti bolesti u odnosu na placebo i adalimumab u 16. tjednu te u odnosu na adalimumab u 24. i 48. tjednu. Ključni rezultati za djelotvornost kod primarnih i glavnih sekundarnih mjera ishoda navedeni su u Tablici 3 u nastavku.

Tablica 3: Sažetak rezultata za kliničke odgovore u ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2

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

48. tjedan						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a $p < 0,001$ za usporedbu guselkumaba i placeba.

^b $p < 0,001$ za usporedbu guselkumaba i adalimumaba kod glavnih sekundarnih mjera ishoda.

^c $p < 0,001$ za usporedbe guselkumaba i placeba kod koprimarynih mjera ishoda.

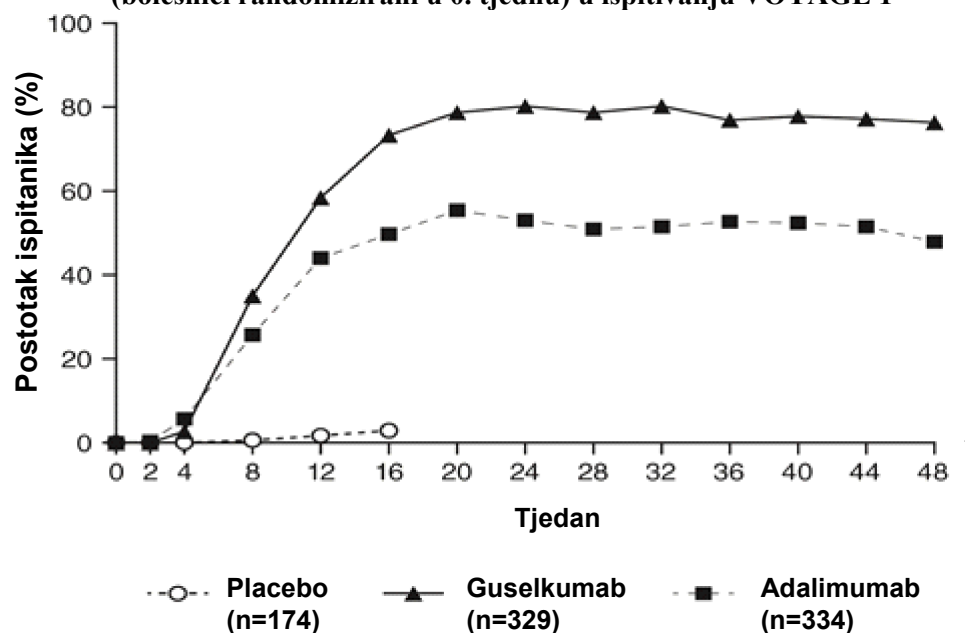
^d Nisu provedene usporedbe guselkumaba i adalimumaba.

^e $p < 0,001$ za usporedbu guselkumaba i adalimumaba.

Odgovor tijekom vremena

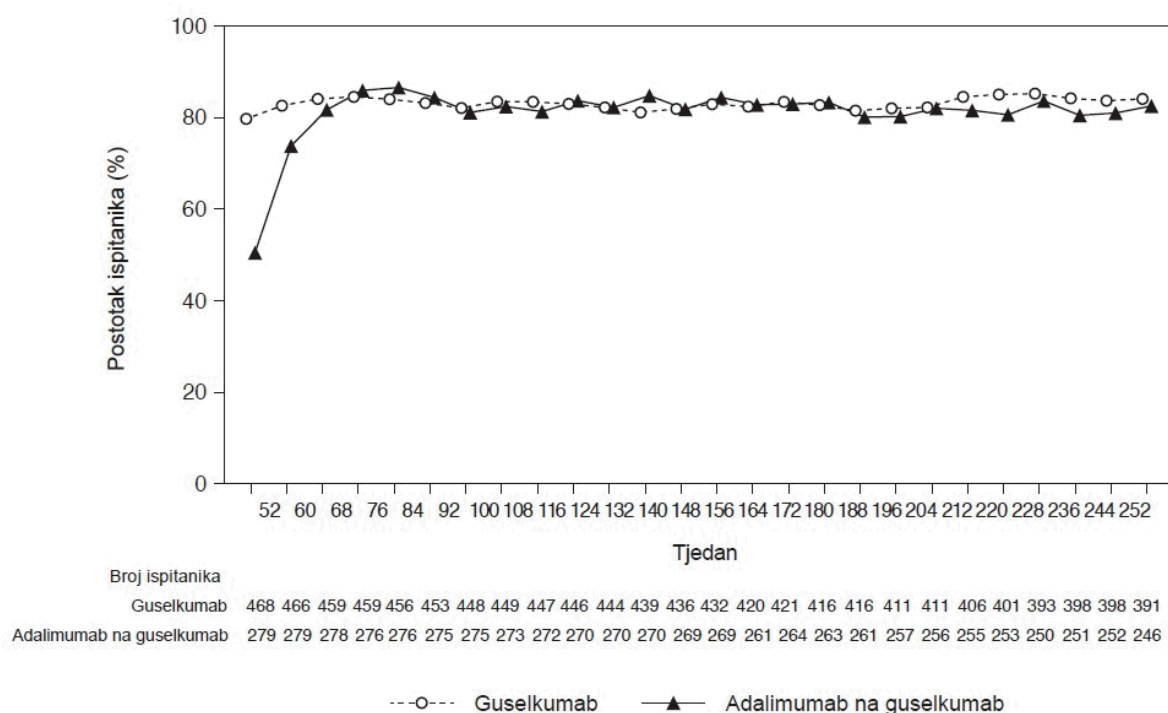
Guselkumab je pokazao brz nastup djelovanja, uz značajno veće postotno poboljšanje PASI rezultata u usporedbi s placebom već u 2. tjednu ($p < 0,001$). Postotak bolesnika koji su postigli odgovor PASI 90 bio je brojčano veći uz guselkumab nego uz adalimumab počevši od 8. tjedna, a razlika je bila najveća oko 20. tjedna (VOYAGE 1 i 2) i održala se do 48. tjedna (VOYAGE 1) (vidjeti sliku 1).

Slika 1: Postotak bolesnika koji su postigli odgovor PASI 90 do 48. tjedna po posjetu (bolesnici randomizirani u 0. tjednu) u ispitivanju VOYAGE 1



Kod bolesnika koji su kontinuirano primali guselkumab u ispitivanju VOYAGE 1, stopa PASI 90 odgovora održana je od 52. do 252. tjedna. Kod bolesnika randomiziranih za primanje adalimumaba u 0. tjednu, koji su prešli na guselkumab u 52. tjednu, stopa PASI 90 odgovora se povećala od 52. do 76. tjedna i održana je do 252. tjedna (vidjeti sliku 2).

Slika 2: Postotak bolesnika koji su postigli odgovor PASI 90 po posjetu u otvorenom dijelu ispitivanja VOYAGE 1



Djelotvornost i sigurnost guselkumaba dokazana je neovisno o dobi, spolu, rasi, tjelesnoj težini, lokaciji lezija, početnoj težini bolesti prema PASI rezultatu, istodobnom psorijatičnom artritisu i prethodnom liječenju biološkom terapijom. Guselkumab je bio djelotvoran u bolesnika koji prethodno nisu primali konvencionalnu sistemsku terapiju, onih koji prethodno nisu primali biološku terapiju i bolesnika prethodno izloženih biološkim lijekovima.

U 48. tjednu ispitivanja VOYAGE 2 odgovor PASI 90 postiglo je 88,6% bolesnika koji su primali guselkumab kao terapiju održavanja, u usporedbi s 36,8% onih kojima je terapija povučena u 28. tjednu ($p < 0,001$). Gubitak odgovora PASI 90 zabilježen je već 4 tjedna nakon povlačenja terapije guselkumabom, a medijan vremena do gubitka odgovora PASI 90 iznosio je približno 15 tjedana. U bolesnika kod kojih je primjena guselkumaba prekinuta pa nakon toga ponovno započeta, prema ocjeni 20 tjedana nakon ponovnog početka liječenja, 80% bolesnika ponovno je postiglo PASI 90 odgovor.

U ispitivanju VOYAGE 2, od 112 bolesnika randomiziranih za primanje adalimumaba koji nisu uspjeli postići odgovor PASI 90 u 28. tjednu, njih 66% postiglo je odgovor PASI 90 nakon 20 tjedana liječenja guselkumabom, a njih 76% postiglo je odgovor PASI 90 nakon 44 tjedana liječenja guselkumabom. Dodatno, među 95 bolesnika randomiziranih za primanje guselkumaba koji nisu uspjeli postići odgovor PASI 90 u 28. tjednu, 36% je postiglo PASI 90 odgovor uz dodatnih 20 tjedana nastavka liječenja guselkumabom, a 41% je postiglo PASI 90 odgovor uz dodatna 44 tjedana nastavka liječenja guselkumabom. U bolesnika koji su prešli s adalimumaba na guselkumab nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni nalazi.

Regionalna bolest

U 16. tjednu ispitivanja VOYAGE 1 i 2 primijećena su značajna poboljšanja psorijaze vlasišta, šaka i stopala te noktiju (što se mjerilo općom ispitivačevom ocjenom vlasišta [engl. *Scalp-specific Investigator Global Assessment*, ss-IGA], općom liječnikovom ocjenom šaka i/ili stopala [engl. *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*, hf-PGA], općom liječnikovom ocjenom noktiju na prstima ruku [engl. *Fingernail Physician's Global Assessment*, f-PGA] odnosno indeksom težine psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI].) u bolesnika liječenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo ($p < 0,001$, Tablica 4). Guselkumab se pokazao superiornim adalimumabu kod psorijaze vlasišta te šaka i stopala u 24. tjednu (VOYAGE 1 i 2) i 48. tjednu

(VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, osim za psorijazu šaka i stopala u 24. tjednu [VOYAGE 2] i 48. tjednu [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tablica 4: Sažetak rezultata za odgovore regionalne bolesti u ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2

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

^a Uključuje samo bolesnike koji su na početku ispitivanja imali ss-IGA, f-PGA ili hf-PGA rezultat ≥ 2 ili NAPSI rezultat > 0 .

^b Uključuje samo bolesnike koji su ostvarili poboljšanje početnog ss-IGA i/ili hf-PGA rezultata za ≥ 2 stupnja.

^c $p < 0,001$ za usporedbu guselkumaba i placeba kod glavne sekundarne mjere ishoda.

^d Nisu provedene usporedbe guselkumaba i adalimumaba.

^e $p < 0,001$ za usporedbu guselkumaba i placeba.

Kvaliteta života vezana uz zdravlje / Ishodi koje prijavljuju bolesnici

U oba su ispitivanja (VOYAGE 1 i 2) u 16. tjednu opažena značajno veća poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje, mjerene indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (DLQI), te simptoma (svrbež, bol, žarenje, peckanje i zatezanje kože) i znakova psorijaze (suhoća, pucanje, ljuskanje, ljuštenje ili perutanje, crvenilo i krvarenje kože) koje su prijavili bolesnici, mjerenih temeljem unosa u dnevnik simptoma i znakova psorijaze (engl. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*, PSSD) u bolesnika liječenih guselkumabom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (Tablica 5). Znakovi poboljšanja ishoda koje prijavljuju bolesnici održali su se do 24. tjedna (VOYAGE 1 i 2) i 48. tjedna (VOYAGE 1). U bolesnika koji su kontinuirano primali guselkumab u ispitivanju VOYAGE 1, ova poboljšanja održana su u otvorenom dijelu ispitivanja do 252. tjedna (Tablica 6).

Tablica 5: Sažetak rezultata za ishode koje su prijavili bolesnici u 16. tjednu u ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	placebo	VOYAGE 1		placebo	VOYAGE 2	
		guselkumab	adalimumab		guselkumab	adalimumab
DLQI , bolesnici s početnim rezultatom	170	322	328	248	495	247
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (standardno odstupanje)						
16. tjedan	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD rezultat za simptome , bolesnici s početnim rezultatom > 0	129	248	273	198	410	200
Rezultat za simptome = 0, n (%)						
16. tjedan	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD rezultat za znakove , bolesnici s početnim rezultatom > 0	129	248	274	198	411	201

Rezultat za znakove = 0, n (%)						
16. tjedan	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 za usporedbu guselkumaba i placeba.

^b Nisu provedene usporedbe guselkumaba i adalimumaba.

^c p < 0,001 za usporedbu guselkumaba i placeba kod glavnih sekundarnih mjera ishoda.

Tablica 6: Sažetak rezultata za ishode koje su prijavili bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja VOYAGE 1

	Guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. tjedan	156. tjedan	252. tjedan	76. tjedan	156. tjedan	252. tjedan
DLQI rezultat > 1 na početku liječenja, n	445	420	374	264	255	235
Bolesnici s DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD rezultat za simptome, bolesnici s početnim rezultatom > 0	347	327	297	227	218	200
Rezultat za simptome = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD rezultat za znakove, bolesnici s početnim rezultatom > 0	347	327	297	228	219	201
Rezultat za znakove = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

U ispitivanju VOYAGE 2, bolesnici liječeni guselkumabom ostvarili su, u usporedbi s placebom, značajno veće poboljšanje rezultata za kvalitetu života vezanu uz zdravlje, tjeskobu i depresiju te mjerila ograničenja pri radu od početka ispitivanja do 16. tjedna, što se mjerilo kratkim upitnikom o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (engl. *36-item Short Form*, SF-36), bolničkom ljestvicom za ocjenu tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) odnosno upitnikom o ograničenjima pri radu (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ). Poboljšanja SF-36, HADS i WLQ rezultata održala su se do 48. tjedna i u otvorenom dijelu ispitivanja do 252. tjedna među bolesnicima randomiziranim za primanje terapije održavanja u 28. tjednu.

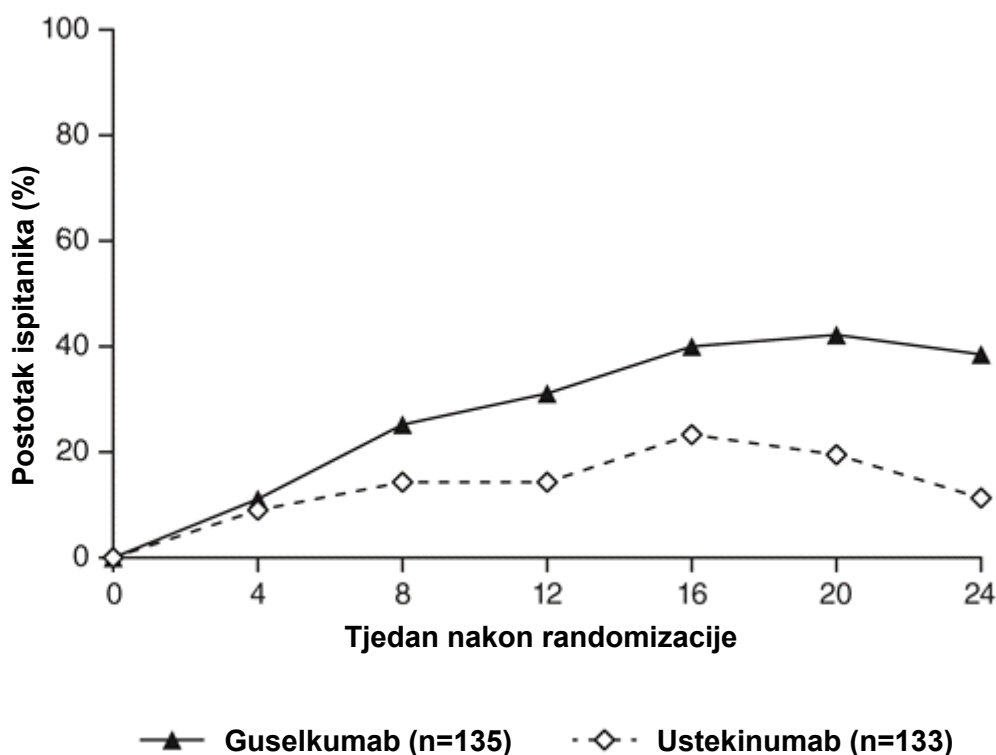
NAVIGATE

U ispitivanju NAVIGATE ocjenjivala se djelotvornost guselkumaba u bolesnika s nedovoljno dobrim odgovorom na ustekinumab u 16. tjednu (tj. bolesnika koji nisu ostvarili odgovor ‘bez bolesti’ ili ‘minimalna bolest’, definiran IGA rezultatom ≥ 2). Svi su bolesnici (N=871) otvoreno primili ustekinumab (45 mg $\leq$ 100 kg i 90 mg $>$ 100 kg) u 0. i 4. tjednu. U 16. tjednu, 268 bolesnika s IGA rezultatom ≥ 2 bilo je randomizirano za nastavak liječenja ustekinumabom (N=133) svakih 12 tjedana ili za početak liječenja guselkumabom (N=135), s primjenom u 16. i 20. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana nakon toga. Početne značajke randomiziranih bolesnika bile su slične onima opaženima u ispitivanjima VOYAGE 1 i 2.

Nakon randomizacije, primarna mjera ishoda bio je broj posjeta nakon randomizacije između 12. i 24. tjedna pri kojima su bolesnici postigli IGA rezultat 0/1 i poboljšanje od ≥ 2 stupnja. Bolesnike se ocjenjivalo svaka četiri tjedna, tijekom ukupno četiri posjeta. Među bolesnicima koji pri randomizaciji nisu imali dovoljno dobar odgovor na ustekinumab, značajno veće poboljšanje u djelotvornosti primijećeno je u bolesnika koji su prešli na guselkumab nego u onih koji su nastavili liječenje ustekinumabom. Između 12. i 24. tjedna nakon randomizacije bolesnici liječeni guselkumabom postizali su IGA rezultat 0/1 uz poboljšanje za ≥ 2 stupnja dvostruko češće nego bolesnici liječeni ustekinumabom (srednja vrijednost: 1,5 naspram 0,7 posjeta; p < 0,001). Osim toga,

u 12. tjednu nakon randomizacije veći je udio bolesnika liječenih guselkumabom nego onih koji su primali ustekinumab postigao IGA rezultat 0/1 i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (31,1% naspram 14,3%; $p = 0,001$) te odgovor PASI 90 (48% naspram 23%, $p < 0,001$). Razlike u stopama odgovora između bolesnika liječenih guselkumabom i onih koji su primali ustekinumab bile su primjetne već 4 tjedna nakon randomizacije (11,1% odnosno 9,0%), a najveće su bile 24 tjedna nakon randomizacije (vidjeti Sliku 3). U bolesnika koji su prešli s ustekinumaba na guselkumab nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni nalazi.

Slika 3: Postotak bolesnika koji su postigli IGA rezultat 0 ('bez bolesti') ili 1 ('minimalna bolest') te poboljšanje IGA rezultata za najmanje 2 stupnja od 0. tjedna do 24. tjedna po posjetu nakon randomizacije u ispitivanju NAVIGATE



ECLIPSE

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba u usporedbi sa sekukinumabom također su ispitivane u dvostruko slijepom ispitivanju. Bolesnici su randomizirani za primanje guselkumaba (N=534; 100 mg u 0. i 4. tjednu te zatim svakih 8 tjedana nakon toga) ili sekukinumaba (N=514; 300 mg u 0., 1., 2., 3., i 4. tjednu i nakon toga svaka 4 tjedna). Posljednja doza primijenjena je u 44. tjednu u obje skupine liječenih bolesnika.

Značajke bolesti s početka ispitivanja odgovarale su populaciji s umjerenom do teškom plak psorijazom s medijanom BSA od 20%, medijanom PASI rezultata od 18 i IGA rezultatom teška bolest za 24% bolesnika.

Guselkumab je bio superioran naspram sekukinumaba mjereno primarnom mjerom ishoda PASI 90 odgovora u 48. tjednu (84,5% naspram 70,0%, $p < 0.001$). Usporedne stope PASI odgovora prikazane su u tablici 7.

Tablica 7: Stope PASI odgovora u ispitivanju ECLIPSE

	Broj bolesnika (%)	
	guselkumab (N=534)	sekukinumab (N=514)
Primarna mjera ishoda		
PASI 90 odgovor u 48. tjednu	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)

Glavne sekundarne mjere ishoda		
<u>PASI 75 odgovor u 12. tjednu i 48. tjednu</u>	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
<u>PASI 75 odgovor u 12. tjednu</u>	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
<u>PASI 90 odgovor u 12. tjednu</u>	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
<u>PASI 100 odgovor u 48. tjednu</u>	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

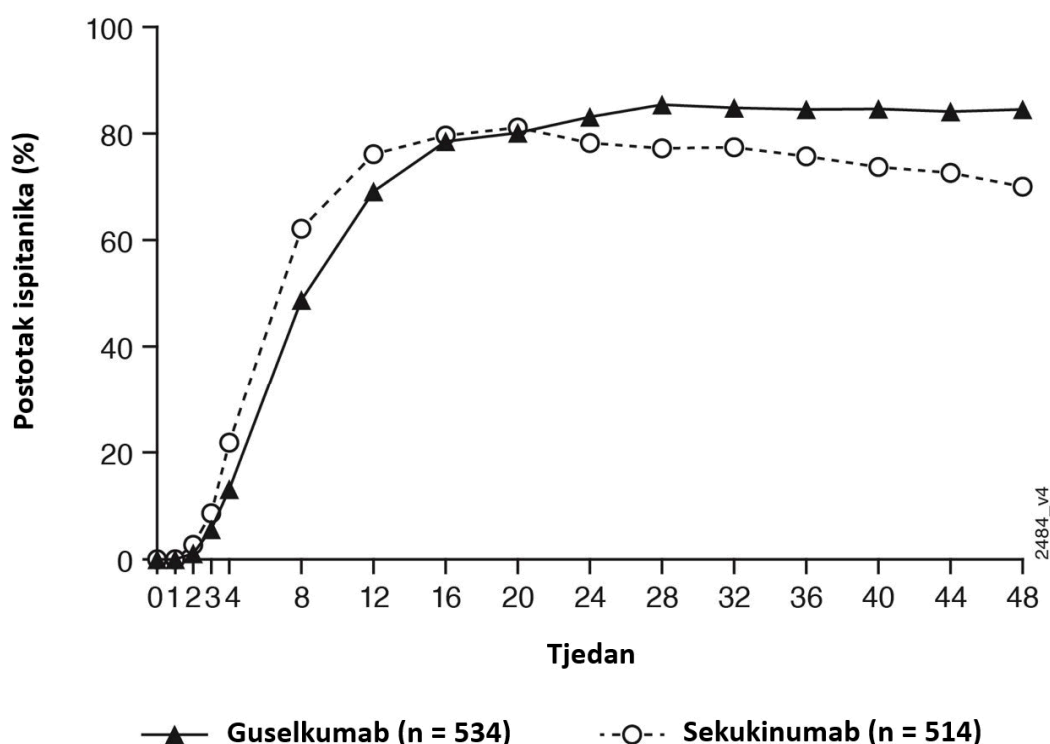
^a $p < 0,001$ za superiornost

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

^c službeno statističko testiranje nije provedeno

Stope PASI 90 odgovora guselkumaba i sekukinumaba do 48. tjedna prikazane su na slici 4.

Slika 4: Postotak bolesnika koji su postigli PASI 90 odgovor do 48. tjedna prikazano po posjetu (bolesnici randomizirani u 0. tjednu) u ispitivanju ECLIPSE



Psorijatični artritis (PsA)

Pokazalo se da u odraslih bolesnika s aktivnim PsA guselkumab poboljšava znakove i simptome bolesti, tjelesnu funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje te usporava progresiju oštećenja perifernih zglobova.

DISCOVER 1 i DISCOVER 2

U dvama su se randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze III (DISCOVER 1 i DISCOVER 2) ocjenjivale djelotvornost i sigurnost guselkumaba u odnosu na placebo u odraslih bolesnika s aktivnim PsA (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zglobova te razina C-reaktivnog proteina (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl u ispitivanju DISCOVER 1 odnosno ≥ 5 otečenih i ≥ 5 bolnih zglobova te razina CRP-a $\geq 0,6$ mg/dl u ispitivanju DISCOVER 2) unatoč primjeni konvencionalnog sintetskog DMARD-a (engl. *conventional synthetic DMARD*, csDMARD), apremilasta ili nesteroidnog protuupalnog lijeka (NSAIL). Bolesnici u tim ispitivanjima imali su dijagnozu PsA, utvrđenu na temelju klasifikacijskih kriterija za psorijatični artritis (engl. *Classification criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), a medijan trajanja bolesti iznosio je 4 godine. U oba su ispitivanja bili uključeni bolesnici s različitim podtipovima PsA, uključujući poliartikularni artritis bez reumatoidnih čvorića (40%), spondilitis s perifernim artritismom (30%), asimetrični periferni artritis (23%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (7%) i mutilirajući artritis (1%). Na početku je ispitivanja više od

65% bolesnika imalo entezitis, a više od 42% daktilitis, dok je u više od 75% bolesnika psorijaza zahvaćala $\geq 3\%$ površine kože. U ispitivanju DISCOVER 1 ocjenjivao se 381 bolesnik, a u ispitivanju DISCOVER 2 739 bolesnika koji su primali guselkumab u dozi od 100 mg u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana odnosno guselkumab u dozi od 100 mg svaka 4 tjedna ili placebo. U 24. tjednu bolesnici iz oba ispitivanja koji su primali placebo prešli su na guselkumab u dozi od 100 mg svaka 4 tjedna. Približno 58% bolesnika u oba ispitivanja, nastavilo je primati stabilne doze MTX-a (≤ 25 mg tjedno).

Više od 90% bolesnika iz oba ispitivanja prethodno je primalo csDMARD. U ispitivanju DISCOVER 1, 31% bolesnika prethodno je primalo inhibitore TNF α . U ispitivanju DISCOVER 2 nijedan bolesnik nije prethodno primao biološku terapiju.

Znakovi i simptomi

Liječenje guselkumabom dovelo je do značajnih poboljšanja mjerila aktivnosti bolesti u 24. tjednu u usporedbi s placebom. U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bio postotak bolesnika koji su u 24. tjednu postigli poboljšanje za 20% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) (ACR 20). Ključni rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8: Klinički odgovori u ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	placebo (N=126)	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana (N=127)	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna (N=128)	placebo (N=246)	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana (N=248)	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna (N=245)
Odgovor ACR 20						
16. tjedan	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
24. tjedan	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odgovor ACR 50						
16. tjedan	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
24. tjedan	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odgovor ACR 70						
24. tjedan	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Srednja vrijednost (LS) promjeneⁱ indeksa aktivnosti bolesti (DAS 28 [CRP]) u odnosu na početnu vrijednost						
24. tjedan ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b

Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimalna aktivnost bolesti (engl. <i>Minimal Disease Activity</i>, MDA)						
24. tjedan	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Bolesnici koji su imali BSA $\geq 3\%$ i IGA rezultat ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odgovor prema IGA rezultatu^h						
24. tjedan	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odgovor PASI 90						
16. tjedan	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
24. tjedan	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (primarna mjera ishoda)

^b p < 0,001 (glavna sekundarna mjera ishoda)

^c p = 0,006 (glavna sekundarna mjera ishoda)

^d Nije statistički značajno; p=0,086 (glavna sekundarna mjera ishoda)

^e Nominalna p-vrijednost < 0,001

^f Nominalna p-vrijednost = 0,012

^g Nije službeno ispitano u hijerarhijskom testiranju, nominalna p-vrijednost < 0,001 (glavna sekundarna mjera ishoda)

^h Definirao se kao IGA rezultat 0 (bez bolesti) ili 1 (minimalna bolest) te smanjenje IGA rezultata za psorijazu za ≥ 2 stupnja u odnosu na početnu vrijednost

ⁱ LS = metoda najmanjih kvadrata

Klinički odgovor održao se do 52. tjedna, sudeći prema stopama odgovora za ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 u ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2 (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9: Klinički odgovori u ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2 nakon 52. tjedna^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% bolesnika s odgovorom	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% bolesnika s odgovorom	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%

ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% bolesnika s odgovorom	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (CRP) promjena u odnosu na početnu vrijednost				
N ^c	112	123	234	227
Srednja vrijednost (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% bolesnika s odgovorom	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Bolesnici koji su imali BSA $\geq 3\%$ i IGA rezultat ≥ 2 na početku ispitivanja				
Odgovor prema IGA rezultatu				
N ^b	75	88	170	173
% bolesnika s odgovorom	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% bolesnika s odgovorom	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Nakon 24. tjedna nije postojala skupina koja je primala placebo.

^b Bolesnici pogodni za ocjenu čiji je status odgovora bio poznat.

^c U bolesnika je opažena promjena od početka ispitivanja.

Klinički odgovor održao se do 100. tjedna, sudeći prema stopama odgovora za ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 u ispitivanju DISCOVER 2 (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Klinički odgovori u ispitivanju DISCOVER 2 nakon 100 tjedana^a

	Guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna
ACR 20		
N ^b	223	219
% bolesnika s odgovorom	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% bolesnika s odgovorom	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% bolesnika s odgovorom	39,3%	38,6%
DAS 28 (CRP) promjena u odnosu na početnu vrijednost		
N ^c	223	219
Srednja vrijednost (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% bolesnika s odgovorom	44,6%	42,7%
Bolesnici koji su imali BSA $\geq 3\%$ i IGA rezultat ≥ 2 na početku ispitivanja		
Odgovor prema IGA rezultatu		
N ^b	165	170
% bolesnika s odgovorom	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% bolesnika s odgovorom	75,0%	80,0%

^a Nakon 24. tjedna nije postojala skupina koja je primala placebo.

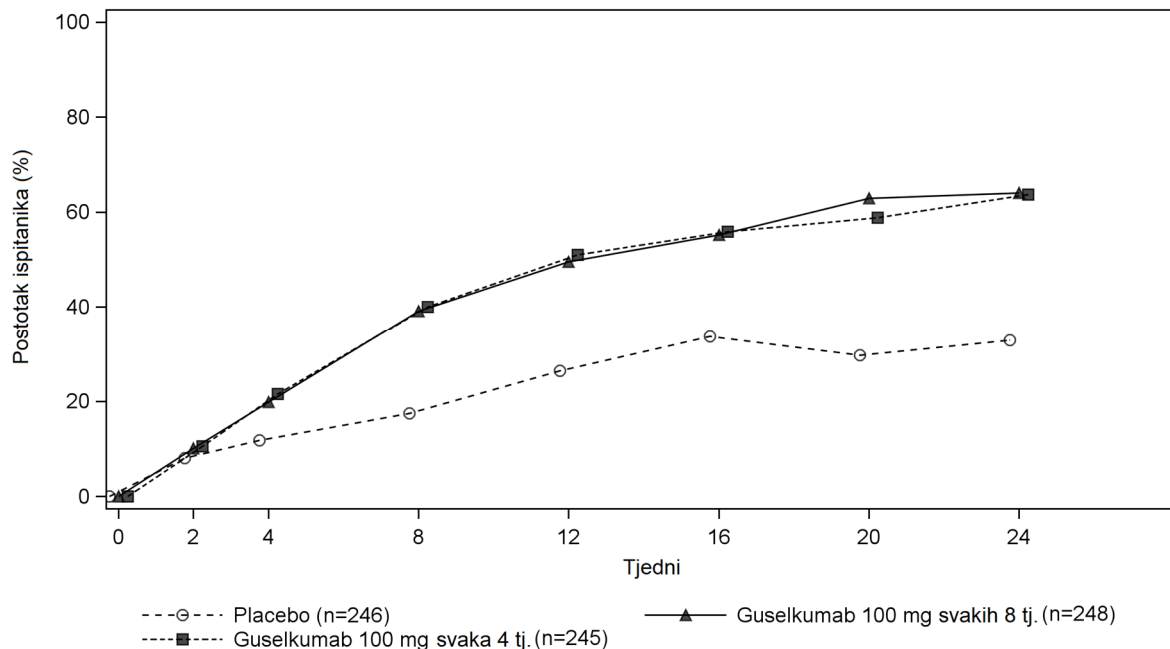
^b Bolesnici pogodni za ocjenu čiji je status odgovora bio poznat.

^c U bolesnika je opažena promjena od početka ispitivanja.

Odgovor tijekom vremena

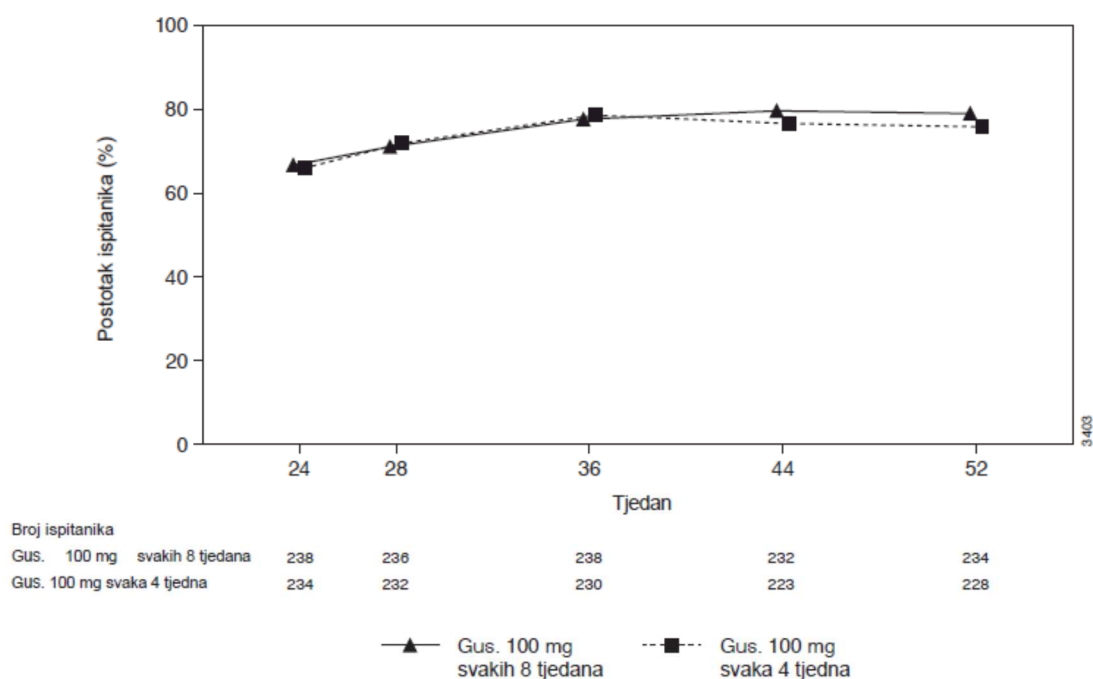
Već u 4. tjednu ispitivanja DISCOVER 2 opažena je veća stopa odgovora ACR 20 u objema skupinama liječenima guselkumabom u odnosu na onu koja je primala placebo, a ta se razlika između liječenja s vremenom nastavila povećavati sve do 24. tjedna (Slika 5).

Slika 5: Odgovor ACR 20 po posjetu do 24. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2

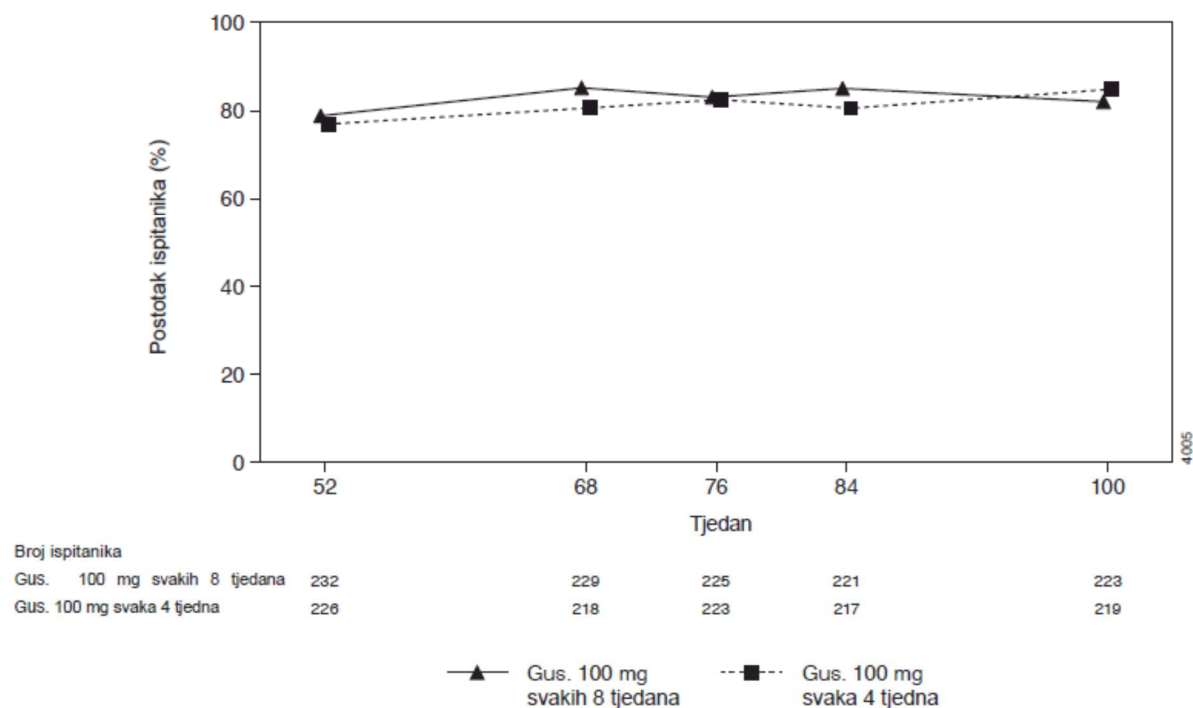


U ispitivanju DISCOVER 2 odgovor ACR 20 u bolesnika koji su kontinuirano primali guselkumab kroz 24 tjedna, održao se od 24. do 52. tjedna (vidjeti Sliku 6). U bolesnika koji su kontinuirano primali guselkumab kroz 52 tjedna, odgovor ACR 20 održao se od 52. do 100. Tjedna (vidjeti Sliku 7).

Slika 6: Odgovor ACR 20 po posjetu od 24. tjedna do 52. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2



Slika 7: Odgovor ACR 20 po posjetu od 52. tjedna do 100. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2



Stope odgovora opažene u skupinama liječenima guselkumabom bile su slične neovisno o istodobnoj primjeni csDMARD-a, uključujući MTX (DISCOVER 1 i DISCOVER 2). Nadalje, analizom dobi, spola, rase, tjelesne težine i prethodne primjene csDMARD-a (DISCOVER 1 i DISCOVER 2) odnosno inhibitora TNF α (DISCOVER 1) nisu utvrđene razlike u odgovoru na guselkumab između tih podskupina.

U ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2 utvrđena su poboljšanja svih sastavnica ACR rezultata, uključujući rezultat za bol prema ocjeni bolesnika. U oba je ispitivanja udio bolesnika koji su u 24. tjednu postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za utvrđivanje odgovora kod PsA (engl. *PsA response criteria*, PsARC) bio veći u skupinama liječenima guselkumabom nego u onima koje su primale placebo. PsARC odgovori održali su se od 24. do 52. tjedna u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2.

Daktilitis i entezitis ocjenjivali su se na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja DISCOVER 1 i DISCOVER 2. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali daktilitis, udio bolesnika kod kojih se on povukao do 24. tjedna bio je veći u skupinama liječenima guselkumabom svakih 8 tjedana (59,4%; nominalna p-vrijednost < 0,001) odnosno svaka 4 tjedna (63,5%; p = 0,006) nego u skupini koja je primala placebo (42,2%). Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali entezitis, udio bolesnika kod kojih se on povukao do 24. tjedna bio je veći u skupinama liječenima guselkumabom svakih 8 tjedana (49,6%; nominalna p-vrijednost < 0,001) odnosno svaka 4 tjedna (44,9%; p = 0,006) nego u skupini koja je primala placebo (29,4%). Udio bolesnika kod kojih se povukao daktilitis (81,2% u skupini liječenoj guselkumabom svakih 8 tjedana i 80,4% u skupini liječenoj svaka 4 tjedna) odnosno entezitis (62,7% u skupini liječenoj guselkumabom svakih 8 tjedana i 60,9% u skupini liječenoj svaka 4 tjedna) održao se do 52. tjedna. U ispitivanju DISCOVER 2, među bolesnicima koji su imali daktilitis ili entezitis na početku, udio bolesnika kod kojih se povukao daktilitis (91,1% u skupini liječenoj svakih 8 tjedana i 82,9% u skupini liječenoj svaka 4 tjedna) a onih kojima se povukao entezitis (77,5% u skupini liječenoj svakih 8 tjedana i 67,7% u skupini liječenoj svaka 4 tjedna) održao se do 100. tjedna.

U ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2 bolesnici liječeni guselkumabom kod kojih je primarna manifestacija bolesti bio spondilitis s perifernim artritismom ostvarili su veće poboljšanje Bath indeksa aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) od početka ispitivanja do 24. tjedna u usporedbi s onima koji su primali placebo. Poboljšanja BASDAI indeksa održala su se od 24. do 52. tjedna u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2.

Radiografski odgovor

U ispitivanju DISCOVER 2 inhibicija progresije strukturnog oštećenja mjerila se radiografski i izražavala kao srednja vrijednost promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici modificiranoj prema van der Heijdeu (vdH-S) u odnosu na početnu vrijednost. U 24. tjednu je u skupini liječenoj guselkumabom svaka 4 tjedna utvrđena statistički značajno manja radiografska progresija bolesti, a u onoj liječenoj guselkumabom svakih 8 tjedana brojčano manja progresija bolesti u odnosu na skupinu koja je primala placebo (Tablica 11). Korisni učinci na inhibiciju radiografske progresije bolesti opaženi uz režim primjene guselkumaba svaka 4 tjedna (tj. manja srednja vrijednost promjene početnog ukupnog rezultata na modificiranoj vdH-S ljestvici uz guselkumab svaka 4 tjedna u odnosu na placebo) bili su najizraženiji u bolesnika koji su na početku ispitivanja imali i visoke razine C-reaktivnog proteina i velik broj zglobova zahvaćenih erozijom.

Tablica 11: Promjena ukupnog rezultata na modificiranoj vdH-S ljestvici od početka ispitivanja do 24. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2

	N	Srednja vrijednost (LS) promjene ^c (95% CI ^d) rezultata na modificiranoj vdH-S ljestvici od početka ispitivanja do 24. tjedna
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a Nije statistički značajno; p = 0,068 (glavna sekundarna mjera ishoda).

^b p = 0,006 (glavna sekundarna mjera ishoda).

^c LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata.

^d CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

Srednja vrijednost promjene ukupnog rezultata na modificiranoj vdH-S ljestvici od početka ispitivanja do 52. i 100. tjedna bila je slična u skupini koja je guselkumab primala svakih 8 tjedna i onoj koja ga je primala svaka 4 tjedna (Tablica 12).

Tablica 12: Promjena ukupnog rezultata na modificiranoj vdH-S ljestvici od početka ispitivanja do 52. i 100 tjedna u ispitivanju DISCOVER 2

	N ^a	Srednja vrijednost promjene (SD ^b) ukupnog rezultata na modificiranoj vdH-S ljestvici od početka ispitivanja
52. tjedan		
guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna	229	1,07 (3,843)
100. tjedan		
guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna	211	1,68 (7,018)

^a Bolesnici pogodni za ocjenu imali su opaženu promjenu u promatranom razdoblju

^b SD (engl. *standard deviation*) = standardno odstupanje

Napomena: nakon 24. tjedna više nije bilo skupine koja je primala placebo.

Tjelesna funkcija i kvaliteta života vezana uz zdravlje

U usporedbi s bolesnicima koji su u ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2 primali placebo, oni liječeni guselkumabom su u 24. tjednu postigli značajno poboljšanje ($p < 0,001$) tjelesne funkcije, mjerene indeksom onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI). Poboljšanja HAQ-DI rezultata održala su se od 24. do 52. tjedna u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u onih liječenih guselkumabom opaženo je značajno veće poboljšanje SF-36 rezultata za tjelesno zdravlje (engl. *Physical Component Summary*, PCS) od početka ispitivanja do 24. tjedna u ispitivanjima DISCOVER 1 ($p < 0,001$ za obje doze) i DISCOVER 2 ($p = 0,006$ za skupinu liječenu svaka 4 tjedna). U oba je ispitivanja u bolesnika liječenih guselkumabom opaženo veće poboljšanje rezultata za umor prema Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F) od početka ispitivanja do 24. tjedna u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. U 24. tjednu ispitivanja DISCOVER 2 u bolesnika liječenih guselkumabom zabilježena su veća poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje, mjerene indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (DLQI), u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Poboljšanja SF-36 PCS, FACIT-F i DLQI rezultata održala su se od 24. do 52. tjedna u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. tjedna u ispitivanju DISCOVER 2.

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se u dvama multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze III (ispitivanju uvodnog liječenja [*QUASAR induction study*, QUASAR IS] i ispitivanju terapije održavanja [*QUASAR maintenance study*, QUASAR MS]) provedenima u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na kortikosteroide, konvencionalne imunomodulatore (AZA, 6-MP), biološku terapiju (inhibitore TNF-a, vedolizumab) i/ili inhibitor Janus kinaze (JAK), ili nisu podnosili te terapije. Osim toga, djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze IIb provedenom radi utvrđivanja uvodne doze (ispitivanje QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze), koje je uključivalo sličnu populaciju bolesnika s ulceroznim kolitisom kao i ispitivanje uvodnog liječenja faze III.

Aktivnost bolesti ocjenjivala se na temelju modificiranog Mayo rezultata (engl. *modified Mayo score*, mMS), 3-komponentnog Mayo rezultata (0-9) koji se dobiva zbrojem podrezultata za sljedeće

3 sastavnice (0 do 3 boda za svaki podrezultat): učestalost stolice, rektalno krvarenje i centralno ocijenjen endoskopski podrezultat. Umjeren do težak oblik aktivnog ulceroznog kolitisa definirao se kao mMS rezultat između 5 i 9, podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 te endoskopski podrezultat 2 (što se definiralo kao izražen eritem, obliteracija vaskularnog uzorka, vulnerabilnost sluznice i/ili erozije) ili endoskopski podrezultat od 3 (što se definiralo kao spontano krvarenje i ulceracija).

Ispitivanje uvodnog liječenja: QUASAR IS

U ispitivanju uvodnog liječenja QUASAR IS bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:2 za primanje guselkumaba u dozi od 200 mg ili placeba intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu. Ukupno je ocijenjen 701 bolesnik. Medijan mMS rezultata na početku ispitivanja iznosio je 7, pri čemu je 35,5% bolesnika imalo početni mMS rezultat 5 do 6, a njih 64,5% početni mMS rezultat 7 do 9, dok je 67,9% bolesnika imalo početni endoskopski podrezultat 3. Medijan dobi iznosio je 39 godina (raspon: 18 do 79 godina); 43,1% bolesnika bilo je ženskog spola; 72,5% identificiralo se kao bijelci, 21,4% kao Azijci, a 1% kao crnci.

Uključeni bolesnici mogli su uzimati stabilne doze oralnih aminosalicilata, MTX-a, 6-MP, AZA i/ili oralnih kortikosteroida. Na početku ispitivanja 72,5% bolesnika primalo je aminosalicilate, 20,8% njih imunomodulatore (MTX, 6-MP ili AZA), a 43,1% kortikosteroide. Istodobna primjena bioloških terapija ili JAK inhibitora nije bila dopuštena.

Ukupno je 49,1% bolesnika prethodno bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom i/ili JAK inhibitorom. Među njima je 87,5% bolesnika prethodno neuspješno liječeno inhibitorom TNF-a, 54,1% vedolizumabom, a 18% JAK inhibitorom, dok je 47,4% bolesnika prethodno neuspješno liječeno najmanje dvjema od tih terapija. Ukupno 48,4% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek ni JAK inhibitor, a 2,6% njih prethodno je primalo biološki lijek ili JAK inhibitor i nije doživjelo neuspjeh liječenja.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija definirana mMS rezultatom u 12. tjednu. Sekundarne mjere ishoda u 12. tjednu uključivale su simptomatsku remisiju, endoskopsko cijeljenje, klinički odgovor, histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice, poboljšanje umora i remisiju prema rezultatu Upitnika o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) (Tablica 13).

Značajno veći udjeli bolesnika bili su u kliničkoj remisiji u 12. tjednu u skupini liječenoj guselkumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Tablica 13: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost u 12. tjednu u ispitivanju QUASAR IS

Mjera ishoda	Placebo %	Uvodno liječenje guselkumabom u intravenskoj dozi od 200 mg ^a %	Razlika između liječenja (95% CI)
Klinička remisija^b			
Ukupna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%; 20%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%; 28%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 14%)
Simptomatska remisija^f			
Ukupna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%; 36%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%; 44%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%; 33%)

Endoskopsko cijeljenje^g			
Ukupna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%; 21%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%; 30%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%; 16%)
Klinički odgovor^h			
Ukupna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%; 41%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%; 46%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%; 41%)
Histološko-endoskopsko cijeljenje sluzniceⁱ			
Ukupna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Poboljšanje umora^j			
Ukupna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^k			
Ukupna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)

^a Guselkumab u dozi od 200 mg kao uvodna intravenska doza u 0., 4. i 8. tjednu.

^b Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja u odnosu na početnu vrijednost, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.

^c $p < 0,001$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode (prilagođena za stratifikacijske faktore: neuspješno liječenje biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom i istodobna primjena kortikosteroida na početku ispitivanja).

^d Dodatnih 7 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 11 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^e Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) i/ili JAK inhibitora za ulcerozni kolitis.

^f Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja te podrezultat za rektalno krvarenje 0.

^g Endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.

^h Smanjenje modificiranog Mayo rezultata od početka uvodnog liječenja za $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

ⁱ Kombinacija histološkog cijeljenja (infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripti, izostanak oštećenja kripti te izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva na temelju Geboesove ocjenske ljestvice) i endoskopskog cijeljenja u skladu s prethodnom definicijom.

^j Umor se ocjenjivao na temelju Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava za mjerenje ishoda prema navodima bolesnika (PROMIS). Poboljšanje umora definiralo se kao smanjenje početnog rezultata za ≥ 7 bodova, što se smatra klinički značajnim.

^k Ukupan IBDQ rezultat ≥ 170 .

U ispitivanje QUASAR IS i ispitivanje QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze bilo je uključeno i 48 bolesnika s početnim mMS rezultatom 4, uključujući endoskopski podrezultat 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 . U bolesnika čiji je početni mMS rezultat iznosio 4 djelotvornost

guselkumaba u odnosu na placebo, mjerena na temelju kliničke remisije, kliničkog odgovora i endoskopskog cijeljenja u 12. tjednu, bila je u skladu s onom u ukupnoj populaciji s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa.

Podrezultati za rektalno krvarenje i učestalost stolice

U bolesnika liječenih guselkumabom smanjenja podrezultata za rektalno krvarenje i učestalost stolice opažena su već u 2. tjednu, a nastavila su se smanjivati do 12. tjedna.

Ispitivanje terapije održavanja: QUASAR MS

Ispitivanje QUASAR MS ocjenjivalo je 568 bolesnika koji su ostvarili klinički odgovor u 12. tjednu nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili u ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze. U ispitivanju QUASAR MS ti su bolesnici bili randomizirani za primanje supkutane terapije održavanja guselkumabom u dozi 100 mg svakih 8 tjedana, guselkumabom u dozi 200 mg svaka 4 tjedna ili placeboom tijekom 44 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija definirana mMS rezultatom u 44. tjednu. Sekundarne mjere ishoda u 44. tjednu uključivale su, između ostaloga, simptomatsku remisiju, endoskopsko cijeljenje, kliničku remisiju bez primjene kortikosteroida, histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice, poboljšanje umora i remisiju prema IBDQ rezultatu (Tablica 14).

Značajno veći udjeli bolesnika bili su u kliničkoj remisiji u 44. tjednu u objema skupinama liječenima guselkumabom u odnosu na onu koja je primala placebo.

Tablica 14: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost u 44. tjednu u ispitivanju QUASAR MS

Mjera ishoda	Placebo %	Guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a %	Guselkumab 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b %	Razlika između liječenja (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinička remisija ^c					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Simptomatska remisija ^h					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida ⁱ					
Ukupna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)

Endoskopsko cijeljenje^j					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice^k					
Ukupna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinički odgovor^l					
Ukupna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Održana klinička remisija u 44. tjednu u bolesnika koji su ostvarili kliničku remisiju 12 tjedana nakon uvodnog liječenja					
Ukupna populacija ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Normalizacija endoskopskih nalazaⁿ					
Ukupna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Poboljšanje umora^o					
Ukupna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^p					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)

Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)
--	------------	------------	------------	----------------	----------------

- ^a Supkutana injekcija guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 tjedana nakon režima uvodnog liječenja.
- ^b Supkutana injekcija guselkumaba u dozi od 200 mg svaka 4 tjedna nakon režima uvodnog liječenja.
- ^c Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja u odnosu na početnu vrijednost, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.
- ^d Bolesnici koji su ostvarili klinički odgovor 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze.
- ^e $p < 0,001$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode prilagođene za stratifikacijske faktore pri randomizaciji.
- ^f Dodatnih 7 bolesnika u skupini koja je primala placebo, 6 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg te 6 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.
- ^g Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) i/ili JAK inhibitora za ulcerozni kolitis.
- ^h Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja te podrezultat za rektalno krvarenje 0.
- ⁱ Ne zahtijevaju bilo kakvo liječenje kortikosteroidima najmanje 8 tjedana prije 44. tjedna i ujedno ispunjavaju kriterije za kliničku remisiju u 44. tjednu.
- ^j Endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.
- ^k Kombinacija histološkog cijeljenja (infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripta, izostanak oštećenja kripta te izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva na temelju Geboesove ocjenске ljestvice) i endoskopskog cijeljenja u skladu s prethodnom definicijom.
- ^l Smanjenje modificiranog Mayo rezultata od početka uvodnog liječenja za $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.
- ^m $p < 0,01$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode prilagođene za stratifikacijske faktore pri randomizaciji.
- ⁿ Endoskopski podrezultat 0.
- ^o Umor se ocjenjivao na temelju Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava za mjerenje ishoda prema navodima bolesnika (PROMIS). Poboľšanje umora definiralo se kao smanjenje početnog rezultata za ≥ 7 bodova, što se smatra klinički značajnim.
- ^p Ukupan IBDQ rezultat ≥ 170 .
- ^q Ispitanici koji su postigli kliničku remisiju 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze.
- ^r Dodatna 3 bolesnika u skupini koja je primala placebo, 3 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg i 3 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg prethodno su bila izložena biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nisu doživjela neuspjeh liječenja.

U ispitivanjima QUASAR IS i QUASAR MS djelotvornost i sigurnost guselkumaba dosljedno su zabilježene neovisno o dobi, spolu, rasi, tjelesnoj težini i prethodnom liječenju biološkom terapijom ili JAK inhibitorom.

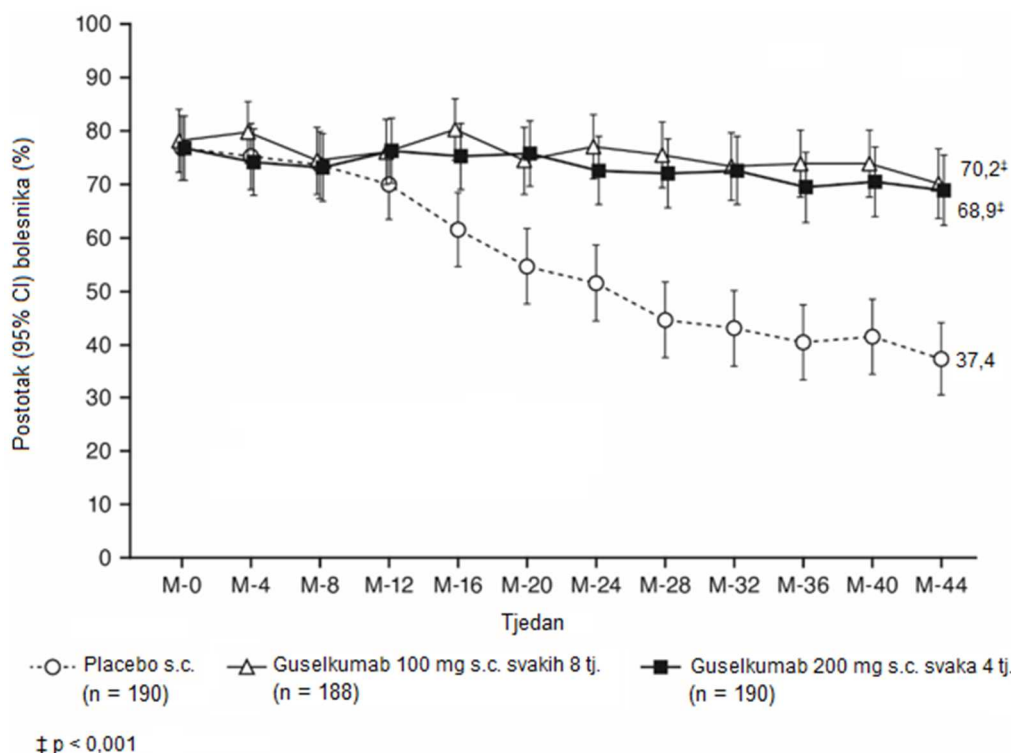
U ispitivanju QUASAR MS bolesnici s velikim upalnim opterećenjem po završetku uvodnog liječenja ostvarili su dodatnu korist od supkutane primjene guselkumaba u dozi od 200 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa supkutanom dozom od 100 mg svakih 8 tjedana. Među bolesnicima kojima je po završetku uvodnog liječenja CRP iznosio > 3 mg/l opažene su klinički značajne brojčane razlike od $> 15\%$ između skupina koje su primale dvije različite doze guselkumaba za sljedeće mjere ishoda u 44. tjednu: kliničku remisiju (48% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 30% uz 100 mg svakih 8 tjedana), održavanje kliničke remisije (88% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 50% uz 100 mg svakih 8 tjedana), kliničku remisiju bez primjene kortikosteroida (46% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 30% uz 100 mg svakih 8 tjedana), endoskopsko cijeljenje (52% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 35% uz 100 mg svakih 8 tjedana) i histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice (46% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 29% uz 100 mg svakih 8 tjedana).

U ispitivanje QUASAR MS bio je uključen i 31 bolesnik čiji je mMS rezultat na početku uvodnog liječenja iznosio 4, uključujući endoskopski podrezultat 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 , a koji je ostvario klinički odgovor 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze. U tih je bolesnika djelotvornost guselkumaba u odnosu na placebo, mjerena na temelju kliničke remisije, kliničkog odgovora i endoskopskog cijeljenja u 44. tjednu, bila u skladu s onom u ukupnoj populaciji.

Simptomatska remisija tijekom vremena

U ispitivanju QUASAR MS simptomatska remisija, definirana kao podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja i podrezultat za rektalno krvarenje 0, održala se do 44. tjedna u objema skupinama liječenima guselkumabom, dok je u skupini koja je primala placebo opaženo njezino smanjenje (Slika 8):

Slika 8: Udio bolesnika u simptomatskoj remisiji do 44. tjedna u ispitivanju QUASAR MS



Bolesnici koji su odgovorili na produljeno liječenje guselkumabom u 24. tjednu

Bolesnici liječeni guselkumabom koji nisu ostvarili klinički odgovor u 12. tjednu uvodnog liječenja primili su supkutane doze guselkumaba od 200 mg u 12., 16. i 20. tjednu. U ispitivanju QUASAR IS 66/120 (55%) bolesnika liječenih guselkumabom koji nisu postigli klinički odgovor u 12. tjednu uvodnog liječenja ostvarili su klinički odgovor u 24. tjednu. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje guselkumabom u 24. tjednu bili su uključeni u ispitivanje QUASAR MS i primali su supkutane doze guselkumaba od 200 mg svaka 4 tjedna. U 44. tjednu ispitivanja QUASAR MS, 83/123 (67%) tih bolesnika održalo je klinički odgovor, a njih 37/123 (30%) ostvarilo je kliničku remisiju.

Povrat djelotvornosti nakon gubitka odgovora na guselkumab

Devetnaest bolesnika koji su primali guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana i doživjeli prvi gubitak odgovora (10%) između 8. i 32. tjedna ispitivanja QUASAR MS primalo je zaslijepljeno liječenje guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna. Njih 11 (58%) ostvarilo je simptomatski odgovor, a 5 bolesnika (26%) ostvarilo je simptomatsku remisiju nakon 12 tjedana.

Histološka i endoskopska ocjena

Histološka remisija definirala se kao histološki rezultat na Geboesovoj ljestvici ≤ 2 B.0 (bez prisutnosti neutrofila u sluznici [i lamini propriji i epitelu], izostanak oštećenja kripti i izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva prema Geboesovoj ocjenskoj ljestvici). U ispitivanju QUASAR IS histološku remisiju u 12. tjednu postiglo je 40% bolesnika liječenih guselkumabom i 19% onih koji su primali placebo. U ispitivanju QUASAR MS histološku remisiju u 44. tjednu postiglo je 59% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, 61% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 27% bolesnika koji su primali placebo.

Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice definirala se kao endoskopski podrezultat 0. U ispitivanju QUASAR IS normalizaciju endoskopskog nalaza u 12. tjednu postiglo je 15% bolesnika liječenih guselkumabom i 5% bolesnika koji su primali placebo.

Objedinjeni ishodi za histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice

Objedinjene ishode, koji su uključivali simptomatsku remisiju, normalizaciju endoskopskog nalaza, histološku remisiju i razinu fekalnog kalprotektina ≤ 250 mg/kg u 44. tjednu, ostvario je veći udio bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana (22%) ili 200 mg svaka 4 tjedna (28%) u odnosu na one koji su primali placebo (9%).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U 12. tjednu ispitivanja QUASAR IS bolesnici liječeni guselkumabom su u usporedbi s onima koji su primali placebo ostvarili veća i klinički značajna poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva u odnosu na početak ispitivanja, što se ocjenjivalo na temelju ukupnog IBDQ rezultata i rezultata za sve domene IBDQ-a (crijevne simptome, uključujući bol u abdomenu i neodgodivu potrebu za pražnjenjem crijeva, sistemsku funkciju, emocionalnu funkciju i društvenu funkciju). Ta su se poboljšanja održala do 44. tjedna u bolesnika liječenih guselkumabom u ispitivanju QUASAR MS.

Hospitalizacije povezane s ulceroznim kolitisom

Do 12. tjedna ispitivanja QUASAR IS hospitalizacije povezane s ulceroznim kolitisom zabilježene su kod manjeg udjela bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo (1,9%; 8/421 naspram 5,4%; 15/280).

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na oralne kortikosteroide, konvencionalne imunomodulatore (AZA, 6-MP, MTX) i/ili biološku terapiju (inhibitor TNF-a ili vedolizumab) ili nisu podnosili te terapije ocjenjivale su se u trima kliničkim ispitivanjima faze III: dvama 48-tjednim multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo i aktivnim lijekom (ustekinumabom) kontroliranim ispitivanjima s paralelnim skupinama koja su imala identičan dizajn (GALAXI 2 i GALAXI 3) i jednom 24-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (GRAVITI). Sva tri ispitivanja imala su dizajn bez ponovne randomizacije (engl. *treat-through*): bolesnici randomizirani za primanje guselkumaba (ili ustekinumaba u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3) nastavili su primati tu terapiju za cijelog trajanja ispitivanja.

GALAXI 2 i GALAXI 3

U ispitivanjima faze III GALAXI 2 i GALAXI 3 umjeren do težak oblik aktivne Crohnove bolesti definirao se kao indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Crohn's Disease Activity Indeks*, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450 i pojednostavljeni endoskopski indeks težine Crohnove bolesti (engl. *Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 (ili ≥ 4 za bolesnike s izoliranom bolešću ileuma). Dodatni kriteriji za ispitivanja GALAXI 2/3 uključivali su srednju vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice > 3 ili srednju vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu > 1 .

U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:2:2:1 za primanje guselkumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna odnosno guselkumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana ili ustekinumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od približno 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 90 mg svakih 8 tjedana, ili su primali placebo. Bolesnici koji nisu odgovorili na placebo od 12. tjedna primali su ustekinumab.

Ukupno je u ispitivanjima GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) ocijenjen 1021 bolesnik. Medijan dobi iznosio je 34 godine (raspon: 18 do 83 godine); 57,6% bolesnika bilo je muškog spola; 74,3% identificiralo se kao bijelci, 21,3% kao Azijci, a 1,5% kao crnci.

U ispitivanju GALAXI 2, 52,8% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom (50,6% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno najmanje 1 inhibitorom TNF α , a 7,5% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno vedolizumabom), 41,9% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek, a 5,3% njih prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 37,4% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 29,9% njih konvencionalne imunomodulatore.

U ispitivanju GALAXI 3, 51,9% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom (50,3% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno najmanje 1 inhibitorom TNF α , a 9,6% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno vedolizumabom), 41,5% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek, a 6,6% njih prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 36,1% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 30,2% njih konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati za koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda u odnosu na placebo u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 prikazani su u Tablici 15 (12. tjedan) i Tablici 16 (48. tjedan). Rezultati za glavne sekundarne mjere ishoda u 48. tjednu u odnosu na ustekinumab prikazani su u Tablici 17 i Tablici 18.

Tablica 15: Udio bolesnika koji su postigli koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 12. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Uvodno intravensko liječenje guselkumabom ^a %	Placebo %	Uvodno intravensko liječenje guselkumabom ^a %
Koprimaryne mjere ishoda za djelotvornost				
Klinička remisija^b u 12. tjednu				
Ukupna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Endoskopski odgovor^e u 12. tjednu				
Ukupna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost				
Remisija prema PRO-2 rezultatu^f u 12. tjednu				
Ukupna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Poboljšanje umora^g u 12. tjednu				
Ukupna populacija	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)

Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h u 12. tjednu				
Ukupna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

^a Uvodno intravensko liječenje guselkumabom u dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu – U ovom su stupcu prikazani objedinjeni podaci za obje skupine liječene guselkumabom jer su bolesnici do 12. tjedna primali isti uvodni intravenski režim.

^b Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150.

^c Dodatnih 9 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 38 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u intravenskoj dozi od 200 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^d Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a ili vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^e Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^f Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.

^g Poboljšanje umora definira se kao poboljšanje rezultata Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava PROMIS za ≥ 7 bodova.

^h Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tablica 16: Udio bolesnika koji su postigli glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 48. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^c u 48. tjednu^f						
Ukupna populacija	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Endoskopski odgovor^d u 48. tjednu^f						
Ukupna populacija	7% (N=76)	38% ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

^a Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.

^c Klinička remisija bez primjene kortikosteroida definira se kao CDAI rezultat < 150 bez primjene kortikosteroida u 48. tjednu.

^d Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^e $p < 0,001$

^f Sudionici koji su u 12. tjednu ispunjavali kriterije za nedovoljno dobar odgovor smatrali su se bolesnicima bez odgovora u 48. tjednu, neovisno o liječenju skupini.

Tablica 17: Udio bolesnika koji su postigli glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na ustekinumab u 48. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^c	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^c
Klinička remisija u 48. tjednu i endoskopski odgovor^d u 48. tjednu						
Ukupna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odgovor^e u 48. tjednu^l						
Ukupna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopska remisija^f u 48. tjednu						
Ukupna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Klinička remisija^g u 48. tjednu						
Ukupna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^h u 48. tjednu^l						
Ukupna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Postojana klinička remisijaⁱ u 48. tjednu						
Ukupna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisija prema PRO-2 rezultatu^j u 48. tjednu						
Ukupna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a Ustekinumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 90 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^c Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.

^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora u skladu s definicijama u nastavku.

^e Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^f Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .

^g Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 .

^h Klinička remisija bez primjene kortikosteroida definira se kao CDAI rezultat < 150 bez primjene kortikosteroida u 48. tjednu.

ⁱ Postojana klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 pri $\geq 80\%$ svih posjeta između 12. i 48. tjedna (najmanje 8 od 10 posjeta), koji moraju uključivati posjet u 48. tjednu.

^j Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.

^k $p < 0,05$

^l Odgovori u 48. tjednu ocjenjivali su se neovisno o kliničkom odgovoru u 12. tjednu.

Tablica 18: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na ustekinumab u 48. tjednu prema objedinjenim podacima iz ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom^c
Klinička remisija u 48. tjednu i endoskopski odgovor^d u 48. tjednu			
Ukupna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odgovor^g u 48. tjednu			
Ukupna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h u 48. tjednu			
Ukupna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Klinička remisijaⁱ u 48. tjednu			
Ukupna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 90 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^c Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.

^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora u skladu s definicijama u nastavku.

^e Dodatnih 14 bolesnika u skupini koja je primala ustekinumab, 21 bolesnik u skupini koja je primala guselkumab u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna i 17 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^f Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^g Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^h Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .

ⁱ Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 .

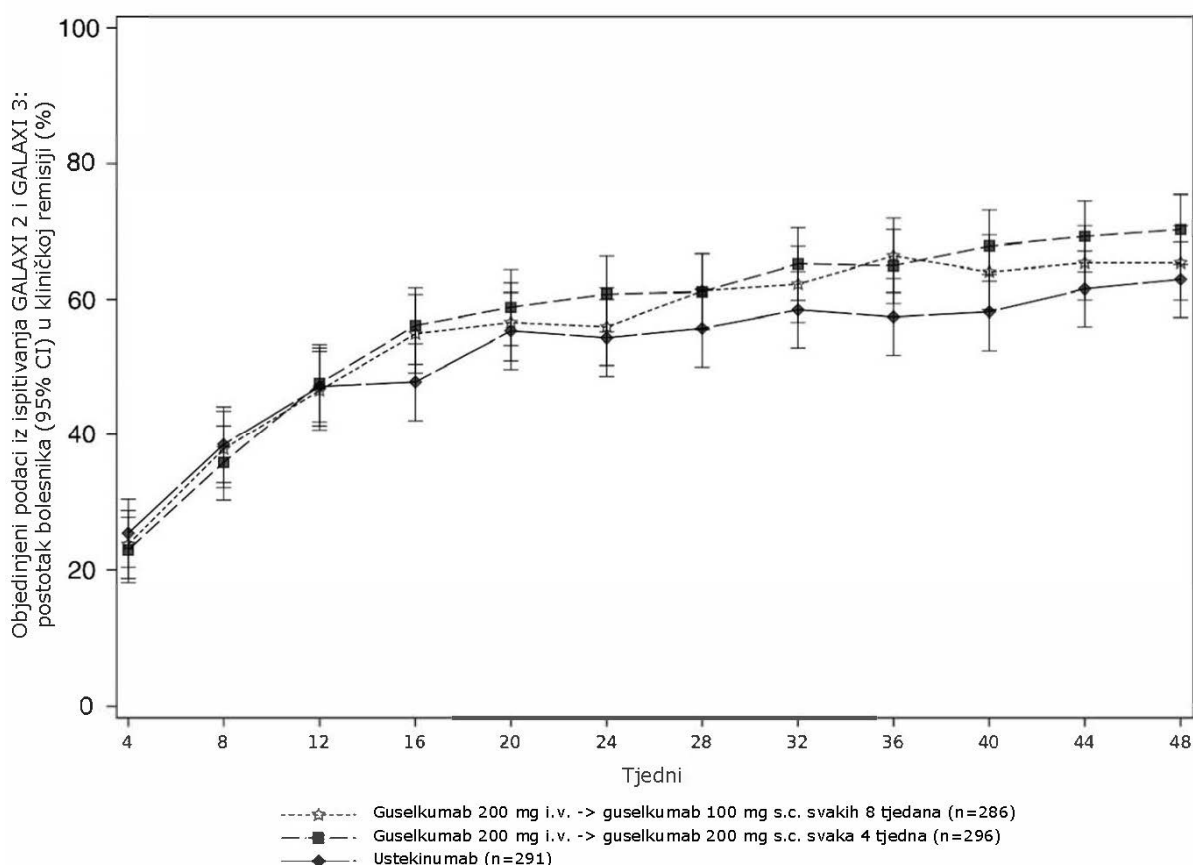
U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 djelotvornost i sigurnost guselkumaba dosljedno su se bilježile neovisno o dobi, spolu, rasi i tjelesnoj težini.

Prema analizi potpopulacija iz objedinjenih ispitivanja faze III iz programa GALAXI, bolesnici s velikim upalnim opterećenjem po završetku uvodnog liječenja ostvarili su dodatnu korist od primjene guselkumaba u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa supkutanom dozom održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana. Među bolesnicima kojima je po završetku uvodnog liječenja CRP iznosio > 5 mg/l opažene su klinički značajne razlike između dviju skupina koje su primale različite doze guselkumaba za sljedeće mjere ishoda: kliničku remisiju u 48. tjednu (54,1% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 71,0% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna), endoskopski odgovor u 48. tjednu (36,5% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 50,5% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna) i remisiju prema PRO-2 rezultatu u 48. tjednu (51,8% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 61,7% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna).

Klinička remisija tijekom vremena

CDAI rezultati bilježili su se pri svakom bolesnikovu posjetu. Na Slici 9 prikazan je udio bolesnika u kliničkoj remisiji do 48. tjedna.

Slika 9: Udio bolesnika u kliničkoj remisiji do 48. tjedna prema objedinjenim podacima iz ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3



Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U 12. tjednu su u skupinama koje su primale guselkumab u usporedbi s onom koja je primala placebo opažena veća poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva u odnosu na početak ispitivanja, što se ocjenjivalo na temelju ukupnog IBDQ rezultata. Ta su se poboljšanja u obama ispitivanjima održala do 48. tjedna.

GRAVITI

U ispitivanju faze III GRAVITI umjeren do težak oblik aktivne Crohnove bolesti definirao se kao CDAI rezultat ≥ 220 i ≤ 450 i SES-CD rezultat ≥ 6 (ili ≥ 4 za bolesnike s izoliranom bolešću ileuma) te srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≥ 4 ili srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≥ 2 .

U ispitivanju GRAVITI bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje guselkumaba u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno guselkumaba u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna, ili placebo. Svi bolesnici iz skupine koja je primala placebo koji su zadovoljili kriterije za prelazak na aktivno (*rescue*) liječenje primili su guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 16., 20. i 24. tjednu, a zatim su primali supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana.

Ukupno je ocijenjeno 347 bolesnika. Medijan dobi iznosio je 36 godina (raspon: 18 do 83 godine); 58,5% bolesnika bilo je muškog spola; 66% identificiralo se kao bijelci, 21,9% kao Azijci, a 2,6% kao crnci.

U ispitivanju GRAVITI 46,4% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom, 46,4% prethodno nije primalo biološki lijek, a 7,2% prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 29,7% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 28,5% njih konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati za koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u 12. tjednu u odnosu na placebo prikazani su u Tablici 19.

Tablica 19: Udio bolesnika koji su postigli koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 12. tjednu ispitivanja GRAVITI

	Placebo	Guselkumab u dozi od 400 mg supkutanom injekcijom ^a
Koprimaryne mjere ishoda za djelotvornost		
Klinička remisija^b u 12. tjednu		
Ukupna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odgovor^f u 12. tjednu		
Ukupna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost		
Klinički odgovor^g u 12. tjednu		
Ukupna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisija prema PRO-2 rezultatu^h u 12. tjednu		
Ukupna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)

Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab u supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu

^b Klinička remisija: CDAI rezultat < 150

^c $p < 0,001$

^d Dodatnih 8 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 17 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u supkutanoj dozi od 400 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^e Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^f Endoskopski odgovor: poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$.

^g Klinički odgovor: smanjenje početnog CDAI rezultata za ≥ 100 bodova ili CDAI < 150.

^h Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.

Kliničku remisiju u 24. tjednu postigao je značajno veći udio bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna nego onih koji su primali placebo (60,9% odnosno 58,3% naspram 21,4%, p -vrijednost < 0,001 za obje usporedbe). Kliničku remisiju u 48. tjednu postiglo je 60% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana te 66,1% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna ($p < 0,001$ u odnosu na placebo za obje usporedbe).

Endoskopski odgovor u 48. tjednu postiglo je 44,3% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana te 51,3% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna ($p < 0,001$ u odnosu na placebo za obje usporedbe).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U ispitivanju GRAVITI opažena su klinički značajna poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva, koja se ocjenjivala na temelju ukupnog IBDQ rezultata u 12. i 24. tjednu u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja guselkumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne supkutane injekcije guselkumaba od 100 mg u zdravih ispitanika, srednja vrijednost ($\pm$ SD) vršnih serumskih koncentracija (C_{max}) guselkumaba od $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ postignuta je približno 5,5 dana nakon primjene doze. Procijenjena apsolutna bioraspodjelivost guselkumaba nakon jedne supkutane injekcije od 100 mg u zdravih ispitanika iznosila je približno 49%.

Nakon supkutane primjene 100 mg guselkumaba u 0. i 4. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga u bolesnika s plak psorijazom, serumске koncentracije guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 20. tjedna. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže u dvama ispitivanjima faze III kod plak psorijaze iznosila je $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumaba u bolesnika s psorijatičnim artritisom bila je slična onoj u bolesnika s psorijazom. Nakon supkutane primjene guselkumaba u dozi od 100 mg u 0. i 4. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju

dinamičke ravnoteže također je iznosila približno 1,2 µg/ml. Nakon supkutane primjene guselkumaba u dozi od 100 mg svaka 4 tjedna, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 3,8 µg/ml.

Farmakokinetika guselkumaba bila je slična u bolesnika s ulceroznim kolitisom i onih s Crohnovom bolešću. Nakon preporučenog režima primjene intravenske uvodne doze guselkumaba u dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, srednja vrijednost vršnih koncentracija guselkumaba u serumu u 8. tjednu iznosila je 68,27 µg/ml u bolesnika s ulceroznim kolitisom te 70,5 µg/ml u onih s Crohnovom bolešću.

Nakon preporučenog režima primjene supkutane uvodne doze guselkumaba od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, procijenjena srednja vrijednost vršnih koncentracija lijeka u serumu iznosila je 27,7 µg/ml u bolesnika s Crohnovom bolešću. Ukupna sistemska izloženost (AUC) nakon preporučenog režima uvodnog liječenja bila je slična kod supkutane i intravenske primjene.

Nakon supkutane primjene doze održavanja guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,4 µg/ml odnosno 10,7 µg/ml.

Nakon supkutane primjene doze održavanja guselkumaba od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s Crohnovom bolešću, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,2 µg/ml odnosno 10,1 µg/ml.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije tijekom terminalne faze (V_z) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od približno 7 do 10 l u svim ispitivanjima.

Biotransformacija

Točan put kojim se guselkumab metabolizira nije okarakteriziran. Budući da je guselkumab humano IgG monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Srednja vrijednost sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od 0,288 do 0,479 l/dan u svim ispitivanjima. Srednja vrijednost poluvijeka ($T_{1/2}$) guselkumaba u svim je ispitivanjima iznosila približno 17 dana u zdravih ispitanika, približno 15 do 18 dana u bolesnika s plak psorijazom te približno 17 dana u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da istodobna primjena NSAIL-ova, AZA, 6-MP, oralnih kortikosteroida i csDMARD-ova, kao što je MTX, nije utjecala na klirens guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost guselkumabu (C_{max} i AUC) nakon jedne supkutane injekcije doza u rasponu od 10 mg do 300 mg u zdravih ispitanika ili bolesnika s plak psorijazom povećavala se približno proporcionalno dozi. Serumske koncentracije guselkumaba bile su približno proporcionalne dozi nakon intravenske primjene u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Pedijatrijski bolesnici

Nije utvrđena farmakokinetika guselkumaba u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici

Nisu provedena specifična ispitivanja primjene u starijih bolesnika. Od 1384 bolesnika s plak psorijazom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, 70 bolesnika imalo je 65 ili više godina, uključujući 4 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Od 746 bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III, ukupno 38 bolesnika imalo je 65 ili više godina, a nijedan bolesnik nije imao 75 ili više godina. Od 859 bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze II/III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, ukupno su 52 bolesnika imala 65 ili više godina, a 9 bolesnika imalo je 75 ili više godina. Od 1009 bolesnika s Crohnovom bolešću koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, ukupno je 39 bolesnika imalo 65 ili više godina, a 5 bolesnika imalo je 75 ili više godina.

Populacijske farmakokinetičke analize provedene u bolesnika s plak psorijazom, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću pokazale su da nema primjetnih promjena procijenjene vrijednosti CL/F u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nije provedeno specifično ispitivanje kojim bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije na farmakokinetiku guselkumaba. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nepromijenjenog guselkumaba, koji je IgG monoklonsko protutijelo, biti niska i od neznatne važnosti. Slično tome, IgG monoklonska protutijela uglavnom se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na klirens guselkumaba. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, ni klirens kreatinina ni jetrena funkcija nisu značajno utjecali na klirens guselkumaba.

Tjelesna težina

Klirens i volumen distribucije guselkumaba povećavaju se s porastom tjelesne težine. Međutim, opaženi podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati dozu zbog tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti te prenatalnog i postnatalnog razvoja.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima guselkumab se dobro podnosio i nakon intravenske i nakon supkutane primjene. Tjedna supkutana primjena doze od 50 mg/kg majmunima dovela je do izloženosti (AUC) koje su bile najmanje 23 puta veće od maksimalne kliničke izloženosti nakon intravenske primjene doze od 200 mg. Osim toga, tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ciljanog farmakološkog ispitivanja sigurnosti za kardiovaskularni sustav provedenog na makaki majmunima nisu primijećeni štetni imunotoksični ni kardiovaskularni učinci.

Nisu opažene predneoplastične promjene u histopatološkim ocjenama životinja liječenih do 24 tjedna kao ni nakon 12-tjednog razdoblja oporavka tijekom kojega su razine djelatne tvari bile mjerljive u serumu.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti ni kancerogenosti guselkumaba.

Guselkumab nije pronađen u mlijeku ženki makaki majmuna pri mjerenju provedenom 28. dana nakon okota.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine u napunjenoj staklenoj štrcaljki s čepom od bromobutilne gume, pričvršćenom iglom i zaštitnim pokrovom igle u automatskom štitniku za iglu.

Tremfya dolazi u pakiranjima koje sadrži jednu napunjenu štrcaljku i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 ml otopine u napunjenoj staklenoj štrcaljki s čepom od bromobutilne gume uklopljenoj u napunjenu brizgalicu s automatskim štitnikom za iglu.

Tremfya dolazi u pakiranju koje sadrži jednu napunjenu brizgalicu i u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene brizgalice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon vađenja iz hladnjaka napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu treba ostaviti u kutiji i pričekati 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu prije nego što se Tremfya injicira. Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica ne smije se tresti.

Prije primjene preporučuje se vizualno pregledati napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu. Otopina mora biti bistra i bezbojna do svjetložuta, a smije sadržavati nekoliko malih bijelih ili prozirnih čestica. Tremfya se ne smije primijeniti ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike čestice.

U svakoj kutiji nalaze se „Upute za uporabu“, u kojima se detaljno opisuje postupak pripreme i primjene lijeka napunjenom štrcaljkom ili napunjenom brizgalicom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/17/1234/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1234/004 2 napunjene štrcaljke

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/17/1234/002 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1234/003 2 napunjene brizgalice

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. studenoga 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml otopine.

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml otopine.

Guselkumab je potpuno humano imunoglobulinsko G1 lambda (IgG1 λ) monoklonsko protutijelo, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (PushPen)

Otopina je bistra i bezbojna do svjetložuta te ima ciljni pH 5,8 i osmolarnost od približno 367,5 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ulcerozni kolitis

Tremfya je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju, ili nisu podnosili te terapije.

Crohnova bolest

Tremfya je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju, ili nisu podnosili te terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je indiciran.

Doziranje

Ulcerozni kolitis

Preporučena uvodna doza je 200 mg intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu. *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju.*

Po završetku uvodnog režima liječenja preporučena doza održavanja počevši od 16. tjedna iznosi 100 mg supkutanom injekcijom svakih 8 tjedana. Alternativno se, u bolesnika koji prema kliničkoj prosudbi ne ostvare odgovarajuću terapijsku korist uz uvodno liječenje, može razmotriti primjena doze održavanja od 200 mg supkutanom injekcijom počevši od 12. tjedna i zatim svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). *Za dozu od 100 mg vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 100 mg otopinu za injekciju.*

Tijekom liječenja guselkumabom mogu se nastaviti primjenjivati imunomodulatori i/ili kortikosteroidi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje guselkumabom primjena kortikosteroida može se smanjiti ili prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

U bolesnika kod kojih nema dokaza za terapijsku korist nakon 24 tjedna liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Crohnova bolest

Preporučuje se bilo koji od sljedeća dva uvodna režima liječenja:

- 200 mg intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu. *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju.*
- ili
- 400 mg supkutanom injekcijom (primijenjeno u obliku dvije uzastopne injekcije od 200 mg) u 0., 4. i 8. tjednu.

Po završetku uvodnog režima liječenja preporučena doza održavanja počevši od 16. tjedna iznosi 100 mg supkutanom injekcijom svakih 8 tjedana. Alternativno se, u bolesnika koji prema kliničkoj prosudbi ne ostvare odgovarajuću terapijsku korist uz uvodno liječenje, može razmotriti primjena doze održavanja od 200 mg supkutanom injekcijom počevši od 12. tjedna i zatim svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). *Za dozu od 100 mg vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 100 mg otopinu za injekciju.*

Tijekom liječenja guselkumabom mogu se nastaviti primjenjivati imunomodulatori i/ili kortikosteroidi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje guselkumabom primjena kortikosteroida može se smanjiti ili prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

U bolesnika kod kojih nema dokaza za terapijsku korist nakon 24 tjedna liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je primijeniti što je prije moguće. Primjenu zatim treba nastaviti prema redovnom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Postoje ograničene informacije o primjeni u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina i vrlo ograničene informacije o primjeni u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Tremfya se nije ispitivala u tim populacijama bolesnika. U načelu se ne očekuje da će navedena stanja u značajnoj mjeri utjecati na farmakokinetiku monoklonskih protutijela pa se smatra da nije potrebno prilagođavati dozu. Za dodatne informacije o eliminaciji guselkumaba vidjeti dio 5.2.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tremfya u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo supkutana primjena. Moguća mjesta za injiciranje uključuju abdomen, bedro i stražnji dio nadlaktice. Tremfya se ne smije injicirati u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda, zadebljana ili ljuskava. Ako je moguće, treba izbjegavati injiciranje u područja na koži zahvaćena psorijazom.

Nakon propisne obuke o tehnici supkutanog injiciranja, bolesnici mogu sami injicirati lijek Tremfya ako liječnik utvrdi da je to prikladno. Međutim, liječnik treba osigurati odgovarajuće medicinsko praćenje bolesnika. Bolesnike treba uputiti da injiciraju punu dozu otopine u skladu s „Uputama za uporabu“ koje dolaze u pakiranju lijeka.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Ozbiljna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički važne aktivne infekcije (npr. aktivna tuberkuloza, vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Guselkumab može povećati rizik od infekcija. Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s bilo kakvom klinički važnom aktivnom infekcijom sve dok se ona ne povuče ili ne liječi na odgovarajući način.

Bolesnike koji se liječe guselkumabom treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi klinički važne kronične ili akutne infekcije. Ako se kod bolesnika razvije klinički važna ili ozbiljna infekcija ili ako on ne odgovara na standardnu terapiju, treba ga pažljivo nadzirati, a liječenje je potrebno prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Testiranje na tuberkulozu prije liječenja

Prije uvođenja liječenja potrebno je utvrditi imaju li bolesnici tuberkulozu. Bolesnike koji primaju guselkumab treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja. U bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su primili odgovarajuću terapiju, potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije uvođenja liječenja.

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). Neke ozbiljne reakcije preosjetljivosti nastupile su više dana nakon liječenja guselkumabom, uključujući slučajeve praćene urtikarijom i dispnejom. Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, treba odmah prekinuti primjenu guselkumaba i uvesti odgovarajuću terapiju.

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

U kliničkim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa, opažena je povećana incidencija povišenih vrijednosti jetrenih enzima u bolesnika koji su primali guselkumab svaka 4 tjedna u usporedbi s onima koji su primali guselkumab svakih 8 tjedana i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8).

Kad se guselkumab primjenjuje svaka 4 tjedna za liječenje psorijatičnog artritisa, preporučuje se praćenje vrijednosti jetrenih enzima na početku, a nakon toga u skladu s rutinskim mjerama skrbi. U slučaju povišenih vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) te sumnje na oštećenje jetre izazvano lijekom potrebno je privremeno prekinuti liječenje dok se ta dijagnoza ne isključi.

Cijepljenje

Prije početka liječenja guselkumabom potrebno je razmotriti primjenu svih potrebnih cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe guselkumabom ne smiju istodobno primiti živa cjepiva. Nema dostupnih podataka o odgovoru na živa ili inaktivirana cjepiva.

Prije primjene živih virusnih ili živih bakterijskih cjepiva potrebno je prekinuti liječenje tijekom najmanje 12 tjedana nakon posljednje doze, a primjena se može nastaviti 2 tjedna nakon cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo za dodatne informacije i smjernice o istodobnoj primjeni imunosupresivnih lijekova nakon cijepljenja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki/napunjenoj brizgalici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije sa supstratima CYP450

U jednom ispitivanju faze I provedenom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom promjene u sistemskoj izloženosti (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeinu nakon jedne doze guselkumaba nisu bile klinički značajne, što ukazuje na to da interakcije između guselkumaba i supstrata različitih CYP enzima (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) nisu vjerojatne. Nije potrebno prilagođavati dozu pri istodobnoj primjeni guselkumaba i supstrata CYP450.

Istodobna imunosupresivna terapija ili fototerapija

U ispitivanjima kod psorijaze nisu se ocjenjivale sigurnost i djelotvornost guselkumaba u kombinaciji s imunosupresivima (uključujući biološke lijekove) ili fototerapijom. U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa istodobna primjena metotreksata (MTX-a) naizgled nije utjecala na sigurnost ili djelotvornost guselkumaba.

U ispitivanjima kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti istodobna primjena imunomodulatora (npr. azatioprina [AZA]) ili kortikosteroida naizgled nije utjecala na sigurnost ili djelotvornost guselkumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 12 tjedana po završetku liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni guselkumaba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Tremfya tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se guselkumab u majčino mlijeko. Poznato je da se humana IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko prvih nekoliko dana nakon rođenja, a da se izlučivanje ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije; posljedično, rizik za dojeno dijete tijekom ovog razdoblja ne može se isključiti. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili suzdržavanju od liječenja lijekom Tremfya, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu. Vidjeti dio 5.3 za informacije o izlučivanju guselkumaba u mlijeko životinja (ženki makaki majmuna).

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak guselkumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tremfya ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava lijeka bile su infekcije dišnih putova (otprilike 8% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod ulceroznog kolitisa, 11% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Crohnove bolesti i 15% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze i psorijatičnog artritisa).

Sveukupan sigurnosni profil u bolesnika liječenih lijekom Tremfya sličan je u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navodi se popis nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, kao i nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije dišnih putova
	manje često	herpes simpleks infekcije
	manje često	<i>tinea</i> (gljivična infekcija kože)
	manje često	gastroenteritis
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	preosjetljivost
	rijetko	anafilaksija
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip

	manje često	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	reakcije na mjestu injiciranja
Pretrage	često	povišene vrijednosti transaminaza
	manje često	smanjenje broja neutrofila

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti transaminaza

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa nuspojave „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a i AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza, odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije i hipertransaminazemiju) bile su češće prijavljene u skupinama liječenima guselkumabom (8,6% u skupini liječenoj supkutanom dozom od 100 mg svaka 4 tjedna i 8,3% u onoj liječenoj supkutanom dozom od 100 mg svakih 8 tjedana) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (4,6%). Tijekom 1 godine nuspojave „povišene vrijednosti transaminaza“ (kako su prethodno opisani) prijavilo je 12,9% bolesnika u skupini liječenoj svaka 4 tjedna i 11,7% bolesnika u onoj liječenoj svakih 8 tjedana.

Prema nalazima laboratorijskih pretraga, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT i AST) u većini su slučajeva bila ≤ 3 x iznad gornje granice normale (GGN). Povišenja vrijednosti transaminaza > 3 i ≤ 5 x GGN odnosno > 5 x GGN bila su rijetka i češće su se javljala u skupini koja je guselkumab primala svaka 4 tjedna, nego u onoj koja ga je primala svakih 8 tjedana (Tablica 2). Sličan uzorak učestalosti prema težini i liječenoj skupini bio je zabilježen do kraja 2-godišnjeg kliničkog ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa.

Tablica 2: Učestalost povišenih vrijednosti transaminaza nakon početka liječenja u dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa

	Tijekom 24 tjedna ^a			Tijekom 1 godine ^b	
	Placebo N=370	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana N=373 ^c	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna N=371 ^c	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana N=373 ^c	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna N=371 ^c
ALT					
> 1 i ≤ 3 x GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 i ≤ 5 x GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
> 1 i ≤ 3 x GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 i ≤ 5 x GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 x GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a placebom kontrolirano razdoblje.

^b nisu uključeni bolesnici koji su na početku ispitivanja bili randomizirani za primanje placeba, a prešli su na liječenje guselkumabom.

^c broj bolesnika s najmanje jednom procjenom specifičnih laboratorijskih pretraga tijekom vremenskog razdoblja, nakon početka liječenja.

U kliničkim je ispitivanjima psorijaze učestalost povišenja vrijednosti transaminaza (ALT i AST), tijekom godinu dana liječenja guselkumabom svakih 8 tjedana, bila slična onoj opaženoj kod primjene guselkumaba svakih 8 tjedana u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa. Tijekom 5 godina liječenja, incidencija povišenja vrijednosti transaminaza nije se povećala s brojem godina liječenja guselkumabom. U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila ≤ 3 x GGN.

U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila prolazna i nisu dovela do prekida liječenja.

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom placebom kontroliranog razdoblja uvodnog liječenja (0. - 12. tjedan) štetni događaji obuhvaćeni pojmom „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza i povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije) češće su prijavljeni u skupinama liječenima guselkumabom (1,7% bolesnika) nego u skupini koja je primala placebo (0,6% bolesnika). Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom razdoblja prijavljivanja od približno godinu dana štetni događaji obuhvaćeni pojmom „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza, poremećaj jetrene funkcije i povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije) prijavljeni su u 3,4% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 4,1% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s 2,4% bolesnika koji su primali placebo.

Prema nalazima laboratorijskih pretraga iz objedinjenih kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, učestalost povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a bila je manja od one opažene u kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa. Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom placebom kontroliranog razdoblja (do 12. tjedna) u bolesnika koji su primali guselkumab prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a ($< 1\%$ bolesnika) i AST-a ($< 1\%$ bolesnika) $\geq 3 \times \text{GGN}$. Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom razdoblja prijavljivanja od približno godinu dana povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ prijavljena su u 2,7% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 2,6% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s 1,9% bolesnika koji su primali placebo. U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila prolazna i nisu dovela do prekida liječenja.

Smanjenje broja neutrofila

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa nuspojava „smanjenje broja neutrofila“ bila je češće prijavljena u skupini liječenoj guselkumabom (0,9%) nego u onoj koja je primala placebo (0%). Tijekom 1 godine nuspojava „smanjenje broja neutrofila“ prijavljena je u 0,9% bolesnika liječenih guselkumabom. Smanjenje broja neutrofila u krvi u većini je slučajeva bilo blago i prolazno te nije bilo praćeno infekcijom niti je dovelo do prekida liječenja.

Gastroenteritis

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijaze, gastroenteritis se češće javljao u skupini liječenoj guselkumabom (1,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,7%). Kroz 264 tjedna, 5,8% od ukupnog broja bolesnika liječenih guselkumabom prijavilo je gastroenteritis. Gastroenteritis kao nuspojava nije bio ozbiljan i nije doveo do prekida liječenja guselkumabom tijekom 264 tjedna. Stope gastroenteritisa opažene u placebom kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa bile su slične onima zabilježenima u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze.

Reakcije na mjestu injiciranja

U dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijaze reakcije na mjestu injiciranja su se tijekom 48 tjedana javile kod 0,7% injekcija guselkumaba i 0,3% injekcija placeba. Kroz 264 tjedna, 0,4% injekcija guselkumaba je bilo povezano s reakcijama na mjestu injiciranja. Reakcije na mjestu injiciranja uglavnom su bili blage do umjerene težine; nijedna nije bila ozbiljna, a jedna je dovela do prekida liječenja guselkumabom.

U dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa broj bolesnika koji su tijekom 24 tjedna prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja bio je malen i nešto veći u skupinama liječenima guselkumabom nego u onoj koja je primala placebo: 5 (1,3%) bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom svakih 8 tjedana, 4 (1,1%) bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom svaka 4 tjedna te 1 (0,3%) bolesnik u skupini koja je primala placebo. Jedan je bolesnik tijekom placebom kontroliranih razdoblja kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa prekinuo liječenje

guselkumabom zbog reakcije na mjestu injiciranja. Udio bolesnika koji su prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja tijekom 1 godine iznosio je 1,6% u skupini koja je primala guselkumab svakih 8 tjedana, odnosno 2,4% u skupini liječenoj svaka 4 tjedna. Sveukupno je stopa injekcija praćenih reakcijama na mjestu injiciranja opažena u placebom kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa bila slična stopama zabilježenima u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze.

U kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitivala terapija održavanja do 44. tjedna kod ulceroznog kolitisa, udio bolesnika koji su prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 7,9% (2,5% injekcija) u skupini liječenoj guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna (u kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitivala terapija održavanja kod ulceroznog kolitisa doza guselkumaba od 200 mg primjenjivala se u obliku dvije injekcije od 100 mg), dok u skupini koja je primjenjivala guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana nisu prijavljene reakcije na mjestu injiciranja. Većina reakcija na mjestu injiciranja bila je blage težine i nijedna nije bila ozbiljna.

U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III kod Crohnove bolesti udio bolesnika koji su tijekom 48 tjedana prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 4,1% (0,8% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 1,4% (0,6% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana. Sveukupno su reakcije na mjestu injiciranja bile blage; nijedna nije bila ozbiljna.

U kliničkom ispitivanju faze III kod Crohnove bolesti udio bolesnika koji su tijekom 48 tjedana prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 7% (1,3% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 4,3% (0,7% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana. Većina reakcija na mjestu injiciranja bila je blage težine; nijedna nije bila ozbiljna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba ocjenjivala se osjetljivim imunotestom otpornim na lijek.

Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze II i faze III kod psorijaze i psorijatičnog artritisa, protutijela na lijek su se razvila u 5% (n=145) bolesnika liječenih guselkumabom tijekom najviše 52 tjedna liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 8% (n=12) (što čini 0,4% svih bolesnika liječenih guselkumabom) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze III u bolesnika s psorijazom, približno 15% bolesnika liječenih guselkumabom je razvilo protutijela na lijek u razdoblju do 264. tjedna liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 5 % (što čini 0,76 % svih bolesnika liječenih guselkumabom) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze II i faze III kod ulceroznog kolitisa, protutijela na lijek su se tijekom najviše 56 tjedana liječenja razvila u približno 12% (n=58) bolesnika liječenih guselkumabom. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 16% (n=9), što čini 2% svih bolesnika liječenih guselkumabom, imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prema analizama objedinjenih podataka do 48. tjedna u ispitivanju faze II i faze III kod Crohnove bolesti, protutijela na lijek su se razvila u približno 5% (n=30) bolesnika koji su primali guselkumab u intravenskim dozama za uvodno liječenje, a zatim u supkutanim dozama za terapiju održavanja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 7% (n=2), što čini 0,3% bolesnika liječenih guselkumabom, imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Prema analizi podataka do 48. tjedna u ispitivanju u ispitivanju faze III kod Crohnove bolesti, protutijela na lijek su se razvila u približno 9% (n=24) bolesnika koji su primali guselkumab u supkutanim dozama i za

uvodno liječenje, a potom i za terapiju održavanja. Među tim je bolesnicima njih 13% (n=3), što čini 1% bolesnika liječenih guselkumabom, imalo protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim se ispitivanjima guselkumab primjenjivao u jednokratnim intravenskim dozama do 1200 mg te supkutanim dozama do 400 mg bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja bolesnik se mora nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te se odmah mora primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC16.

Mehanizam djelovanja

Guselkumab je humano IgG1 λ monoklonsko protutijelo koje se selektivno vezuje za protein interleukin 23 (IL-23) s velikom specifičnošću i afinitetom putem veznog mjesta antigena. IL-23 je citokin koji sudjeluje u upalnim i imunosnim odgovorima. Blokiranjem vezivanja IL-23 za njegov receptor, guselkumab inhibira o interleukinu-23 ovisnu staničnu signalizaciju i oslobađanje proupalnih citokina.

Razine IL-23 povišene su u koži bolesnika s plak psorijazom. U bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću razine IL-23 povišene su u tkivu kolona. Pokazalo se da u *in vitro* modelima guselkumab inhibira biološku aktivnost IL-23 blokiranjem njegove interakcije s receptorom za IL-23 na staničnoj površini, čime ometa signalizaciju, aktivaciju te citokinske kaskade posredovane IL-23. Guselkumab svoje kliničke učinke kod plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti ostvaruje blokadom signalnog puta citokina IL-23.

Pokazalo se da su mijeloidne stanice koje eksprimiraju Fc-gama receptor 1 (CD64) dominantan izvor IL-23 u upaljenom tkivu kod psorijaze, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Guselkumab *in vitro* blokira IL-23 i vezuje se za CD64. Ovi rezultati ukazuju na to da guselkumab može neutralizirati IL-23 na staničnom izvoru upale.

Farmakodinamički učinci

U jednom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom smanjilo ekspresiju gena za signalizaciju putem IL-23/Th17 i profile genske ekspresije povezane s psorijazom, što su pokazale analize mRNK iz biopsijskih uzoraka kožnih lezija bolesnika s plak psorijazom uzetih u 12. tjednu u odnosu na one uzete na početku ispitivanja. U istom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom dovelo do poboljšanja histoloških mjerila psorijaze u 12. tjednu, uključujući smanjenje debljine epiderme i gustoće T-stanica. Osim toga, u ispitivanjima faze II i faze III kod plak psorijaze primijećene su i smanjene serumske vrijednosti IL-17A, IL-17F i IL-22 u bolesnika liječenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ti su rezultati u skladu s kliničkom korišću primijećenom kod liječenja plak psorijaze guselkumabom.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom iz ispitivanja faze III serumske razine proteina akutne faze: C-reaktivnog proteina, serumskog amiloida A, IL-6 i izvršnih citokina Th17 stanica IL-17A, IL-17F i IL-22 bile su povišene na početku ispitivanja. Guselkumab je snizio razine tih proteina unutar 4 tjedna nakon početka liječenja. Do 24. tjedna guselkumab je dodatno snizio razine tih proteina u odnosu na početnu vrijednost, ali i u odnosu na placebo.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenje guselkumabom dovelo je do smanjenja razine upalnih biljega, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalni kalprotektin, tijekom 12 tjedana uvodnog liječenja, a ta su se smanjenja održala tijekom godine dana terapije održavanja. Serumske vrijednosti proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ smanjile su se već u 4. tjednu i nastavile su se smanjivati tijekom 12 tjedana uvodnog liječenja. Guselkumab je također smanjio razine RNA proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ u biopsijskom uzorku sluznice kolona u 12. tjednu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se u dvama multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze III (ispitivanju uvodnog liječenja [*QUASAR induction study*, QUASAR IS] i ispitivanju terapije održavanja [*QUASAR maintenance study*, QUASAR MS]) provedenima u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na kortikosteroide, konvencionalne imunomodulatore (AZA, 6-MP), biološku terapiju (inhibitore TNF-a, vedolizumab) i/ili inhibitor Janus kinaze (JAK), ili nisu podnosili te terapije. Osim toga, djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze IIb provedenom radi utvrđivanja uvodne doze (ispitivanje QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze), koje je uključivalo sličnu populaciju bolesnika s ulceroznim kolitisom kao i ispitivanje uvodnog liječenja faze III.

Aktivnost bolesti ocjenjivala se na temelju modificiranog Mayo rezultata (engl. *modified Mayo score*, mMS), 3-komponentnog Mayo rezultata (0-9) koji se dobiva zbrojem podrezultata za sljedeće 3 sastavnice (0 do 3 boda za svaki podrezultat): učestalost stolice, rektalno krvarenje i centralno ocijenjen endoskopski podrezultat. Umjeren do težak oblik aktivnog ulceroznog kolitisa definirao se kao mMS rezultat između 5 i 9, podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 te endoskopski podrezultat 2 (što se definiralo kao izražen eritem, obliteracija vaskularnog uzorka, vulnerabilnost sluznice i/ili erozije) ili endoskopski podrezultat od 3 (što se definiralo kao spontano krvarenje i ulceracija).

Ispitivanje uvodnog liječenja: QUASAR IS

U ispitivanju uvodnog liječenja QUASAR IS bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:2 za primanje guselkumaba u dozi od 200 mg ili placeba intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu. Ukupno je ocijenjen 701 bolesnik. Medijan mMS rezultata na početku ispitivanja iznosio je 7, pri čemu je 35,5% bolesnika imalo početni mMS rezultat 5 do 6, a njih 64,5% početni mMS rezultat 7 do 9, dok je 67,9% bolesnika imalo početni endoskopski podrezultat 3. Medijan dobi iznosio je 39 godina (raspon: 18 do 79 godina); 43,1% bolesnika bilo je ženskog spola; 72,5% identificiralo se kao bijelci, 21,4% kao Azijci, a 1% kao crnci.

Uključeni bolesnici mogli su uzimati stabilne doze oralnih aminosalicilata, MTX-a, 6-MP, AZA i/ili oralnih kortikosteroida. Na početku ispitivanja 72,5% bolesnika primalo je aminosalicilate, 20,8% njih imunomodulatore (MTX, 6-MP ili AZA), a 43,1% kortikosteroide. Istodobna primjena bioloških terapija ili JAK inhibitora nije bila dopuštena.

Ukupno je 49,1% bolesnika prethodno bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom i/ili JAK inhibitorom. Među njima je 87,5% bolesnika prethodno neuspješno liječeno inhibitorom TNF-a, 54,1% vedolizumabom, a 18% JAK inhibitorom, dok je 47,4% bolesnika prethodno neuspješno liječeno najmanje dvjema od tih terapija. Ukupno 48,4% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek ni JAK inhibitor, a 2,6% njih prethodno je primalo biološki lijek ili JAK inhibitor i nije doživjelo neuspjeh liječenja.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija definirana mMS rezultatom u 12. tjednu. Sekundarne mjere ishoda u 12. tjednu uključivale su simptomatsku remisiju, endoskopsko cijeljenje, klinički odgovor, histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice, poboljšanje umora i remisiju prema rezultatu Upitnika o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) (Tablica 3).

Značajno veći udjeli bolesnika bili su u kliničkoj remisiji u 12. tjednu u skupini liječenoj guselkumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Tablica 3: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost u 12. tjednu u ispitivanju QUASAR IS

Mjera ishoda	Placebo %	Uvodno liječenje guselkumabom u intravenskoj dozi od 200 mg ^a %	Razlika između liječenja (95% CI)
Klinička remisija^b			
Ukupna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%; 20%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%; 28%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 14%)
Simptomatska remisija^f			
Ukupna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%; 36%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%; 44%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%; 33%)
Endoskopsko cijeljenje^g			
Ukupna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%; 21%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%; 30%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%; 16%)
Klinički odgovor^h			
Ukupna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%; 41%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%; 46%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%; 41%)
Histološko-endoskopsko cijeljenje sluzniceⁱ			
Ukupna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Poboljšanje umora^j			
Ukupna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)

Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^k			
Ukupna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)

^a Guselkumab u dozi od 200 mg kao uvodna intravenska doza u 0., 4. i 8. tjednu.

^b Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja u odnosu na početnu vrijednost, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.

^c $p < 0,001$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode (prilagođena za stratifikacijske faktore: neuspješno liječenje biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom i istodobna primjena kortikosteroida na početku ispitivanja).

^d Dodatnih 7 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 11 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^e Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) i/ili JAK inhibitora za ulcerozni kolitis.

^f Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja te podrezultat za rektalno krvarenje 0.

^g Endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.

^h Smanjenje modificiranog Mayo rezultata od početka uvodnog liječenja za $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

ⁱ Kombinacija histološkog cijeljenja (infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripta, izostanak oštećenja kripta te izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva na temelju Geboesove ocjenjske ljestvice) i endoskopskog cijeljenja u skladu s prethodnom definicijom.

^j Umor se ocjenjivao na temelju Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava za mjerenje ishoda prema navodima bolesnika (PROMIS). Poboljšanje umora definiralo se kao smanjenje početnog rezultata za ≥ 7 bodova, što se smatra klinički značajnim.

^k Ukupan IBDQ rezultat ≥ 170 .

U ispitivanje QUASAR IS i ispitivanje QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze bilo je uključeno i 48 bolesnika s početnim mMS rezultatom 4, uključujući endoskopski podrezultat 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 . U bolesnika čiji je početni mMS rezultat iznosio 4 djelotvornost guselkumaba u odnosu na placebo, mjerena na temelju kliničke remisije, kliničkog odgovora i endoskopskog cijeljenja u 12. tjednu, bila je u skladu s onom u ukupnoj populaciji s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa.

Podrezultati za rektalno krvarenje i učestalost stolice

U bolesnika liječenih guselkumabom smanjenja podrezultata za rektalno krvarenje i učestalost stolice opažena su već u 2. tjednu, a nastavila su se smanjivati do 12. tjedna.

Ispitivanje terapije održavanja: QUASAR MS

Ispitivanje QUASAR MS ocjenjivalo je 568 bolesnika koji su ostvarili klinički odgovor u 12. tjednu nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili u ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze. U ispitivanju QUASAR MS ti su bolesnici bili randomizirani za primanje supkutane terapije održavanja guselkumabom u dozi 100 mg svakih 8 tjedana, guselkumabom u dozi 200 mg svaka 4 tjedna ili placebom tijekom 44 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija definirana mMS rezultatom u 44. tjednu. Sekundarne mjere ishoda u 44. tjednu uključivale su, između ostalog, simptomatsku remisiju, endoskopsko cijeljenje, kliničku remisiju bez primjene kortikosteroida, histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice, poboljšanje umora i remisiju prema IBDQ rezultatu (Tablica 4).

Značajno veći udjeli bolesnika bili su u kliničkoj remisiji u 44. tjednu u objema skupinama liječenima guselkumabom u odnosu na onu koja je primala placebo.

Tablica 4: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost u 44. tjednu u ispitivanju QUASAR MS

Mjera ishoda	Placebo %	Guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a %	Guselkumab 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b %	Razlika između liječenja (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinička remisija ^c					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Simptomatska remisija ^h					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida ⁱ					
Ukupna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoskopsko cijeljenje ^j					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice ^k					
Ukupna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinički odgovor ^l					
Ukupna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)

Održana klinička remisija u 44. tjednu u bolesnika koji su ostvarili kliničku remisiju 12 tjedana nakon uvodnog liječenja					
Ukupna populacija ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Normalizacija endoskopskih nalazaⁿ					
Ukupna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Poboljšanje umora^o					
Ukupna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^p					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

- ^a Supkutana injekcija guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 tjedana nakon režima uvodnog liječenja.
- ^b Supkutana injekcija guselkumaba u dozi od 200 mg svaka 4 tjedna nakon režima uvodnog liječenja.
- ^c Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja u odnosu na početnu vrijednost, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.
- ^d Bolesnici koji su ostvarili klinički odgovor 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze.
- ^e $p < 0,001$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode prilagođene za stratifikacijske faktore pri randomizaciji.
- ^f Dodatnih 7 bolesnika u skupini koja je primala placebo, 6 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg te 6 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.
- ^g Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) i/ili JAK inhibitora za ulcerozni kolitis.
- ^h Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja te podrezultat za rektalno krvarenje 0.
- ⁱ Ne zahtijevaju bilo kakvo liječenje kortikosteroidima najmanje 8 tjedana prije 44. tjedna i ujedno ispunjavaju kriterije za kliničku remisiju u 44. tjednu.
- ^j Endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.
- ^k Kombinacija histološkog cijeljenja (infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripta, izostanak oštećenja kripta te izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva na temelju Geboesove ocjenске ljestvice) i endoskopskog cijeljenja u skladu s prethodnom definicijom.
- ^l Smanjenje modificiranog Mayo rezultata od početka uvodnog liječenja za $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.
- ^m $p < 0,01$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode prilagođene za stratifikacijske faktore pri randomizaciji.
- ⁿ Endoskopski podrezultat 0.
- ^o Umor se ocjenjivao na temelju Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava za mjerenje ishoda prema navodima bolesnika (PROMIS). Poboljšanje umora definiralo se kao smanjenje početnog rezultata za ≥ 7 bodova, što se smatra klinički značajnim.
- ^p Ukupan IBDQ rezultat ≥ 170 .
- ^q Ispitanici koji su postigli kliničku remisiju 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze.
- ^r Dodatna 3 bolesnika u skupini koja je primala placebo, 3 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg i 3 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg prethodno su bila izložena biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nisu doživjela neuspjeh liječenja.

U ispitivanjima QUASAR IS i QUASAR MS djelotvornost i sigurnost guselkumaba dosljedno su zabilježene neovisno o dobi, spolu, rasi, tjelesnoj težini i prethodnom liječenju biološkom terapijom ili JAK inhibitorom.

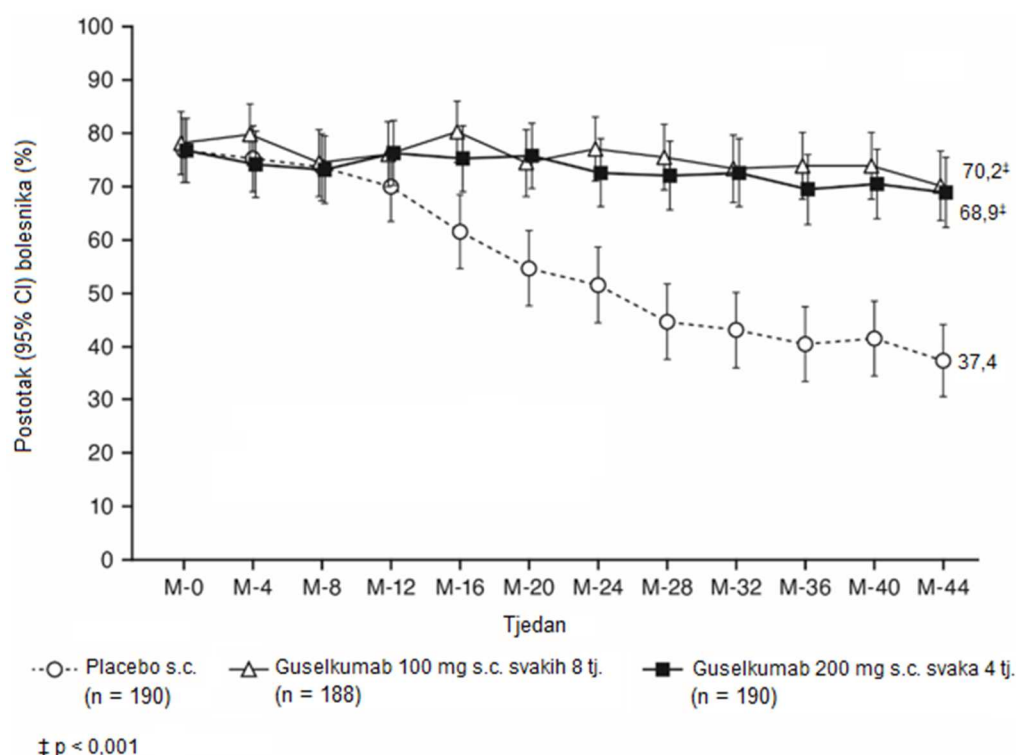
U ispitivanju QUASAR MS bolesnici s velikim upalnim opterećenjem po završetku uvodnog liječenja ostvarili su dodatnu korist od supkutane primjene guselkumaba u dozi od 200 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa supkutanom dozom od 100 mg svakih 8 tjedana. Među bolesnicima kojima je po završetku uvodnog liječenja CRP iznosio > 3 mg/l opažene su klinički značajne brojčane razlike od $> 15\%$ između skupina koje su primale dvije različite doze guselkumaba za sljedeće mjere ishoda u 44. tjednu: kliničku remisiju (48% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 30% uz 100 mg svakih 8 tjedana), održavanje kliničke remisije (88% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 50% uz 100 mg svakih 8 tjedana), kliničku remisiju bez primjene kortikosteroida (46% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 30% uz 100 mg svakih 8 tjedana), endoskopsko cijeljenje (52% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 35% uz 100 mg svakih 8 tjedana) i histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice (46% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 29% uz 100 mg svakih 8 tjedana).

U ispitivanje QUASAR MS bio je uključen i 31 bolesnik čiji je mMS rezultat na početku uvodnog liječenja iznosio 4, uključujući endoskopski podrezultat 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 , a koji je ostvario klinički odgovor 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze. U tih je bolesnika djelotvornost guselkumaba u odnosu na placebo, mjerena na temelju kliničke remisije, kliničkog odgovora i endoskopskog cijeljenja u 44. tjednu, bila u skladu s onom u ukupnoj populaciji.

Simptomatska remisija tijekom vremena

U ispitivanju QUASAR MS simptomatska remisija, definirana kao podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja i podrezultat za rektalno krvarenje 0, održala se do 44. tjedna u objema skupinama liječenima guselkumabom, dok je u skupini koja je primala placebo opaženo njezino smanjenje (Slika 1):

Slika 1: Udio bolesnika u simptomatskoj remisiji do 44. tjedna u ispitivanju QUASAR MS



Bolesnici koji su odgovorili na produljeno liječenje guselkumabom u 24. tjednu

Bolesnici liječeni guselkumabom koji nisu ostvarili klinički odgovor u 12. tjednu uvodnog liječenja primili su supkutane doze guselkumaba od 200 mg u 12., 16. i 20. tjednu. U ispitivanju QUASAR IS 66/120 (55%) bolesnika liječenih guselkumabom koji nisu postigli klinički odgovor u 12. tjednu uvodnog liječenja ostvarili su klinički odgovor u 24. tjednu. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje guselkumabom u 24. tjednu bili su uključeni u ispitivanje QUASAR MS i primali su supkutane doze guselkumaba od 200 mg svaka 4 tjedna. U 44. tjednu ispitivanja QUASAR MS, 83/123 (67%) tih bolesnika održalo je klinički odgovor, a njih 37/123 (30%) ostvarilo je kliničku remisiju.

Povrat djelotvornosti nakon gubitka odgovora na guselkumab

Devetnaest bolesnika koji su primali guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana i doživjeli prvi gubitak odgovora (10%) između 8. i 32. tjedna ispitivanja QUASAR MS primalo je zaslijepljeno liječenje guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna. Njih 11 (58%) ostvarilo je simptomatski odgovor, a 5 bolesnika (26%) ostvarilo je simptomatsku remisiju nakon 12 tjedana.

Histološka i endoskopska ocjena

Histološka remisija definirala se kao histološki rezultat na Geboesovoj ljestvici ≤ 2 B.0 (bez prisutnosti neutrofila u sluznici [i lamini propriji i epitelu], izostanak oštećenja krupta i izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva prema Geboesovoj ocjenskoj ljestvici). U ispitivanju QUASAR IS histološku remisiju u 12. tjednu postiglo je 40% bolesnika liječenih guselkumabom i 19% onih koji su primali placebo. U ispitivanju QUASAR MS histološku remisiju u 44. tjednu postiglo je 59% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, 61% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 27% bolesnika koji su primali placebo.

Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice definirala se kao endoskopski podrezultat 0. U ispitivanju QUASAR IS normalizaciju endoskopskog nalaza u 12. tjednu postiglo je 15% bolesnika liječenih guselkumabom i 5% bolesnika koji su primali placebo.

Objedinjeni ishodi za histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice

Objedinjene ishode, koji su uključivali simptomatsku remisiju, normalizaciju endoskopskog nalaza, histološku remisiju i razinu fekalnog kalprotektina ≤ 250 mg/kg u 44. tjednu, ostvario je veći udio bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana (22%) ili 200 mg svaka 4 tjedna (28%) u odnosu na one koji su primali placebo (9%).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U 12. tjednu ispitivanja QUASAR IS bolesnici liječeni guselkumabom su u usporedbi s onima koji su primali placebo ostvarili veća i klinički značajna poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva u odnosu na početak ispitivanja, što se ocjenjivalo na temelju ukupnog IBDQ rezultata i rezultata za sve domene IBDQ-a (crijevne simptome, uključujući bol u abdomenu i neodgodivu potrebu za pražnjenjem crijeva, sistemsku funkciju, emocionalnu funkciju i društvenu funkciju). Ta su se poboljšanja održala do 44. tjedna u bolesnika liječenih guselkumabom u ispitivanju QUASAR MS.

Hospitalizacije povezane s ulceroznim kolitisom

Do 12. tjedna ispitivanja QUASAR IS hospitalizacije povezane s ulceroznim kolitisom zabilježene su kod manjeg udjela bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo (1,9%; 8/421 naspram 5,4%; 15/280).

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na oralne kortikosteroide, konvencionalne imunomodulatore (AZA, 6-MP, MTX) i/ili biološku terapiju (inhibitor TNF-a ili vedolizumab) ili nisu podnosili te terapije ocjenjivale su se u trima kliničkim ispitivanjima faze III: dvama 48-tjednim multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo i aktivnim lijekom (ustekinumabom) kontroliranim ispitivanjima s paralelnim skupinama koja su imala identičan dizajn (GALAXI 2 i GALAXI 3) i jednom 24-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (GRAVITI). Sva tri ispitivanja imala su dizajn bez ponovne randomizacije (engl. *treat-through*): bolesnici randomizirani za primanje guselkumaba (ili ustekinumaba u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3) nastavili su primiti tu terapiju za cijelog trajanja ispitivanja.

GALAXI 2 i GALAXI 3

U ispitivanjima faze III GALAXI 2 i GALAXI 3 umjeren do težak oblik aktivne Crohnove bolesti definirao se kao indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Crohn's Disease Activity Indeks*, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450 i pojednostavljeni endoskopski indeks težine Crohnove bolesti (engl. *Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 (ili ≥ 4 za bolesnike s izoliranom bolešću ileuma). Dodatni kriteriji za ispitivanja GALAXI 2/3 uključivali su srednju vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice > 3 ili srednju vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu > 1 .

U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:2:2:1 za primanje guselkumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna odnosno guselkumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana ili ustekinumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od približno 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 90 mg svakih 8 tjedana, ili su primali placebo. Bolesnici koji nisu odgovorili na placebo od 12. tjedna primali su ustekinumab.

Ukupno je u ispitivanjima GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) ocijenjen 1021 bolesnik. Medijan dobi iznosio je 34 godine (raspon: 18 do 83 godine); 57,6% bolesnika bilo je muškog spola; 74,3% identificiralo se kao bijelci, 21,3% kao Azijci, a 1,5% kao crnci.

U ispitivanju GALAXI 2, 52,8% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom (50,6% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno najmanje 1 inhibitorom TNF α , a 7,5% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno vedolizumabom), 41,9% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek, a 5,3% njih prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh

liječenja. Na početku ispitivanja 37,4% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 29,9% njih konvencionalne imunomodulatore.

U ispitivanju GALAXI 3, 51,9% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom (50,3% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno najmanje 1 inhibitorom TNF α , a 9,6% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno vedolizumabom), 41,5% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek, a 6,6% njih prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 36,1% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 30,2% njih konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati za koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda u odnosu na placebo u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 prikazani su u Tablici 5 (12. tjedan) i Tablici 6 (48. tjedan). Rezultati za glavne sekundarne mjere ishoda u 48. tjednu u odnosu na ustekinumab prikazani su u Tablici 7 i Tablici 8.

Tablica 5: Udio bolesnika koji su postigli koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 12. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Uvodno intravensko liječenje guselkumabom ^a %	Placebo %	Uvodno intravensko liječenje guselkumabom ^a %
Koprimaryne mjere ishoda za djelotvornost				
Klinička remisija^b u 12. tjednu				
Ukupna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Endoskopski odgovor^e u 12. tjednu				
Ukupna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost				
Remisija prema PRO-2 rezultatu^f u 12. tjednu				
Ukupna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Poboljšanje umora^g u 12. tjednu				
Ukupna populacija	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h u 12. tjednu				
Ukupna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)

Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a Uvodno intravensko liječenje guselkumabom u dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu – U ovom su stupcu prikazani objedinjeni podaci za obje skupine liječene guselkumabom jer su bolesnici do 12. tjedna primali isti uvodni intravenski režim.
- ^b Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150.
- ^c Dodatnih 9 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 38 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u intravenskoj dozi od 200 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.
- ^d Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a ili vedolizumab) za Crohnovu bolest.
- ^e Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .
- ^f Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.
- ^g Poboljšanje umora definira se kao poboljšanje rezultata Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava PROMIS za ≥ 7 bodova.
- ^h Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tablica 6: Udio bolesnika koji su postigli glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 48. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^c u 48. tjednu^f						
Ukupna populacija	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Endoskopski odgovor^d u 48. tjednu^f						
Ukupna populacija	7% (N=76)	38% ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

- ^a Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.
- ^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.
- ^c Klinička remisija bez primjene kortikosteroida definira se kao CDAI rezultat < 150 bez primjene kortikosteroida u 48. tjednu.
- ^d Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Sudionici koji su u 12. tjednu ispunjavali kriterije za nedovoljno dobar odgovor smatrali su se bolesnicima bez odgovora u 48. tjednu, neovisno o liječevoj skupini.

Tablica 7: Udio bolesnika koji su postigli glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na ustekinumab u 48. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^c	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^c
Klinička remisija u 48. tjednu i endoskopski odgovor^d u 48. tjednu						
Ukupna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odgovor^e u 48. tjednu^l						
Ukupna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopska remisija^f u 48. tjednu						
Ukupna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Klinička remisija^g u 48. tjednu						
Ukupna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^h u 48. tjednu^l						
Ukupna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Postojana klinička remisijaⁱ u 48. tjednu						
Ukupna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisija prema PRO-2 rezultatu^j u 48. tjednu						
Ukupna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a Ustekinumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 90 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^c Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.

^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora u skladu s definicijama u nastavku.

^e Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^f Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .

^g Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 .

^h Klinička remisija bez primjene kortikosteroida definira se kao CDAI rezultat < 150 bez primjene kortikosteroida u 48. tjednu.

ⁱ Postojana klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 pri $\geq 80\%$ svih posjeta između 12. i 48. tjedna (najmanje 8 od 10 posjeta), koji moraju uključivati posjet u 48. tjednu.

^j Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.

^k $p < 0,05$

^l Odgovori u 48. tjednu ocjenjivali su se neovisno o kliničkom odgovoru u 12. tjednu.

Tablica 8: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na ustekinumab u 48. tjednu prema objedinjenim podacima iz ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom^c
Klinička remisija u 48. tjednu i endoskopski odgovor^d u 48. tjednu			
Ukupna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odgovor^g u 48. tjednu			
Ukupna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h u 48. tjednu			
Ukupna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Klinička remisijaⁱ u 48. tjednu			
Ukupna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 90 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^c Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.

^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora u skladu s definicijama u nastavku.

^e Dodatnih 14 bolesnika u skupini koja je primala ustekinumab, 21 bolesnik u skupini koja je primala guselkumab u supkutanom dozi od 200 mg svaka 4 tjedna i 17 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u supkutanom dozi od 100 mg svakih 8 tjedana prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^f Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^g Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^h Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .

ⁱ Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 .

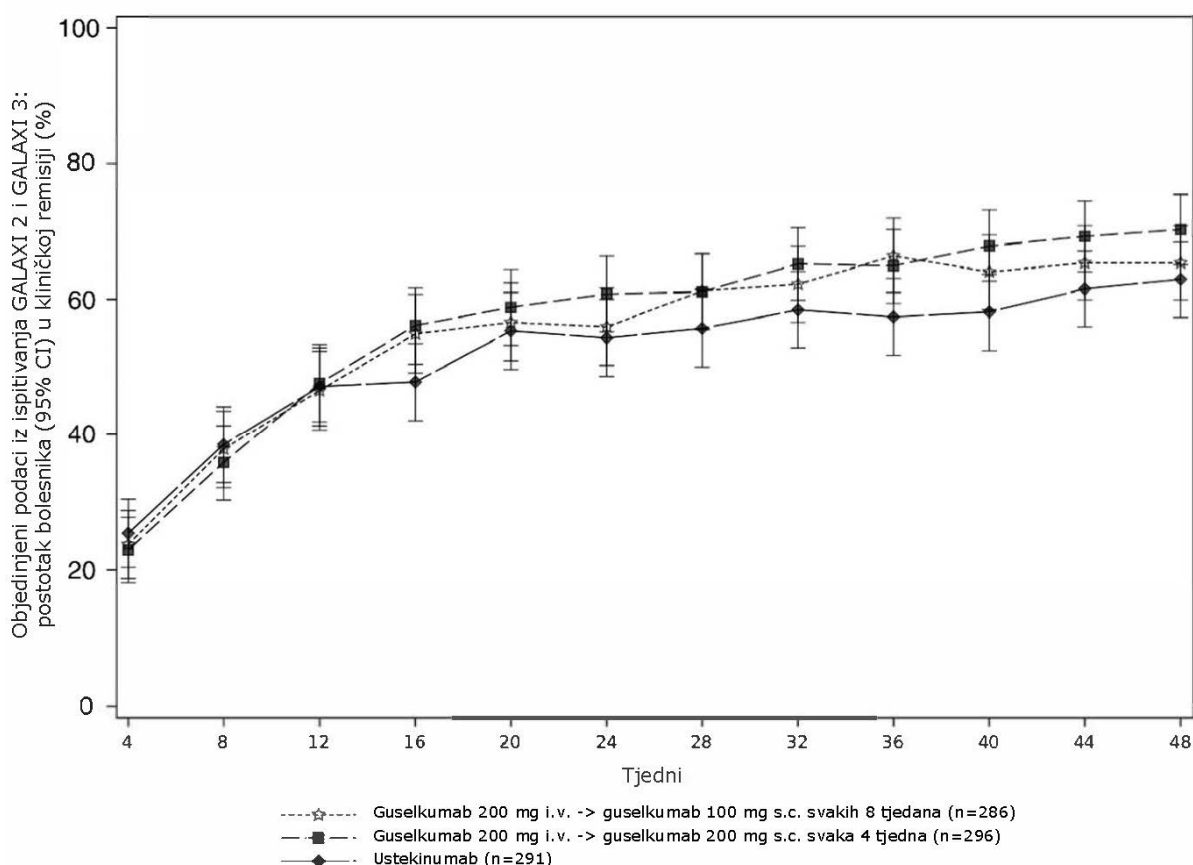
U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 djelotvornost i sigurnost guselkumaba dosljedno su se bilježile neovisno o dobi, spolu, rasi i tjelesnoj težini.

Prema analizi potpopulacija iz objedinjenih ispitivanja faze III iz programa GALAXI, bolesnici s velikim upalnim opterećenjem po završetku uvodnog liječenja ostvarili su dodatnu korist od primjene guselkumaba u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa supkutanom dozom održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana. Među bolesnicima kojima je po završetku uvodnog liječenja CRP iznosio > 5 mg/l opažene su klinički značajne razlike između dviju skupina koje su primale različite doze guselkumaba za sljedeće mjere ishoda: kliničku remisiju u 48. tjednu (54,1% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 71,0% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna), endoskopski odgovor u 48. tjednu (36,5% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 50,5% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna) i remisiju prema PRO-2 rezultatu u 48. tjednu (51,8% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 61,7% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna).

Klinička remisija tijekom vremena

CDAI rezultati bilježili su se pri svakom bolesnikovu posjetu. Na Slici 2 prikazan je udio bolesnika u kliničkoj remisiji do 48. tjedna.

Slika 2: Udio bolesnika u kliničkoj remisiji do 48. tjedna prema objedinjenim podacima iz ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3



Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U 12. tjednu su u skupinama koje su primale guselkumab u usporedbi s onom koja je primala placebo opažena veća poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva u odnosu na početak ispitivanja, što se ocjenjivalo na temelju ukupnog IBDQ rezultata. Ta su se poboljšanja u obama ispitivanjima održala do 48. tjedna.

GRAVITI

U ispitivanju faze III GRAVITI umjeren do težak oblik aktivne Crohnove bolesti definirao se kao CDAI rezultat ≥ 220 i ≤ 450 i SES-CD rezultat ≥ 6 (ili ≥ 4 za bolesnike s izoliranom bolešću ileuma) te srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≥ 4 ili srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≥ 2 .

U ispitivanju GRAVITI bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje guselkumaba u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno guselkumaba u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna, ili placebo. Svi bolesnici iz skupine koja je primala placebo koji su zadovoljili kriterije za prelazak na aktivno (*rescue*) liječenje primili su guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 16., 20. i 24. tjednu, a zatim su primali supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana.

Ukupno je ocijenjeno 347 bolesnika. Medijan dobi iznosio je 36 godina (raspon: 18 do 83 godine); 58,5% bolesnika bilo je muškog spola; 66% identificiralo se kao bijelci, 21,9% kao Azijci, a 2,6% kao crnci.

U ispitivanju GRAVITI 46,4% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom, 46,4% prethodno nije primalo biološki lijek, a 7,2% prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 29,7% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 28,5% njih konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati za koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u 12. tjednu u odnosu na placebo prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9: Udio bolesnika koji su postigli koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 12. tjednu ispitivanja GRAVITI

	Placebo	Guselkumab u dozi od 400 mg supkutanom injekcijom ^a
Koprimaryne mjere ishoda za djelotvornost		
Klinička remisija^b u 12. tjednu		
Ukupna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odgovor^f u 12. tjednu		
Ukupna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost		
Klinički odgovor^g u 12. tjednu		
Ukupna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisija prema PRO-2 rezultatu^h u 12. tjednu		
Ukupna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)

Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab u supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu

^b Klinička remisija: CDAI rezultat < 150

^c $p < 0,001$

^d Dodatnih 8 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 17 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u supkutanoj dozi od 400 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^e Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF- α , vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^f Endoskopski odgovor: poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$.

^g Klinički odgovor: smanjenje početnog CDAI rezultata za ≥ 100 bodova ili CDAI < 150.

^h Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.

Kliničku remisiju u 24. tjednu postigao je značajno veći udio bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna nego onih koji su primali placebo (60,9% odnosno 58,3% naspram 21,4%, p -vrijednost < 0,001 za obje usporedbe). Kliničku remisiju u 48. tjednu postiglo je 60% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana te 66,1% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna ($p < 0,001$ u odnosu na placebo za obje usporedbe).

Endoskopski odgovor u 48. tjednu postiglo je 44,3% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana te 51,3% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna ($p < 0,001$ u odnosu na placebo za obje usporedbe).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U ispitivanju GRAVITI opažena su klinički značajna poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva, koja se ocjenjivala na temelju ukupnog IBDQ rezultata u 12. i 24. tjednu u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja guselkumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne supkutane injekcije guselkumaba od 100 mg u zdravih ispitanika, srednja vrijednost ($\pm$ SD) vršnih serumskih koncentracija (C_{max}) guselkumaba od $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ postignuta je približno 5,5 dana nakon primjene doze. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost guselkumaba nakon jedne supkutane injekcije od 100 mg u zdravih ispitanika iznosila je približno 49%.

Nakon supkutane primjene 100 mg guselkumaba u 0. i 4. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga u bolesnika s plak psorijazom, serumске koncentracije guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 20. tjedna. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže u dvama ispitivanjima faze III kod plak psorijaze iznosila je $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumaba u bolesnika s psorijatičnim artritisom bila je slična onoj u bolesnika s psorijazom. Nakon supkutane primjene guselkumaba u dozi od 100 mg u 0. i 4. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju

dinamičke ravnoteže također je iznosila približno 1,2 µg/ml. Nakon supkutane primjene guselkumaba u dozi od 100 mg svaka 4 tjedna, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 3,8 µg/ml.

Farmakokinetika guselkumaba bila je slična u bolesnika s ulceroznim kolitisom i onih s Crohnovom bolešću. Nakon preporučenog režima primjene intravenske uvodne doze guselkumaba u dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, srednja vrijednost vršnih koncentracija guselkumaba u serumu u 8. tjednu iznosila je 68,27 µg/ml u bolesnika s ulceroznim kolitisom te 70,5 µg/ml u onih s Crohnovom bolešću.

Nakon preporučenog režima primjene supkutane uvodne doze guselkumaba od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, procijenjena srednja vrijednost vršnih koncentracija lijeka u serumu iznosila je 27,7 µg/ml u bolesnika s Crohnovom bolešću. Ukupna sistemska izloženost (AUC) nakon preporučenog režima uvodnog liječenja bila je slična kod supkutane i intravenske primjene.

Nakon supkutane primjene doze održavanja guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,4 µg/ml odnosno 10,7 µg/ml.

Nakon supkutane primjene doze održavanja guselkumaba od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s Crohnovom bolešću, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,2 µg/ml odnosno 10,1 µg/ml.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije tijekom terminalne faze (V_z) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od približno 7 do 10 l u svim ispitivanjima.

Biotransformacija

Točan put kojim se guselkumab metabolizira nije okarakteriziran. Budući da je guselkumab humano IgG monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Srednja vrijednost sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od 0,288 do 0,479 l/dan u svim ispitivanjima. Srednja vrijednost poluvijeka ($T_{1/2}$) guselkumaba u svim je ispitivanjima iznosila približno 17 dana u zdravih ispitanika, približno 15 do 18 dana u bolesnika s plak psorijazom te približno 17 dana u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da istodobna primjena NSAIL-ova, AZA, 6-MP, oralnih kortikosteroida i csDMARD-ova, kao što je MTX, nije utjecala na klirens guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost guselkumabu (C_{max} i AUC) nakon jedne supkutane injekcije doza u rasponu od 10 mg do 300 mg u zdravih ispitanika ili bolesnika s plak psorijazom povećavala se približno proporcionalno dozi. Serumske koncentracije guselkumaba bile su približno proporcionalne dozi nakon intravenske primjene u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Pedijatrijski bolesnici

Nije utvrđena farmakokinetika guselkumaba u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici

Nisu provedena specifična ispitivanja primjene u starijih bolesnika. Od 1384 bolesnika s plak psorijazom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, 70 bolesnika imalo je 65 ili više godina, uključujući 4 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Od 746 bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III, ukupno 38 bolesnika imalo je 65 ili više godina, a nijedan bolesnik nije imao 75 ili više godina. Od 859 bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze II/III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, ukupno su 52 bolesnika imala 65 ili više godina, a 9 bolesnika imalo je 75 ili više godina. Od 1009 bolesnika s Crohnovom bolešću koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, ukupno je 39 bolesnika imalo 65 ili više godina, a 5 bolesnika imalo je 75 ili više godina.

Populacijske farmakokinetičke analize provedene u bolesnika s plak psorijazom, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću pokazale su da nema primjetnih promjena procijenjene vrijednosti CL/F u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nije provedeno specifično ispitivanje kojim bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije na farmakokinetiku guselkumaba. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nepromijenjenog guselkumaba, koji je IgG monoklonsko protutijelo, biti niska i od neznatne važnosti. Slično tome, IgG monoklonska protutijela uglavnom se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na klirens guselkumaba. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, ni klirens kreatinina ni jetrena funkcija nisu značajno utjecali na klirens guselkumaba.

Tjelesna težina

Klirens i volumen distribucije guselkumaba povećavaju se s porastom tjelesne težine. Međutim, opaženi podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati dozu zbog tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti te prenatalnog i postnatalnog razvoja.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima guselkumab se dobro podnosio i nakon intravenske i nakon supkutane primjene. Tjedna supkutana primjena doze od 50 mg/kg majmunima dovela je do izloženosti (AUC) koje su bile najmanje 23 puta veće od maksimalne kliničke izloženosti nakon intravenske primjene doze od 200 mg. Osim toga, tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ciljanog farmakološkog ispitivanja sigurnosti za kardiovaskularni sustav provedenog na makaki majmunima nisu primijećeni štetni imunotoksični ni kardiovaskularni učinci.

Nisu opažene predneoplastične promjene u histopatološkim ocjenama životinja liječenih do 24 tjedna kao ni nakon 12-tjednog razdoblja oporavka tijekom kojega su razine djelatne tvari bile mjerljive u serumu.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti ni kancerogenosti guselkumaba.

Guselkumab nije pronađen u mlijeku ženki makaki majmuna pri mjerenju provedenom 28. dana nakon okota.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2 ml otopine u napunjenoj staklenoj štrcaljki s čepom od bromobutilne gume, pričvršćenom iglom i zaštitnim pokrovom igle u automatskom štitniku za iglu.

Tremfya dolazi u pakiranjima koje sadrži jednu napunjenu štrcaljku i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2 ml otopine u napunjenoj staklenoj štrcaljki s čepom od bromobutilne gume uklopljenoj u napunjenu brizgalicu s automatskim štitnikom za iglu.

Tremfya dolazi u pakiranju koje sadrži jednu napunjenu brizgalicu i u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene brizgalice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon vađenja iz hladnjaka napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu treba ostaviti u kutiji i pričekati 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu prije nego što se Tremfya injicira. Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica ne smije se tresti.

Prije primjene preporučuje se vizualno pregledati napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu. Otopina mora biti bistra i bezbojna do svjetložuta, a smije sadržavati nekoliko malih bijelih ili prozirnih čestica. Tremfya se ne smije primijeniti ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike čestice.

U svakoj kutiji nalaze se „Upute za uporabu“, u kojima se detaljno opisuje postupak pripreme i primjene lijeka napunjenom štrcaljkom ili napunjenom brizgalicom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/17/1234/006 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1234/007 2 napunjene štrcaljke

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/17/1234/008 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1234/009 2 napunjene brizgalice

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. studenoga 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg guselkumaba u 20 ml otopine (10 mg/ml). Nakon razrjeđivanja jedan ml sadrži 0,8 mg guselkumaba.

Guselkumab je potpuno humano imunoglobulinsko G1 lambda (IgG1 λ) monoklonsko protutijelo, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bistra i bezbojna do svjetložuta te ima ciljni pH 5,8 i osmolarnost od približno 302,7 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ulcerozni kolitis

Tremfya je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju, ili nisu podnosili te terapije.

Crohnova bolest

Tremfya je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju, ili nisu podnosili te terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je indiciran.

Guselkumab 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju smije se primjenjivati samo za uvodnu dozu.

Doziranje

Ulcerozni kolitis

Preporučena uvodna doza je 200 mg intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu.

Po završetku uvodnog režima liječenja preporučena doza održavanja počevši od 16. tjedna iznosi 100 mg supkutanom injekcijom svakih 8 tjedana. Alternativno se, u bolesnika koji prema kliničkoj prosudbi ne ostvare odgovarajuću terapijsku korist uz uvodno liječenje, može razmotriti primjena doze održavanja od 200 mg supkutanom injekcijom počevši od 12. tjedna i zatim svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 100 mg otopinu za injekciju i 200 mg*

otopinu za injekciju.

Tijekom liječenja guselkumabom mogu se nastaviti primjenjivati imunomodulatori i/ili kortikosteroidi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje guselkumabom primjena kortikosteroida može se smanjiti ili prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

U bolesnika kod kojih nema dokaza za terapijsku korist nakon 24 tjedna liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Crohnova bolest

Preporučuje se bilo koji od sljedeća dva uvodna režima liječenja:

- 200 mg intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu.
- ili
- 400 mg supkutanom injekcijom (primijenjeno u obliku dvije uzastopne injekcije od 200 mg) u 0., 4. i 8. tjednu. *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 200 mg otopinu za injekciju.*

Po završetku uvodnog režima liječenja preporučena doza održavanja počevši od 16. tjedna iznosi 100 mg supkutanom injekcijom svakih 8 tjedana. Alternativno se, u bolesnika koji prema kliničkoj prosudbi ne ostvare odgovarajuću terapijsku korist uz uvodno liječenje, može razmotriti primjena doze održavanja od 200 mg supkutanom injekcijom počevši od 12. tjedna i zatim svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). *Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Tremfya 100 mg otopinu za injekciju i 200 mg otopinu za injekciju.*

Tijekom liječenja guselkumabom mogu se nastaviti primjenjivati imunomodulatori i/ili kortikosteroidi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje guselkumabom primjena kortikosteroida može se smanjiti ili prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

U bolesnika kod kojih nema dokaza za terapijsku korist nakon 24 tjedna liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je primijeniti što je prije moguće. Primjenu zatim treba nastaviti prema redovnom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Postoje ograničene informacije o primjeni u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina i vrlo ograničene informacije o primjeni u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Tremfya se nije ispitivala u tim populacijama bolesnika. U načelu se ne očekuje da će navedena stanja u značajnoj mjeri utjecati na farmakokinetiku monoklonskih protutijela pa se smatra da nije potrebno prilagođavati dozu. Za dodatne informacije o eliminaciji guselkumaba vidjeti dio 5.2.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tremfya u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je samo za intravensku primjenu. Treba ga primjenjivati tijekom razdoblja od najmanje jednog sata. Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Ozbiljna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički važne aktivne infekcije (npr. aktivna tuberkuloza, vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Guselkumab može povećati rizik od infekcija. Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s bilo kakvom klinički važnom aktivnom infekcijom sve dok se ona ne povuče ili ne liječi na odgovarajući način.

Bolesnike koji se liječe guselkumabom treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi klinički važne kronične ili akutne infekcije. Ako se kod bolesnika razvije klinički važna ili ozbiljna infekcija ili ako on ne odgovara na standardnu terapiju, treba ga pažljivo nadzirati, a liječenje je potrebno prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Testiranje na tuberkulozu prije liječenja

Prije uvođenja liječenja potrebno je utvrditi imaju li bolesnici tuberkulozu. Bolesnike koji primaju guselkumab treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja. U bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su primili odgovarajuću terapiju, potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije uvođenja liječenja.

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). Neke ozbiljne reakcije preosjetljivosti nastupile su više dana nakon liječenja guselkumabom, uključujući slučajeve praćene urtikarijom i dispnejom. Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, treba odmah prekinuti primjenu guselkumaba i uvesti odgovarajuću terapiju.

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

U kliničkim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa, opažena je povećana incidencija povišenih vrijednosti jetrenih enzima u bolesnika koji su primali guselkumab svaka 4 tjedna u usporedbi s onima koji su primali guselkumab svakih 8 tjedana i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8).

Kad se guselkumab primjenjuje svaka 4 tjedna za liječenje psorijatičnog artritisa, preporučuje se praćenje vrijednosti jetrenih enzima na početku, a nakon toga u skladu s rutinskim mjerama skrbi. U slučaju povišenih vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) te sumnje na oštećenje jetre izazvano lijekom potrebno je privremeno prekinuti liječenje dok se ta dijagnoza ne isključi.

Cijepljenje

Prije početka liječenja guselkumabom potrebno je razmotriti primjenu svih potrebnih cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe guselkumabom ne smiju istodobno primiti živa cjepiva. Nema dostupnih podataka o odgovoru na živa ili inaktivirana cjepiva.

Prije primjene živih virusnih ili živih bakterijskih cjepiva potrebno je prekinuti liječenje tijekom najmanje 12 tjedana nakon posljednje doze, a primjena se može nastaviti 2 tjedna nakon cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo za dodatne informacije i smjernice o istodobnoj primjeni imunosupresivnih lijekova nakon cijepljenja.

Pomoćne tvari s pomoćnim učinkom

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 10 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije sa supstratima CYP450

U jednom ispitivanju faze I provedenom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom promjene u sistemskoj izloženosti (C_{max} i AUC_{inf}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeinu nakon jedne doze guselkumaba nisu bile klinički značajne, što ukazuje na to da interakcije između guselkumaba i supstrata različitih CYP enzima (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) nisu vjerojatne. Nije potrebno prilagođavati dozu pri istodobnoj primjeni guselkumaba i supstrata CYP450.

Istodobna imunosupresivna terapija ili fototerapija

U ispitivanjima kod psorijaze nisu se ocjenjivale sigurnost i djelotvornost guselkumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapijom. U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa istodobna primjena metotreksata (MTX-a) naizgled nije utjecala na sigurnost ili djelotvornost guselkumaba.

U ispitivanjima kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti istodobna primjena imunomodulatora (npr. azatioprina [AZA]) ili kortikosteroida naizgled nije utjecala na sigurnost ili djelotvornost guselkumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 12 tjedana po završetku liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni guselkumaba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Tremfya tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se guselkumab u majčino mlijeko. Poznato je da se humana IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko prvih nekoliko dana nakon rođenja, a da se izlučivanje ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije; posljedično, rizik za dojeno dijete tijekom ovog razdoblja ne može se isključiti. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili suzdržavanju od liječenja lijekom Tremfya, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu. Vidjeti dio 5.3 za informacije o izlučivanju guselkumaba u mlijeko životinja (ženki makaki majmuna).

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak guselkumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tremfya ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava lijeka bile su infekcije dišnih putova (otprilike 8% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod ulceroznog kolitisa, 11% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Crohnove bolesti i 15% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze i psorijatičnog artritisa).

Sveukupan sigurnosni profil u bolesnika liječenih lijekom Tremfya sličan je u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navodi se popis nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, kao i nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije dišnih putova
	manje često	herpes simpleks infekcije
	manje često	<i>tinea</i> (gljivična infekcija kože)
	manje često	gastroenteritis
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	preosjetljivost
	rijetko	anafilaksija
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	reakcije na mjestu injiciranja
Pretrage	često	povišene vrijednosti transaminaza
	manje često	smanjenje broja neutrofila

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti transaminaza

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa nuspojave „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a i AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza, odstupanja u nalazima testova

jetrene funkcije i hipertransaminazemiju) bile su češće prijavljene u skupinama liječenima guselkumabom (8,6% u skupini liječenoj supkutano dozom od 100 mg svaka 4 tjedna i 8,3% u onoj liječenoj supkutano dozom od 100 mg svakih 8 tjedana) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (4,6%). Tijekom 1 godine nuspojave „povišene vrijednosti transaminaza“ (kako su prethodno opisani) prijavilo je 12,9% bolesnika u skupini liječenoj svaka 4 tjedna i 11,7% bolesnika u onoj liječenoj svakih 8 tjedana.

Prema nalazima laboratorijskih pretraga, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT i AST) u većini su slučajeva bila $\leq 3 \times$ iznad gornje granice normale (GGN). Povišenja vrijednosti transaminaza $> 3 \times$ $\leq 5 \times$ GGN odnosno $> 5 \times$ GGN bila su rijetka i češće su se javljala u skupini koja je guselkumab primala svaka 4 tjedna, nego u onoj koja ga je primala svakih 8 tjedana (Tablica 2). Sličan uzorak učestalosti prema težini i liječenoj skupini bio je zabilježen do kraja 2-godišnjeg kliničkog ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa.

Tablica 2: Učestalost povišenih vrijednosti transaminaza nakon početka liječenja u dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa

	Tijekom 24 tjedna ^a			Tijekom 1 godine ^b	
	Placebo N=370	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana N=373 ^c	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna N=371 ^c	guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana N=373 ^c	guselkumab 100 mg svaka 4 tjedna N=371 ^c
ALT					
$> 1 \times \leq 3 \times$ GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
$> 3 \times \leq 5 \times$ GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$> 5 \times$ GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
$> 1 \times \leq 3 \times$ GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
$> 3 \times \leq 5 \times$ GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
$> 5 \times$ GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a placebom kontrolirano razdoblje.

^b nisu uključeni bolesnici koji su na početku ispitivanja bili randomizirani za primanje placeba, a prešli su na liječenje guselkumabom.

^c broj bolesnika s najmanje jednom procjenom specifičnih laboratorijskih pretraga tijekom vremenskog razdoblja, nakon početka liječenja.

U kliničkim je ispitivanjima psorijaze učestalost povišenja vrijednosti transaminaza (ALT i AST), tijekom godinu dana liječenja guselkumabom svakih 8 tjedana, bila slična onoj opaženoj kod primjene guselkumaba svakih 8 tjedana u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa. Tijekom 5 godina liječenja, incidencija povišenja vrijednosti transaminaza nije se povećala s brojem godina liječenja guselkumabom. U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila $\leq 3 \times$ GGN.

U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila prolazna i nisu dovela do prekida liječenja.

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom placebom kontroliranog razdoblja uvodnog liječenja (0. - 12. tjedan) štetni događaji obuhvaćeni pojmom „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza i povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije) češće su prijavljeni u skupinama liječenima guselkumabom (1,7% bolesnika) nego u skupini koja je primala placebo (0,6% bolesnika). Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom razdoblja prijavljivanja od približno godinu dana štetni događaji obuhvaćeni pojmom „povišene vrijednosti transaminaza“ (uključujući povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti transaminaza, poremećaj jetrene funkcije i povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije) prijavljeni su u 3,4% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 4,1% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s 2,4% bolesnika koji su primali placebo.

Prema nalazima laboratorijskih pretraga iz objedinjenih kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, učestalost povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a bila je manja od one opažene u kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa. Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom placebom kontroliranog razdoblja (do 12. tjedna) u bolesnika koji su primali guselkumab prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a ($< 1\%$ bolesnika) i AST-a ($< 1\%$ bolesnika) $\geq 3 \times \text{GGN}$. Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i faze III kod Crohnove bolesti, tijekom razdoblja prijavljivanja od približno godinu dana povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a $\geq 3 \times \text{GGN}$ prijavljena su u 2,7% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 2,6% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s 1,9% bolesnika koji su primali placebo. U većini su slučajeva povišenja vrijednosti transaminaza bila prolazna i nisu dovela do prekida liječenja.

Smanjenje broja neutrofila

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa nuspojava „smanjenje broja neutrofila“ bila je češće prijavljena u skupini liječenoj guselkumabom (0,9%) nego u onoj koja je primala placebo (0%). Tijekom 1 godine nuspojava „smanjenje broja neutrofila“ prijavljena je u 0,9% bolesnika liječenih guselkumabom. Smanjenje broja neutrofila u krvi u većini je slučajeva bilo blago i prolazno te nije bilo praćeno infekcijom niti je dovelo do prekida liječenja.

Gastroenteritis

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod psorijaze, gastroenteritis se češće javljao u skupini liječenoj guselkumabom (1,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,7%). Kroz 264 tjedna, 5,8% od ukupnog broja bolesnika liječenih guselkumabom prijavilo je gastroenteritis. Gastroenteritis kao nuspojava nije bio ozbiljan i nije doveo do prekida liječenja guselkumabom tijekom 264 tjedna. Stope gastroenteritisa opažene u placebom kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa bile su slične onima zabilježenima u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze.

Reakcije na mjestu injiciranja

U dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijaze reakcije na mjestu injiciranja su se tijekom 48 tjedana javile kod 0,7% injekcija guselkumaba i 0,3% injekcija placeba. Kroz 264 tjedna, 0,4% injekcija guselkumaba je bilo povezano s reakcijama na mjestu injiciranja. Reakcije na mjestu injiciranja uglavnom su bili blage do umjerene težine; nijedna nije bila ozbiljna, a jedna je dovela do prekida liječenja guselkumabom.

U dvama kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa broj bolesnika koji su tijekom 24 tjedna prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja bio je malen i nešto veći u skupinama liječenima guselkumabom nego u onoj koja je primala placebo: 5 (1,3%) bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom svakih 8 tjedana, 4 (1,1%) bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom svaka 4 tjedna te 1 (0,3%) bolesnik u skupini koja je primala placebo. Jedan je bolesnik tijekom placebom kontroliranih razdoblja kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa prekinuo liječenje guselkumabom zbog reakcije na mjestu injiciranja. Udio bolesnika koji su prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja tijekom 1 godine iznosio je 1,6% u skupini koja je primala guselkumab svakih 8 tjedana, odnosno 2,4% u skupini liječenoj svaka 4 tjedna. Sveukupno je stopa injekcija praćenih reakcijama na mjestu injiciranja opažena u placebom kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja kod psorijatičnog artritisa bila slična stopama zabilježenima u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze.

U kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitivala terapija održavanja do 44. tjedna kod ulceroznog kolitisa, udio bolesnika koji su prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 7,9% (2,5% injekcija) u skupini liječenoj guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna (u kliničkom ispitivanju faze III u kojem se ispitivala terapija održavanja kod ulceroznog kolitisa doza guselkumaba od 200 mg primjenjivala se u obliku dvije injekcije od 100 mg), dok u skupini koja je primjenjivala guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana nisu prijavljene reakcije na mjestu injiciranja. Većina reakcija na mjestu injiciranja bila je blage težine i nijedna nije bila ozbiljna.

U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III kod Crohnove bolesti udio bolesnika koji su tijekom 48 tjedana prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 4,1% (0,8% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 1,4% (0,6% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana. Sveukupno su reakcije na mjestu injiciranja bile blage; nijedna nije bila ozbiljna.

U kliničkom ispitivanju faze III kod Crohnove bolesti udio bolesnika koji su tijekom 48 tjedana prijavili 1 ili više reakcija na mjestu injiciranja uz guselkumab iznosio je 7% (1,3% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 4,3% (0,7% injekcija) u skupini koja je primala guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana. Većina reakcija na mjestu injiciranja bila je blage težine; nijedna nije bila ozbiljna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba ocjenjivala se osjetljivim imunotestom otpornim na lijek.

Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze II i faze III kod psorijaze i psorijatičnog artritisa, protutijela na lijek su se razvila u 5% (n=145) bolesnika liječenih guselkumabom tijekom najviše 52 tjedna liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 8% (n=12) (što čini 0,4% svih bolesnika liječenih guselkumabom) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze III u bolesnika s psorijazom, približno 15% bolesnika liječenih guselkumabom je razvilo protutijela na lijek u razdoblju do 264. tjedna liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 5 % (što čini 0,76 % svih bolesnika liječenih guselkumabom) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze II i faze III kod ulceroznog kolitisa, protutijela na lijek su se razvila u približno 12% (n=58) bolesnika liječenih guselkumabom tijekom najviše 56 tjedana liječenja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 16% (n=9), što čini 2% svih bolesnika liječenih guselkumabom, imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prema analizama objedinjenih podataka do 48. tjedna u ispitivanju faze II i faze III kod Crohnove bolesti, protutijela na lijek su se razvila u približno 5% (n=30) bolesnika koji su primali guselkumab u intravenskim dozama za uvodno liječenje, a zatim u supkutanim dozama za terapiju održavanja. Među bolesnicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 7% (n=2), što čini 0,3% bolesnika liječenih guselkumabom, imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Prema analizi podataka do 48. tjedna u ispitivanju faze III kod Crohnove bolesti, protutijela na lijek su se razvila u približno 9% (n=24) bolesnika koji su primali guselkumab u supkutanim dozama i za uvodno liječenje i za terapiju održavanja. Među tim je bolesnicima njih 13% (n=3), što čini 1% bolesnika liječenih guselkumabom, imalo protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim se ispitivanjima guselkumab primjenjivao u jednokratnim intravenskim dozama do 1200 mg te supkutanim dozama do 400 mg bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju

predoziranja bolesnik se mora nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te se odmah mora primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC16.

Mehanizam djelovanja

Guselkumab je humano IgG1 λ monoklonsko protutijelo koje se selektivno vezuje za protein interleukin 23 (IL-23) s velikom specifičnošću i afinitetom putem veznog mjesta antigena. IL-23 je citokin koji sudjeluje u upalnim i imunosnim odgovorima. Blokiranjem vezivanja IL-23 za njegov receptor, guselkumab inhibira o interleukinu-23 ovisnu staničnu signalizaciju i oslobađanje proupalnih citokina.

Razine IL-23 povišene su u koži bolesnika s plak psorijazom. U bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću razine IL-23 povišene su u tkivu kolona. Pokazalo se da u *in vitro* modelima guselkumab inhibira biološku aktivnost IL-23 blokiranjem njegove interakcije s receptorom za IL-23 na staničnoj površini, čime ometa signalizaciju, aktivaciju te citokinske kaskade posredovane IL-23. Guselkumab svoje kliničke učinke kod plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti ostvaruje blokadom signalnog puta citokina IL-23.

Pokazalo se da su mijeloidne stanice koje ekspiriraju Fc-gama receptor 1 (CD64) dominantan izvor IL-23 u upaljenom tkivu kod psorijaze, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Guselkumab *in vitro* blokira IL-23 i vezuje se za CD64. Ovi rezultati ukazuju na to da guselkumab može neutralizirati IL-23 na staničnom izvoru upale.

Farmakodinamički učinci

U jednom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom smanjilo ekspresiju gena za signalizaciju putem IL-23/Th17 i profile genske ekspresije povezane s psorijazom, što su pokazale analize mRNK iz biopsijskih uzoraka kožnih lezija bolesnika s plak psorijazom uzetih u 12. tjednu u odnosu na one uzete na početku ispitivanja. U istom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom dovelo do poboljšanja histoloških mjerila psorijaze u 12. tjednu, uključujući smanjenje debljine epiderme i gustoće T-stanica. Osim toga, u ispitivanjima faze II i faze III kod plak psorijaze primijećene su i smanjene serumske vrijednosti IL-17A, IL-17F i IL-22 u bolesnika liječenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ti su rezultati u skladu s kliničkom korišću primijećenom kod liječenja plak psorijaze guselkumabom.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom iz ispitivanja faze III serumske razine proteina akutne faze: C-reaktivnog proteina, serumskog amiloida A, IL-6 i izvršnih citokina Th17 stanica IL-17A, IL-17F i IL-22 bile su povišene na početku ispitivanja. Guselkumab je snizio razine tih proteina unutar 4 tjedna nakon početka liječenja. Do 24. tjedna guselkumab je dodatno snizio razine tih proteina u odnosu na početnu vrijednost, ali i u odnosu na placebo.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenje guselkumabom dovelo je do smanjenja razine upalnih biljega, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalni kalprotektin, tijekom 12 tjedana uvodnog liječenja, a ta su se smanjenja održala tijekom godine dana terapije održavanja. Serumske vrijednosti proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ smanjile su se već u 4. tjednu i nastavile su se smanjivati tijekom 12 tjedana uvodnog liječenja. Guselkumab je također smanjio razine RNA proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ u biopsijskom uzorku sluznice kolona u 12. tjednu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se u dvama multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze III (ispitivanju uvodnog liječenja [*QUASAR induction study*, QUASAR IS] i ispitivanju terapije održavanja [*QUASAR maintenance study*, QUASAR MS]) provedenima u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na kortikosteroide, konvencionalne imunomodulatore (AZA, 6-MP), biološku terapiju (inhibitore TNF-a, vedolizumab) i/ili inhibitor Janus kinaze (JAK), ili nisu podnosili te terapije. Osim toga, djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze IIb provedenom radi utvrđivanja uvodne doze (ispitivanje QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze), koje je uključivalo sličnu populaciju bolesnika s ulceroznim kolitisom kao i ispitivanje uvodnog liječenja faze III.

Aktivnost bolesti ocjenjivala se na temelju modificiranog Mayo rezultata (engl. *modified Mayo score*, mMS), 3-komponentnog Mayo rezultata (0-9) koji se dobiva zbrojem podrezultata za sljedeće 3 sastavnice (0 do 3 boda za svaki podrezultat): učestalost stolice, rektalno krvarenje i centralno ocijenjen endoskopski podrezultat. Umjeren do težak oblik aktivnog ulceroznog kolitisa definirao se kao mMS rezultat između 5 i 9, podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 te endoskopski podrezultat 2 (što se definiralo kao izražen eritem, obliteracija vaskularnog uzorka, vulnerabilnost sluznice i/ili erozije) ili endoskopski podrezultat od 3 (što se definiralo kao spontano krvarenje i ulceracija).

Ispitivanje uvodnog liječenja: QUASAR IS

U ispitivanju uvodnog liječenja QUASAR IS bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:2 za primanje guselkumaba u dozi od 200 mg ili placeba intravenskom infuzijom u 0., 4. i 8. tjednu. Ukupno je ocijenjen 701 bolesnik. Medijan mMS rezultata na početku ispitivanja iznosio je 7, pri čemu je 35,5% bolesnika imalo početni mMS rezultat 5 do 6, a njih 64,5% početni mMS rezultat 7 do 9, dok je 67,9% bolesnika imalo početni endoskopski podrezultat 3. Medijan dobi iznosio je 39 godina (raspon: 18 do 79 godina); 43,1% bolesnika bilo je ženskog spola; 72,5% identificiralo se kao bijelci, 21,4% kao Azijci, a 1% kao crnci.

Uključeni bolesnici mogli su uzimati stabilne doze oralnih aminosalicilata, MTX-a, 6-MP, AZA i/ili oralnih kortikosteroida. Na početku ispitivanja 72,5% bolesnika primalo je aminosalicilate, 20,8% njih imunomodulatore (MTX, 6-MP ili AZA), a 43,1% kortikosteroide. Istodobna primjena bioloških terapija ili JAK inhibitora nije bila dopuštena.

Ukupno je 49,1% bolesnika prethodno bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom i/ili JAK inhibitorom. Među njima je 87,5% bolesnika prethodno neuspješno liječeno inhibitorom TNF-a, 54,1% vedolizumabom, a 18% JAK inhibitorom, dok je 47,4% bolesnika prethodno neuspješno liječeno najmanje dvjema od tih terapija. Ukupno 48,4% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek ni JAK inhibitor, a 2,6% njih prethodno je primalo biološki lijek ili JAK inhibitor i nije doživjelo neuspjeh liječenja.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija definirana mMS rezultatom u 12. tjednu. Sekundarne mjere ishoda u 12. tjednu uključivale su simptomatsku remisiju, endoskopsko cijeljenje, klinički odgovor, histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice, poboljšanje umora i remisiju prema rezultatu Upitnika o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) (Tablica 3).

Značajno veći udjeli bolesnika bili su u kliničkoj remisiji u 12. tjednu u skupini liječenoj guselkumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Tablica 3: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost u 12. tjednu u ispitivanju QUASAR IS

Mjera ishoda	Placebo %	Uvodno liječenje guselkumabom u intravenskoj dozi od 200 mg ^a %	Razlika između liječenja (95% CI)
Klinička remisija^b			
Ukupna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%; 20%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%; 28%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 14%)
Simptomatska remisija^f			
Ukupna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%; 36%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%; 44%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%; 33%)
Endoskopsko cijeljenje^g			
Ukupna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%; 21%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%; 30%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%; 16%)
Klinički odgovor^h			
Ukupna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%; 41%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%; 46%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%; 41%)
Histološko-endoskopsko cijeljenje sluzniceⁱ			
Ukupna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Poboljšanje umora^j			
Ukupna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^k			
Ukupna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^c
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)

Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)
--	-------------	-------------	---------------

- ^a Guselkumab u dozi od 200 mg kao uvodna intravenska doza u 0., 4. i 8. tjednu.
- ^b Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja u odnosu na početnu vrijednost, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.
- ^c $p < 0,001$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode (prilagođena za stratifikacijske faktore: neuspješno liječenje biološkim lijekom i /ili JAK inhibitorom i istodobna primjena kortikosteroida na početku ispitivanja).
- ^d Dodatnih 7 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 11 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.
- ^e Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) i/ili JAK inhibitora za ulcerozni kolitis.
- ^f Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja te podrezultat za rektalno krvarenje 0.
- ^g Endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.
- ^h Smanjenje modificiranog Mayo rezultata od početka uvodnog liječenja za $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.
- ⁱ Kombinacija histološkog cijeljenja (infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripti, izostanak oštećenja kripti te izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva na temelju Geboesove ocjenske ljestvice) i endoskopskog cijeljenja u skladu s prethodnom definicijom.
- ^j Umor se ocjenjivao na temelju Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava za mjerenje ishoda prema navodima bolesnika (PROMIS). Pобољшanje umora definiralo se kao smanjenje početnog rezultata za ≥ 7 bodova, što se smatra klinički značajnim.
- ^k Ukupan IBDQ rezultat ≥ 170 .

U ispitivanje QUASAR IS i ispitivanje QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze bilo je uključeno i 48 bolesnika s početnim mMS rezultatom 4, uključujući endoskopski podrezultat 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 . U bolesnika čiji je početni mMS rezultat iznosio 4 djelotvornost guselkumaba u odnosu na placebo, mjerena na temelju kliničke remisije, kliničkog odgovora i endoskopskog cijeljenja u 12. tjednu, bila je u skladu s onom u ukupnoj populaciji s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa.

Podrezultati za rektalno krvarenje i učestalost stolice

U bolesnika liječenih guselkumabom smanjenja podrezultata za rektalno krvarenje i učestalost stolice opažena su već u 2. tjednu, a nastavila su se smanjivati do 12. tjedna.

Ispitivanje terapije održavanja: QUASAR MS

Ispitivanje QUASAR MS ocjenjivalo je 568 bolesnika koji su ostvarili klinički odgovor u 12. tjednu nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili u ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze. U ispitivanju QUASAR MS ti su bolesnici bili randomizirani za primanje supkutane terapije održavanja guselkumabom u dozi 100 mg svakih 8 tjedana, guselkumabom u dozi 200 mg svaka 4 tjedna ili placebom tijekom 44 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija definirana mMS rezultatom u 44. tjednu. Sekundarne mjere ishoda u 44. tjednu uključivale su, između ostaloga, simptomatsku remisiju, endoskopsko cijeljenje, kliničku remisiju bez primjene kortikosteroida, histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice, poboljšanje umora i remisiju prema IBDQ rezultatu (Tablica 4).

Značajno veći udjeli bolesnika bili su u kliničkoj remisiji u 44. tjednu u objema skupinama liječenima guselkumabom u odnosu na onu koja je primala placebo.

Tablica 4: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost u 44. tjednu u ispitivanju QUASAR MS

Mjera ishoda	Placebo %	Guselkumab 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a %	Guselkumab 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b %	Razlika između liječenja (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinička remisija ^c					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e

Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Simptomatska remisija^h					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroidaⁱ					
Ukupna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoskopsko cijeljenje^j					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice^k					
Ukupna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinički odgovor^l					
Ukupna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Održana klinička remisija u 44. tjednu u bolesnika koji su ostvarili kliničku remisiju 12 tjedana nakon uvodnog liječenja					
Ukupna populacija ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)

Normalizacija endoskopskih nalazaⁿ					
Ukupna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Poboljšanje umora^o					
Ukupna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^p					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Prethodno neliječeni biološkim lijekom i JAK inhibitorom ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a Supkutana injekcija guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 tjedana nakon režima uvodnog liječenja.

^b Supkutana injekcija guselkumaba u dozi od 200 mg svaka 4 tjedna nakon režima uvodnog liječenja.

^c Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja u odnosu na početnu vrijednost, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.

^d Bolesnici koji su ostvarili klinički odgovor 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze.

^e $p < 0,001$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode prilagođene za stratifikacijske faktore pri randomizaciji.

^f Dodatnih 7 bolesnika u skupini koja je primala placebo, 6 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg te 6 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^g Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) i/ili JAK inhibitora za ulcerozni kolitis.

^h Podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja te podrezultat za rektalno krvarenje 0.

ⁱ Ne zahtijevaju bilo kakvo liječenje kortikosteroidima najmanje 8 tjedana prije 44. tjedna i ujedno ispunjavaju kriterije za kliničku remisiju u 44. tjednu.

^j Endoskopski podrezultat 0 ili 1 bez vulnerabilnosti sluznice.

^k Kombinacija histološkog cijeljenja (infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripta, izostanak oštećenja kripta te izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva na temelju Geboesove ocjenske ljestvice) i endoskopskog cijeljenja u skladu s prethodnom definicijom.

^l Smanjenje modificiranog Mayo rezultata od početka uvodnog liječenja za $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

^m $p < 0,01$; prilagođena razlika između liječenja (95% CI) na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove metode prilagođene za stratifikacijske faktore pri randomizaciji.

ⁿ Endoskopski podrezultat 0.

^o Umor se ocjenjivao na temelju Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava za mjerenje ishoda prema navodima bolesnika (PROMIS). Poboljšanje umora definiralo se kao smanjenje početnog rezultata za ≥ 7 bodova, što se smatra klinički značajnim.

^p Ukupan IBDQ rezultat ≥ 170 .

^q Ispitanici koji su postigli kliničku remisiju 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze.

^r Dodatna 3 bolesnika u skupini koja je primala placebo, 3 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg i 3 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg prethodno su bila izložena biološkom lijeku ili JAK inhibitoru, ali nisu doživjela neuspjeh liječenja.

U ispitivanjima QUASAR IS i QUASAR MS djelotvornost i sigurnost guselkumaba dosljedno su zabilježene neovisno o dobi, spolu, rasi, tjelesnoj težini i prethodnom liječenju biološkom terapijom ili JAK inhibitorom.

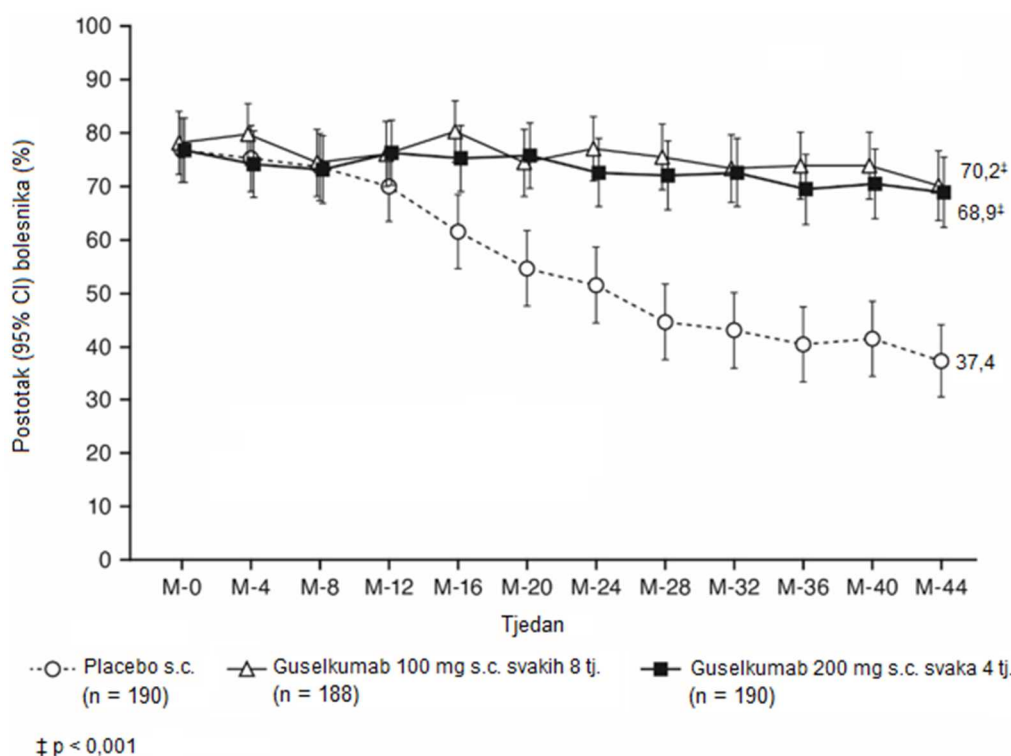
U ispitivanju QUASAR MS bolesnici s velikim upalnim opterećenjem po završetku uvodnog liječenja ostvarili su dodatnu korist od supkutane primjene guselkumaba u dozi od 200 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa supkutanoj dozom od 100 mg svakih 8 tjedana. Među bolesnicima kojima je po završetku uvodnog liječenja CRP iznosio > 3 mg/l opažene su klinički značajne brojčane razlike od > 15% između skupina koje su primale dvije različite doze guselkumaba za sljedeće mjere ishoda u 44. tjednu: kliničku remisiju (48% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 30% uz 100 mg svakih 8 tjedana), održavanje kliničke remisije (88% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 50% uz 100 mg svakih 8 tjedana), kliničku remisiju bez primjene kortikosteroida (46% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 30% uz 100 mg svakih 8 tjedana), endoskopsko cijeljenje (52% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 35% uz 100 mg svakih 8 tjedana) i histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice (46% uz 200 mg svaka 4 tjedna naspram 29% uz 100 mg svakih 8 tjedana).

U ispitivanje QUASAR MS bio je uključen i 31 bolesnik čiji je mMS rezultat na početku uvodnog liječenja iznosio 4, uključujući endoskopski podrezultat 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 , a koji je ostvario klinički odgovor 12 tjedana nakon intravenske primjene guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili ispitivanju QUASAR za utvrđivanje raspona uvodne doze. U tih je bolesnika djelotvornost guselkumaba u odnosu na placebo, mjerena na temelju kliničke remisije, kliničkog odgovora i endoskopskog cijeljenja u 44. tjednu, bila u skladu s onom u ukupnoj populaciji.

Simptomatska remisija tijekom vremena

U ispitivanju QUASAR MS simptomatska remisija, definirana kao podrezultat za učestalost stolice 0 ili 1 i bez povećanja od početka uvodnog liječenja i podrezultat za rektalno krvarenje 0, održala se do 44. tjedna u objema skupinama liječenima guselkumabom, dok je u skupini koja je primala placebo opaženo njezino smanjenje (Slika 1):

Slika 1: Udio bolesnika u simptomatskoj remisiji do 44. tjedna u ispitivanju QUASAR MS



Bolesnici koji su odgovorili na produljeno liječenje guselkumabom u 24. tjednu

Bolesnici liječeni guselkumabom koji nisu ostvarili klinički odgovor u 12. tjednu uvodnog liječenja primili su supkutane doze guselkumaba od 200 mg u 12., 16. i 20. tjednu. U ispitivanju QUASAR IS 66/120 (55%) bolesnika liječenih guselkumabom koji nisu postigli klinički odgovor u 12. tjednu uvodnog liječenja ostvarili su klinički odgovor u 24. tjednu. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje

guselkumabom u 24. tjednu bili su uključeni u ispitivanje QUASAR MS i primali su supkutane doze guselkumaba od 200 mg svaka 4 tjedna. U 44. tjednu ispitivanja QUASAR MS, 83/123 (67%) tih bolesnika održalo je klinički odgovor, a njih 37/123 (30%) ostvarilo je kliničku remisiju.

Povrat djelotvornosti nakon gubitka odgovora na guselkumab

Devetnaest bolesnika koji su primali guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana i doživjeli prvi gubitak odgovora (10%) između 8. i 32. tjedna ispitivanja QUASAR MS primalo je zaslijepljeno liječenje guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna. Njih 11 (58%) ostvarilo je simptomatski odgovor, a 5 bolesnika (26%) ostvarilo je simptomatsku remisiju nakon 12 tjedana.

Histološka i endoskopska ocjena

Histološka remisija definirala se kao histološki rezultat na Geboesovoj ljestvici ≤ 2 B.0 (bez prisutnosti neutrofila u sluznici [i lamini propriji i epitelu], izostanak oštećenja kripti i izostanak erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva prema Geboesovoj ocjenskoj ljestvici). U ispitivanju QUASAR IS histološku remisiju u 12. tjednu postiglo je 40% bolesnika liječenih guselkumabom i 19% onih koji su primali placebo. U ispitivanju QUASAR MS histološku remisiju u 44. tjednu postiglo je 59% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana, 61% bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna te 27% bolesnika koji su primali placebo.

Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice definirala se kao endoskopski podrezultat 0. U ispitivanju QUASAR IS normalizaciju endoskopskog nalaza u 12. tjednu postiglo je 15% bolesnika liječenih guselkumabom i 5% bolesnika koji su primali placebo.

Objedinjeni ishodi za histološko-endoskopsko cijeljenje sluznice

Objedinjene ishode, koji su uključivali simptomatsku remisiju, normalizaciju endoskopskog nalaza, histološku remisiju i razinu fekalnog kalprotektina ≤ 250 mg/kg u 44. tjednu, ostvario je veći udio bolesnika liječenih guselkumabom u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana (22%) ili 200 mg svaka 4 tjedna (28%) u odnosu na one koji su primali placebo (9%).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U 12. tjednu ispitivanja QUASAR IS bolesnici liječeni guselkumabom su u usporedbi s onima koji su primali placebo ostvarili veća i klinički značajna poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva u odnosu na početak ispitivanja, što se ocjenjivalo na temelju ukupnog IBDQ rezultata i rezultata za sve domene IBDQ-a (crijevne simptome, uključujući bol u abdomenu i neodgodivu potrebu za pražnjenjem crijeva, sistemsku funkciju, emocionalnu funkciju i društvenu funkciju). Ta su se poboljšanja održala do 44. tjedna u bolesnika liječenih guselkumabom u ispitivanju QUASAR MS.

Hospitalizacije povezane s ulceroznim kolitisom

Do 12. tjedna ispitivanja QUASAR IS hospitalizacije povezane s ulceroznim kolitisom zabilježene su kod manjeg udjela bolesnika u skupini liječenoj guselkumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo (1,9%; 8/421 naspram 5,4%; 15/280).

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti koji nisu dovoljno dobro odgovorili ili su izgubili odgovor na oralne kortikosteroide, konvencionalne imunomodulatore (AZA, 6-MP, MTX) i/ili biološku terapiju (inhibitor TNF-a ili vedolizumab) ili nisu podnosili te terapije ocjenjivale su se u trima kliničkim ispitivanjima faze III: dvama 48-tjednim multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo i aktivnim lijekom (ustekinumabom) kontroliranim ispitivanjima s paralelnim skupinama koja su imala identičan dizajn (GALAXI 2 i GALAXI 3) i jednom 24-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (GRAVITI). Sva tri ispitivanja imala su dizajn bez ponovne randomizacije (engl. *treat-through*): bolesnici randomizirani za primanje guselkumaba (ili ustekinumaba u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3) nastavili su primati tu terapiju za cijelog trajanja ispitivanja.

GALAXI 2 i GALAXI 3

U ispitivanjima faze III GALAXI 2 i GALAXI 3 umjeren do težak oblik aktivne Crohnove bolesti definirao se kao indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Crohn's Disease Activity Indeks*, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450 i pojednostavljeni endoskopski indeks težine Crohnove bolesti (engl. *Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 (ili ≥ 4 za bolesnike s izoliranom bolešću ileuma). Dodatni kriteriji za ispitivanja GALAXI 2/3 uključivali su srednju vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice > 3 ili srednju vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu > 1 .

U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:2:2:1 za primanje guselkumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna odnosno guselkumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana ili ustekinumaba u uvodnoj intravenskoj dozi od približno 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 90 mg svakih 8 tjedana, ili su primali placebo. Bolesnici koji nisu odgovorili na placebo od 12. tjedna primali su ustekinumab.

Ukupno je u ispitivanjima GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513) ocijenjen 1021 bolesnik. Medijan dobi iznosio je 34 godine (raspon: 18 do 83 godine); 57,6% bolesnika bilo je muškog spola; 74,3% identificiralo se kao bijelci, 21,3% kao Azijci, a 1,5% kao crnci.

U ispitivanju GALAXI 2, 52,8% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom (50,6% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno najmanje 1 inhibitorom TNF α , a 7,5% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno vedolizumabom), 41,9% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek, a 5,3% njih prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 37,4% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 29,9% njih konvencionalne imunomodulatore.

U ispitivanju GALAXI 3, 51,9% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom (50,3% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno najmanje 1 inhibitorom TNF α , a 9,6% nije podnosilo ili je neuspješno liječeno vedolizumabom), 41,5% bolesnika prethodno nije primalo biološki lijek, a 6,6% njih prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 36,1% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 30,2% njih konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati za koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda u odnosu na placebo u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 prikazani su u Tablici 5 (12. tjedan) i Tablici 6 (48. tjedan). Rezultati za glavne sekundarne mjere ishoda u 48. tjednu u odnosu na ustekinumab prikazani su u Tablici 7 i Tablici 8.

Tablica 5: Udio bolesnika koji su postigli koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 12. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Uvodno intravensko liječenje guselkumabom ^a %	Placebo %	Uvodno intravensko liječenje guselkumabom ^a %
Koprimaryne mjere ishoda za djelotvornost				
Klinička remisija^b u 12. tjednu				
Ukupna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)

Endoskopski odgovor^e u 12. tjednu				
Ukupna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost				
Remisija prema PRO-2 rezultatu^f u 12. tjednu				
Ukupna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Poboljšanje umora^g u 12. tjednu				
Ukupna populacija	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h u 12. tjednu				
Ukupna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

^a Uvodno intravensko liječenje guselkumabom u dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu – U ovom su stupcu prikazani objedinjeni podaci za obje skupine liječene guselkumabom jer su bolesnici do 12. tjedna primali isti uvodni intravenski režim.

^b Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150.

^c Dodatnih 9 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 38 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u intravenskoj dozi od 200 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^d Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a ili vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^e Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^f Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.

^g Poboljšanje umora definira se kao poboljšanje rezultata Kratkog upitnika o umoru 7a iz informacijskog sustava PROMIS za ≥ 7 bodova.

^h Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tablica 6: Udio bolesnika koji su postigli glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 48. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^b
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^c u 48. tjednu^f						
Ukupna populacija	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Endoskopski odgovor^d u 48. tjednu^f						
Ukupna populacija	7% (N=76)	38% ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

^a Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanom dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.

^c Klinička remisija bez primjene kortikosteroida definira se kao CDAI rezultat < 150 bez primjene kortikosteroida u 48. tjednu.

^d Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za ≥ 50% ili SES-CD rezultat ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Sudionici koji su u 12. tjednu ispunjavali kriterije za nedovoljno dobar odgovor smatrali su se bolesnicima bez odgovora u 48. tjednu, neovisno o liječenoj skupini.

Tablica 7: Udio bolesnika koji su postigli glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na ustekinumab u 48. tjednu ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^c	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom ^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom ^c
Klinička remisija u 48. tjednu i endoskopski odgovor^d u 48. tjednu						
Ukupna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odgovor^e u 48. tjednu^l						
Ukupna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopska remisija^f u 48. tjednu						
Ukupna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Klinička remisija^g u 48. tjednu						
Ukupna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^h u 48. tjednu^l						
Ukupna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Postojana klinička remisijaⁱ u 48. tjednu						
Ukupna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)

Remisija prema PRO-2 rezultatu^j u 48. tjednu

Ukupna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)
-------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

- ^a Ustekinumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 90 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.
- ^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.
- ^c Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.
- ^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora u skladu s definicijama u nastavku.
- ^e Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .
- ^f Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .
- ^g Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 .
- ^h Klinička remisija bez primjene kortikosteroida definira se kao CDAI rezultat < 150 bez primjene kortikosteroida u 48. tjednu.
- ⁱ Postojana klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 pri $\geq 80\%$ svih posjeta između 12. i 48. tjedna (najmanje 8 od 10 posjeta), koji moraju uključivati posjet u 48. tjednu.
- ^j Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3 , uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Odgovori u 48. tjednu ocjenjivali su se neovisno o kliničkom odgovoru u 12. tjednu.

Tablica 8: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na ustekinumab u 48. tjednu prema objedinjenim podacima iz ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab: 6 mg/kg za uvodno intravensko liječenje → 90 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom^a	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 100 mg svakih 8 tjedana supkutanom injekcijom^b	Guselkumab: uvodno intravensko liječenje → 200 mg svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom^c
Klinička remisija u 48. tjednu i endoskopski odgovor^d u 48. tjednu			
Ukupna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odgovor^g u 48. tjednu			
Ukupna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h u 48. tjednu			
Ukupna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)

Klinička remisijaⁱ u 48. tjednu			
Ukupna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 6 mg/kg u 0. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 90 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^b Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana tijekom najviše 48 tjedana.

^c Guselkumab u uvodnoj intravenskoj dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 48 tjedana.

^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora u skladu s definicijama u nastavku.

^e Dodatnih 14 bolesnika u skupini koja je primala ustekinumab, 21 bolesnik u skupini koja je primala guselkumab u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna i 17 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^f Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^g Endoskopski odgovor definira se kao poboljšanje početnog SES-CD rezultata za $\geq 50\%$ ili SES-CD rezultat ≤ 2 .

^h Endoskopska remisija definira se kao SES-CD rezultat ≤ 2 .

ⁱ Klinička remisija definira se kao CDAI rezultat < 150 .

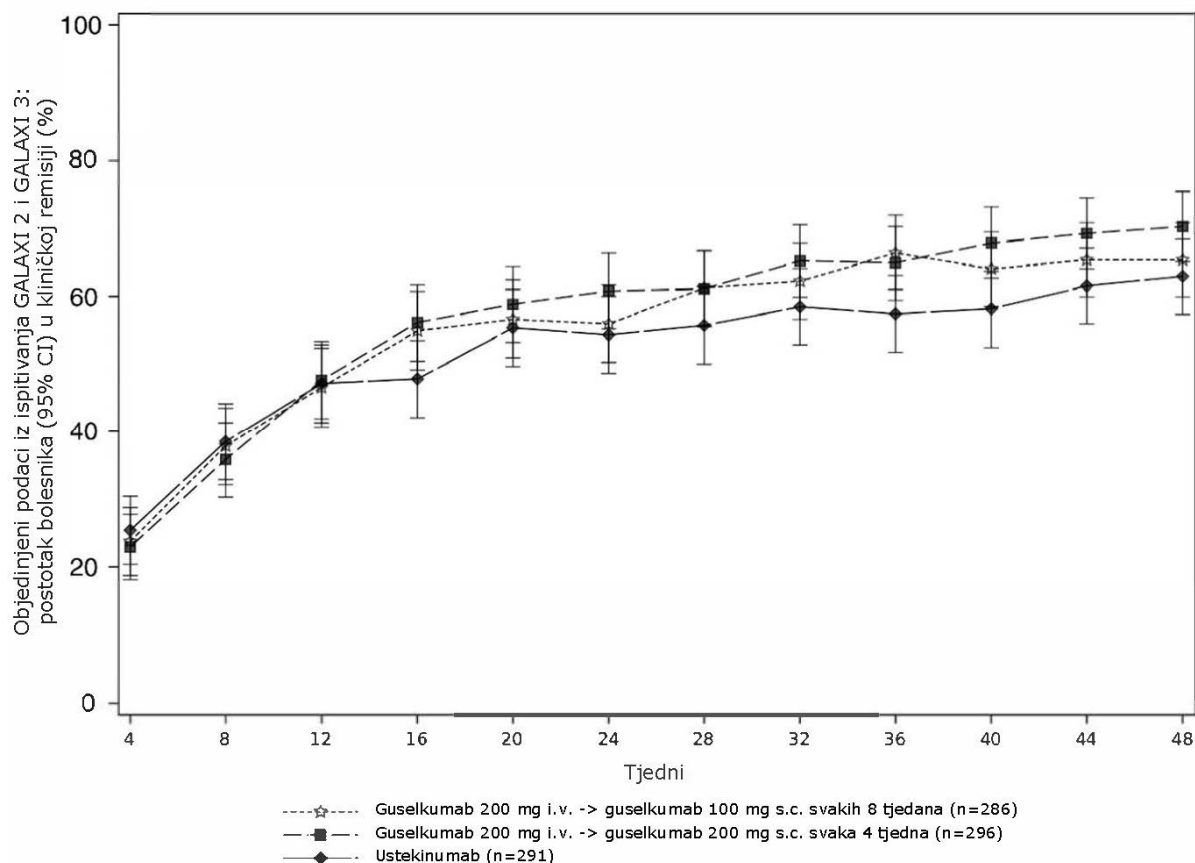
U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 djelotvornost i sigurnost guselkumaba dosljedno su se bilježile neovisno o dobi, spolu, rasi i tjelesnoj težini.

Prema analizi potpopulacija iz objedinjenih ispitivanja faze III iz programa GALAXI, bolesnici s velikim upalnim opterećenjem po završetku uvodnog liječenja ostvarili su dodatnu korist od primjene guselkumaba u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna u usporedbi sa supkutanom dozom održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana. Među bolesnicima kojima je po završetku uvodnog liječenja CRP iznosio > 5 mg/l opažene su klinički značajne razlike između skupina koje su primale dvije različite doze guselkumaba za sljedeće mjere ishoda: kliničku remisiju u 48. tjednu (54,1% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 71,0% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna), endoskopski odgovor u 48. tjednu (36,5% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 50,5% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna) i remisiju prema PRO-2 rezultatu u 48. tjednu (51,8% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana naspram 61,7% uz supkutanu dozu od 200 mg svaka 4 tjedna).

Klinička remisija tijekom vremena

CDAI rezultati bilježili su se pri svakom bolesnikovu posjetu. Na Slici 2 prikazan je udio bolesnika u kliničkoj remisiji do 48. tjedna.

Slika 2: Udio bolesnika u kliničkoj remisiji do 48. tjedna prema objedinjenim podacima iz ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3



Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U 12. tjednu su u skupinama koje su primale guselkumab u usporedbi s onom koja je primala placebo opažena veća poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva u odnosu na početak ispitivanja, što se ocjenjivalo na temelju ukupnog IBDQ rezultata. Ta su se poboljšanja u obama ispitivanjima održala do 48. tjedna.

GRAVITI

U ispitivanju faze III GRAVITI umjeren do težak oblik aktivne Crohnove bolesti definirao se kao CDAI rezultat ≥ 220 i ≤ 450 i SES-CD rezultat ≥ 6 (ili ≥ 4 za bolesnike s izoliranom bolešću ileuma) te srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≥ 4 ili srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≥ 2 .

U ispitivanju GRAVITI bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje guselkumaba u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno guselkumaba u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 200 mg svaka 4 tjedna, ili placebo. Svi bolesnici iz skupine koja je primala placebo koji su zadovoljili kriterije za prelazak na aktivno liječenje primili su guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg u 16., 20. i 24. tjednu, a zatim su primali supkutanu dozu od 100 mg svakih 8 tjedana.

Ukupno je ocijenjeno 347 bolesnika. Medijan dobi iznosio je 36 godina (raspon: 18 do 83 godine); 58,5% bolesnika bilo je muškog spola; 66% identificiralo se kao bijelci, 21,9% kao Azijci, a 2,6% kao crnci.

U ispitivanju GRAVITI 46,4% bolesnika prethodno je bilo neuspješno liječeno najmanje jednom biološkom terapijom, 46,4% prethodno nije primalo biološki lijek, a 7,2% prethodno je primalo biološki lijek i nije doživjelo neuspjeh liječenja. Na početku ispitivanja 29,7% bolesnika primalo je oralne kortikosteroide, a 28,5% njih konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati za koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u 12. tjednu u odnosu na placebo prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9: Udio bolesnika koji su postigli koprimaryne i glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uz guselkumab u odnosu na placebo u 12. tjednu ispitivanja GRAVITI

	Placebo	Guselkumab u dozi od 400 mg supkutanoj injekcijom ^a
Koprimaryne mjere ishoda za djelotvornost		
Klinička remisija^b u 12. tjednu		
Ukupna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odgovor^f u 12. tjednu		
Ukupna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost		
Klinički odgovor^g u 12. tjednu		
Ukupna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisija prema PRO-2 rezultatu^h u 12. tjednu		
Ukupna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Prethodno neliječeni biološkim lijekom ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab u supkutanoj dozi od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu

^b Klinička remisija: CDAI rezultat < 150

^c p < 0,001

^d Dodatnih 8 bolesnika u skupini koja je primala placebo i 17 bolesnika u skupini koja je primala guselkumab u supkutanoj dozi od 400 mg prethodno je bilo izloženo biološkom lijeku, ali nije doživjelo neuspjeh liječenja.

^e Uključuje nedovoljno dobar odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje biološke terapije (inhibitori TNF-a, vedolizumab) za Crohnovu bolest.

^f Endoskopski odgovor: poboljšanje početnog SES-CD rezultata za ≥ 50%.

^g Klinički odgovor: smanjenje početnog CDAI rezultata za ≥ 100 bodova ili CDAI < 150.

^h Remisija prema PRO-2 rezultatu definira se kao srednja vrijednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu ≤ 1 i srednja vrijednost dnevnog rezultata za učestalost stolice ≤ 3, uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrijednosti.

Kliničku remisiju u 24. tjednu postigao je značajno veći udio bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna nego onih koji su primali placebo (60,9% odnosno 58,3% naspram 21,4%, p-vrijednost < 0,001 za obje usporedbe). Kliničku remisiju u 48. tjednu postiglo je 60% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana te 66,1% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna (p < 0,001 u odnosu na placebo za obje usporedbe).

Endoskopski odgovor u 48. tjednu postiglo je 44,3% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 8 tjedana te 51,3% bolesnika koji su primali guselkumab u uvodnoj supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u supkutanoj dozi od 200 mg svaka 4 tjedna ($p < 0,001$ u odnosu na placebo za obje usporedbe).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U ispitivanju GRAVITI opažena su klinički značajna poboljšanja kvalitete života kod upalne bolesti crijeva, koja se ocjenjivala na temelju ukupnog IBDQ rezultata u 12. i 24. tjednu u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja guselkumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne supkutane injekcije guselkumaba od 100 mg u zdravih ispitanika, srednja vrijednost ($\pm$ SD) vršnih serumskih koncentracija (C_{max}) guselkumaba od $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ postignuta je približno 5,5 dana nakon primjene doze. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost guselkumaba nakon jedne supkutane injekcije od 100 mg u zdravih ispitanika iznosila je približno 49%.

Nakon supkutane primjene 100 mg guselkumaba u 0. i 4. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga u bolesnika s plak psorijazom, serumске koncentracije guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 20. tjedna. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže u dvama ispitivanjima faze III kod plak psorijaze iznosila je $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumaba u bolesnika s psorijatičnim artritisom bila je slična onoj u bolesnika s psorijazom. Nakon supkutane primjene guselkumaba u dozi od 100 mg u 0. i 4. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže također je iznosila približno 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Nakon supkutane primjene guselkumaba u dozi od 100 mg svaka 4 tjedna, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumaba bila je slična u bolesnika s ulceroznim kolitisom i onih s Crohnovom bolešću. Nakon preporučenog režima primjene intravenske uvodne doze guselkumaba u dozi od 200 mg u 0., 4. i 8. tjednu, srednja vrijednost vršnih koncentracija guselkumaba u serumu u 8. tjednu iznosila je 68,27 $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika s ulceroznim kolitisom te 70,5 $\mu\text{g/ml}$ u onih s Crohnovom bolešću.

Nakon preporučenog režima primjene supkutane uvodne doze guselkumaba od 400 mg u 0., 4. i 8. tjednu, procijenjena srednja vrijednost vršnih koncentracija lijeka u serumu iznosila je 27,7 $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika s Crohnovom bolešću. Ukupna sistemska izloženost (AUC) nakon preporučenog režima uvodnog liječenja bila je slična kod supkutane i intravenske primjene.

Nakon supkutane primjene doze održavanja guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,4 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 10,7 $\mu\text{g/ml}$.

Nakon supkutane primjene doze održavanja guselkumaba od 100 mg svakih 8 tjedana odnosno 200 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s Crohnovom bolešću, srednja vrijednost najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,2 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 10,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije tijekom terminalne faze (V_z) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od približno 7 do 10 l u svim ispitivanjima.

Biotransformacija

Točan put kojim se guselkumab metabolizira nije okarakteriziran. Budući da je guselkumab humano IgG monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Srednja vrijednost sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od 0,288 do 0,479 l/dan u svim ispitivanjima. Srednja vrijednost poluvijeka ($T_{1/2}$) guselkumaba u svim je ispitivanjima iznosila približno 17 dana u zdravih ispitanika, približno 15 do 18 dana u bolesnika s plak psorijazom te približno 17 dana u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da istodobna primjena NSAIL-ova, AZA, 6-MP, oralnih kortikosteroida i csDMARD-ova, kao što je MTX, nije utjecala na klirens guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost guselkumabu (C_{max} i AUC) nakon jedne supkutane injekcije doza u rasponu od 10 mg do 300 mg u zdravih ispitanika ili bolesnika s plak psorijazom povećavala se približno proporcionalno dozi. Serumske koncentracije guselkumaba bile su približno proporcionalne dozi nakon intravenske primjene u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Pedijatrijski bolesnici

Nije utvrđena farmakokinetika guselkumaba u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici

Nisu provedena specifična ispitivanja primjene u starijih bolesnika. Od 1384 bolesnika s plak psorijazom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, 70 bolesnika imalo je 65 ili više godina, uključujući 4 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Od 746 bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III, ukupno 38 bolesnika imalo je 65 ili više godina, a nijedan bolesnik nije imao 75 ili više godina. Od 859 bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze II/III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, ukupno su 52 bolesnika imala 65 ili više godina, a 9 bolesnika imalo je 75 ili više godina. Od 1009 bolesnika s Crohnovom bolešću koji su bili izloženi guselkumabu u sklopu kliničkih ispitivanja faze III i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, ukupno je 39 bolesnika imalo 65 ili više godina, a 5 bolesnika imalo je 75 ili više godina.

Populacijske farmakokinetičke analize provedene u bolesnika s plak psorijazom, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću pokazale su da nema primjetnih promjena procijenjene vrijednosti CL/F u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nije provedeno specifično ispitivanje kojim bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije na farmakokinetiku guselkumaba. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nepromijenjenog guselkumaba, koji je IgG monoklonsko protutijelo, biti niska i od neznatne važnosti. Slično tome,

IgG monoklonska protutijela uglavnom se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na klirens guselkumaba. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, ni klirens kreatinina ni jetrena funkcija nisu značajno utjecali na klirens guselkumaba.

Tjelesna težina

Klirens i volumen distribucije guselkumaba povećavaju se s porastom tjelesne težine. Međutim, opaženi podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati dozu zbog tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti te prenatalnog i postnatalnog razvoja.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima guselkumab se dobro podnosio i nakon intravenske i nakon supkutane primjene. Tjedna supkutana primjena doze od 50 mg/kg majmunima dovela je do izloženosti (AUC) koje su bile najmanje 23 puta veće od maksimalne kliničke izloženosti nakon intravenske primjene doze od 200 mg. Osim toga, tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ciljanog farmakološkog ispitivanja sigurnosti za kardiovaskularni sustav provedenog na makaki majmunima nisu primijećeni štetni imunotoksični ni kardiovaskularni učinci.

Nisu opažene predneoplastične promjene u histopatološkim ocjenama životinja liječenih do 24 tjedna kao ni nakon 12-tjednog razdoblja oporavka tijekom kojega su razine djelatne tvari bile mjerljive u serumu.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti ni kancerogenosti guselkumaba.

Guselkumab nije pronađen u mlijeku ženki makaki majmuna pri mjerenju provedenom 28. dana nakon okota.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385)
histidin
histidinklorid hidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Tremfya se smije razrjeđivati samo s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). Tremfya se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Razrijeđena otopina za infuziju:

Razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 10 sati. Vrijeme čuvanja na sobnoj temperaturi počinje nakon pripreme razrijeđene otopine. Infuziju treba dovršiti unutar 10 sati od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici.

Ne zamrzavati.

Neiskorištenu otopinu za infuziju treba baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica:

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

200 mg koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od prozirnog stakla tipa I s čepom od butilne gume, aluminijskim zaštitnim prstenom i polipropilenskim *flip-off* poklopcem.

Tremfya je dostupna u pakiranju od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tremfya otopinu za intravensku infuziju mora razrijediti, pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku. Tremfya ne sadrži konzervanse. Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Prije primjene potrebno je vizualno pregledati lijek Tremfya kako bi se provjerila moguća prisutnost čestica i promjena boje. Tremfya je bistra i bezbojna do svjetložuta otopina, koja može sadržavati male prozirne čestice. Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži velike čestice, ako je promijenila boju ili ako je mutna.

Upute za razrjeđivanje i primjenu

Lijek Tremfya treba na sljedeći način dodati u vrećicu za intravensku infuziju od 250 ml koja sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida za injekcije:

1. Iz vrećice za intravensku infuziju od 250 ml izvucite i zatim bacite 20 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida, što odgovara volumenu lijeka Tremfya koji će se dodati.
2. Izvucite 20 ml lijeka Tremfya iz bočice i dodajte ga u vrećicu za intravensku infuziju od 250 ml koja sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida da biste dobili konačnu koncentraciju lijeka od 0,8 mg/ml. Nježno promiješajte razrijeđenu otopinu. Bacite bočicu i svu preostalu otopinu.
3. Prije primjene infuzije vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenila boju. Infuzija razrijeđene otopine treba trajati najmanje jedan sat.
4. Koristite isključivo infuzijski set s ugrađenim, sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,2 mikrometra).
5. Nemojte primijeniti lijek Tremfya istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.
6. Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. studenoga 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
SAD

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Tremfya 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/004 (2 pakiranja od kojih svako sadrži 1 napunjenu štrcaljku)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka
Sastavnica višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Tremfya 100 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Ne tresti
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe pročitajte cjelovite Upute za uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/003 (2 pakiranja od kojih svako sadrži 1 napunjenu brizgalicu)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

Sastavnica višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Ne tresti

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe pročitajte cjelovite Upute za uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Tremfya 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Tremfya 100 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/007 (2 pakiranja od kojih svako sadrži 1 napunjenu štrcaljku)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka
Sastavnica višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Tremfya 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Tremfya 200 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
PushPen
1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/008

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

PushPen

Višestruko pakiranje: 2 (2 pakiranja od po 1) napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/009 (2 pakiranja od kojih svako sadrži 1 napunjenu brizgalicu)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

PushPen

1 napunjena brizgalica

Sastavnica višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/009

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tremfya 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Tremfya 200 mg injekcija
guselkumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
guselkumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg guselkumaba u 20 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, histidin, histidinklorid hidrat, metionin, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
200 mg/20 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1234/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Tremfya 200 mg sterilni koncentrat
guselkumab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon razrjeđivanja.
Ne tresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

200 mg/20 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki guselkumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tremfya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya
3. Kako primjenjivati lijek Tremfya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tremfya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tremfya i za što se koristi

Tremfya sadrži djelatnu tvar guselkumab, koji je vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo.

Djeluje tako da blokira aktivnost proteina pod nazivom IL-23, čije su razine povećane u osoba s psorijazom, psorijatičnim artritismom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Plak psorijaza

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom „plak psorijazom” – upalnom bolešću koja zahvaća kožu i nokte.

Tremfya može poboljšati stanje kože i izgled noktiju te ublažiti simptome poput ljuskanja, perutanja, ljuštenja, svrbeža, boli i žarenja.

Psorijatični artritis

Tremfya se koristi za liječenje bolesti koja se zove „psorijatični artritis” – upalne bolesti zglobova koja je često praćena plak psorijazom. Ako imate psorijatični artritis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, dobit ćete lijek Tremfya za ublažavanje znakova i simptoma bolesti. Tremfya se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s još jednim lijekom koji se zove metotreksat.

Primjena lijeka Tremfya kod psorijatičnog artritisa pomoći će Vam tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, usporiti oštećenje hrskavice i kosti zglobova te poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti.

Ulcerozni kolitis

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom – upalnom bolešću crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod ulceroznog kolitisa može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, uključujući krv u stolici, hitnu potrebu za pražnjenjem crijeva i broj odlazaka na

toalet, bol u trbuhu i upalu sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

Crohnova bolest

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću – upalnom bolešću crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod Crohnove bolesti može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti kao što su proljev, bol u trbuhu i upala sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya

Nemojte primijeniti lijek Tremfya

- ako ste alergični na guselkumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite lijek Tremfya.
- ako imate aktivnu infekciju, uključujući aktivnu tuberkulozu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Tremfya:

- ako se liječite zbog infekcije;
- ako imate infekciju koja ne prolazi ili se stalno vraća;
- ako imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima tuberkulozu;
- ako mislite da imate infekciju ili imate simptome infekcije (pogledajte odlomak „Pripazite na infekcije i alergijske reakcije“ u nastavku);
- ako ste nedavno primili cjepivo ili ako trebate primiti neko cjepivo tijekom liječenja lijekom Tremfya.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Tremfya.

U skladu s uputama liječnika, možda ćete prije početka liječenja lijekom Tremfya te tijekom liječenja morati raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li visoke razine jetrenih enzima. Povišenja razina jetrenih enzima mogu se češće javljati u bolesnika koji lijek Tremfya primaju svaka 4 tjedna nego u onih koji ga primaju svakih 8 tjedana (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati lijek Tremfya“).

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

Tremfya može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate pripaziti na znakove tih pojava dok se liječite lijekom Tremfya.

Znakovi ili simptomi infekcija mogu uključivati vrućicu ili simptome nalik gripi, bolove u mišićima, kašalj, nedostatak zraka, žarenje pri mokrenju ili učestalije mokrenje nego inače, krv u iskašljaju (sluzi), gubitak tjelesne težine, proljev ili bol u trbuhu, toplu, crvenu ili bolnu kožu ili ranice na tijelu koje se razlikuju od onih koje uzrokuje psorijaza.

Kod liječenja lijekom Tremfya zabilježene su ozbiljne alergijske reakcije. Simptomi mogu uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem ili disanjem, ošamućenost ili omaglicu, ili koprivnjaču (pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.).

Prestanite uzimati lijek Tremfya i **odmah** se obratite svom liječniku ili potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na moguću ozbiljnu alergijsku reakciju ili infekciju.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Tremfya ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tremfya

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti neko cjepivo. Ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa cjepiva) dok primjenjujete lijek Tremfya.

Trudnoća i dojenje

- Tremfya se ne smije primjenjivati u trudnoći jer nisu poznati učinci tog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete lijek Tremfya i još najmanje 12 tjedana nakon posljednje doze lijeka Tremfya. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.
- Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojit ili primjenjivati lijek Tremfya.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će lijek Tremfya utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Tremfya sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Tremfya

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko se lijeka Tremfya primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati lijek Tremfya.

Plak psorijaza

- Doza je 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke), a daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Injekciju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve, a zatim ćete nastaviti primati injekcije svakih 8 tjedana.

Psorijatični artritis

- Doza je 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke), a daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Injekciju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve, a zatim ćete nastaviti primati injekcije svakih 8 tjedana. U nekih se bolesnika nakon prve doze Tremfya može primjenjivati svaka 4 tjedna. Vaš će liječnik odlučiti koliko često možete primjenjivati lijek Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Početak liječenja (uvodno liječenje):

- Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Crohnova bolest**Početak liječenja (uvodno liječenje):**

Tremfya se na početku liječenja može primjenjivati intravenskom infuzijom ili supkutano:

- Intravenska infuzija: Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.
- Supkutana primjena: Prva doza lijeka Tremfya je 400 mg, a primit ćete je injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) na različitim mjestima na tijelu. Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Možda ćete u dogovoru s liječnikom odlučiti sami primjenjivati lijek Tremfya. U tom ćete slučaju proći obuku o tome kako injicirati lijek Tremfya. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakvih pitanja o samoinjiciranju. Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi.

Za detaljne upute o tome kako primjenjivati lijek Tremfya pažljivo pročitajte „Upute za uporabu”, koje dolaze u pakiranju lijeka.

Ako primijenite više lijeka Tremfya nego što ste trebali

Ako ste primili više lijeka Tremfya nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Tremfya

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Tremfya, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako prestanete primjenjivati lijek Tremfya

Ne smijete prestati primjenjivati lijek Tremfya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, Vaši se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Moguća ozbiljna alergijska reakcija (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi ili simptomi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

- ošamućenost, nizak krvni tlak ili omaglicu

Ostale nuspojave

Sljedeće su nuspojave odreda blage do umjerene težine. Ako bilo koja od njih postane teška, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije dišnih putova

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u zglobovima (artralgija)
- proljev
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- kožni osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili
- herpes simpleks
- gljivična infekcija kože, primjerice između nožnih prstiju (npr. atletsko stopalo)
- želučana viroza (gastroenteritis)
- koprivnjača
- crvenilo, nadražaj ili bol na mjestu injiciranja

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tremfya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži velike čestice. Prije primjene izvadite kutiju iz hladnjaka, ostavite napunjenu štrcaljku u njoj i pričekajte 30 minuta da se lijek ugrije na sobnu temperaturu.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tremfya sadrži

- Djelatna tvar je guselkumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Tremfya izgleda i sadržaj pakiranja

Tremfya je bistra te bezbojna do svjetložuta otopina za injekciju (injekcija). Dostupna je u pakiranjima koja sadrže jednu napunjenu štrcaljku i u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 kutije, gdje svaka sadrži 1 napunjenu štrcaljku. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Upute za uporabu
Tremfya
Napunjena štrcaljka od 100 mg**



POMAGALO ZA JEDNOKRATNU UPORABU

Važno

Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije lijeka Tremfya kod kuće, prije nego što pokušate injicirati lijek morate proći obuku o tome kako pravilno pripremiti i injicirati lijek Tremfya napunjenom štrcaljkom.

Pročitajte ove „Upute za uporabu“ prije nego što upotrijebite Tremfya napunjenu štrcaljku i svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka. One mogu sadržavati nove informacije. Ove upute za uporabu ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašoj bolesti i njezinu liječenju. Prije nego što započnete s injiciranjem pažljivo pročitajte i uputu o lijeku te razgovarajte o svim pitanjima koja možda imate sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Tremfya napunjena štrcaljka namijenjena je za injiciranje lijeka pod kožu, a ne u mišić ili venu. Nakon injekcije igla će se povući u tijelo štrcaljke i ostati zaključana u tom položaju.



Informacije o čuvanju

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. **Ne zamrzavati.**

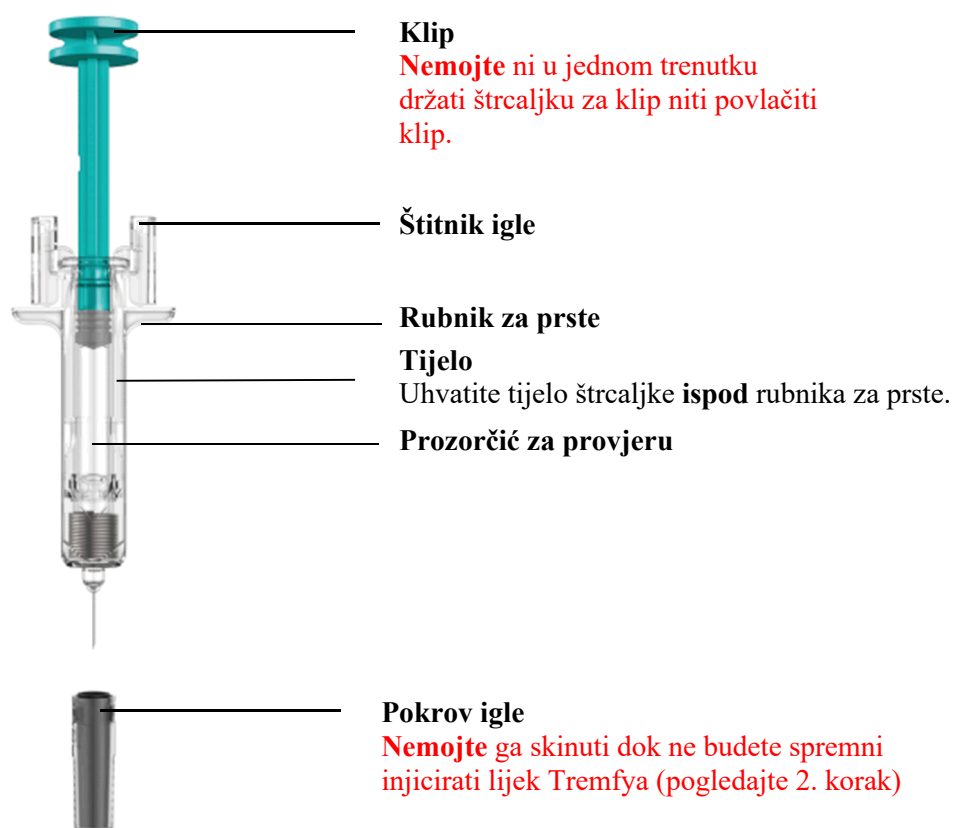
Čuvajte napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i fizičkog oštećenja.

Čuvajte lijek Tremfya i sve lijekove izvan dohvata djece.

Nemojte ni u jednom trenutku tresti napunjenu štrcaljku.

Kratki prikaz napunjene štrcaljke

Prije injekcije



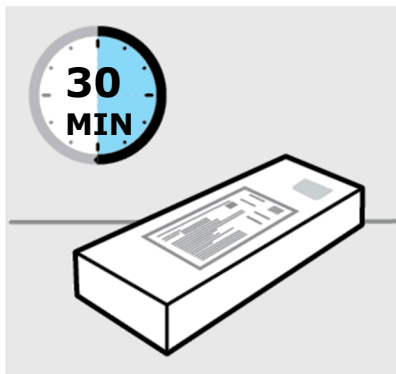
Nakon injekcije



Bit će Vam potreban sljedeći pribor:

- 1 tupfer natopljen alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaze
- 1 samoljepljivi flaster
- 1 spremnik za oštre predmete (pogledajte 3. korak)

1. Pripremite se za injekciju



Pregledajte kutiju

Izvadite kutiju s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka.

Ostavite napunjenu štrcaljku u kutiji i odložite je na ravnu površinu, a zatim pričekajte **najmanje 30 minuta** da se ugrije na sobnu temperaturu prije nego što je upotrijebite.

Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način.

Provjerite rok valjanosti („Rok valjanosti”) na stražnjoj strani kutije.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.

Nemojte injicirati lijek ako je kutija već otvorena na mjestu gdje se nalaze perforacije.

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novi recept.



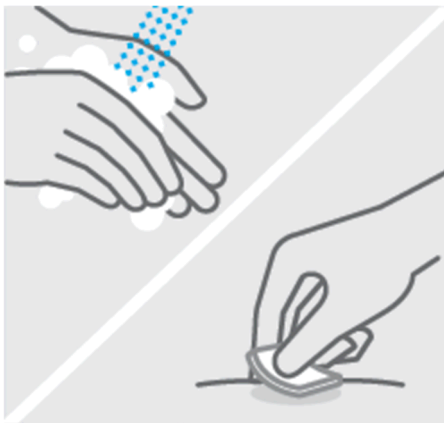
Odaberite mjesto za injiciranje

Odaberite jedno od sljedećih mjesta za injekciju:

- **prednja strana bedara** (preporučeno)
- donji dio trbuha
Nemojte injicirati lijek unutar područja 5 cm oko pupka.
- stražnja strana nadlaktica (ako Vam injekciju daje njegovatelj)

Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, koja se ljušti ili je tvrda.

Nemojte injicirati lijek u područja prekrivena ožiljcima ili strijama.

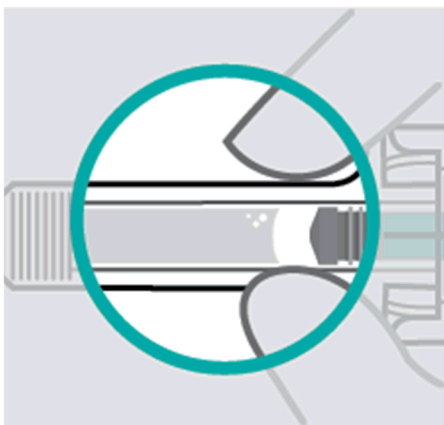


Očistite mjesto injiciranja

Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

Obrišite odabrano mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pričekajte da se osuši.

Nakon što očistite mjesto injiciranja, **nemojte** ga dodirivati, sušiti fenom ili puhati po njemu.



Pregledajte tekućinu

Izvadite napunjenu štrcaljku iz kutije.

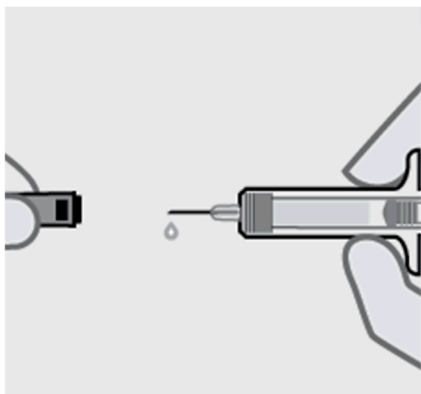
Pregledajte tekućinu kroz prozorčić za provjeru. Mora biti bistra do svjetložuta i može sadržavati sitne bijele ili prozirne čestice. Možda ćete vidjeti i jedan ili više mjehurića zraka.

To je normalno.

Nemojte injicirati lijek ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike čestice.

Ako niste sigurni, nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novi recept.

2. Injicirajte lijek Tremfya napunjenom štrcaljkom



Skinite pokrov igle

Uhvatite štrcaljku za tijelo i povucite pokrov igle ravno s nje.

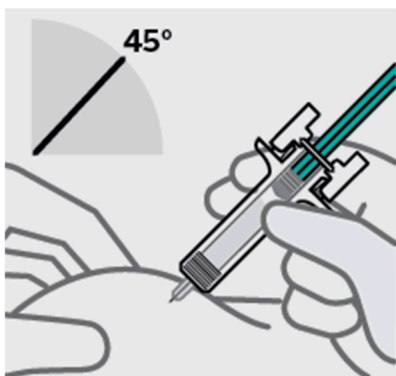
Kapljica tekućine normalna je pojava.

Injicirajte lijek unutar 5 minuta nakon skidanja pokrova igle.

Nemojte vraćati pokrov na iglu jer biste je mogli oštetiti.

Nemojte dodirivati iglu i nemojte dopustiti da ona dodiruje druge površine.

Nemojte upotrijebiti Tremfya napunjenu štrcaljku ako je pala. Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novi recept.



Namjestite prste i ubodite iglu

Položite palac, kažiprst i srednji prst **neposredno ispod rubnika za prste**, kako je prikazano.

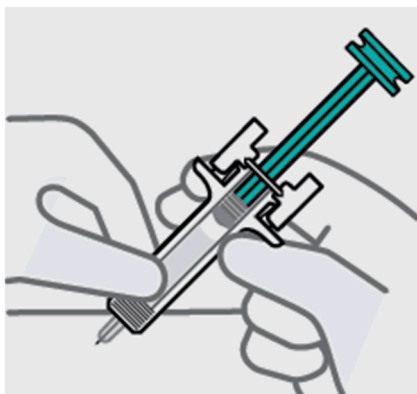
Nemojte dodirivati klip ni područje iznad rubnika za prste jer tako možete aktivirati sigurnosnu napravu za iglu.

Drugom rukom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.

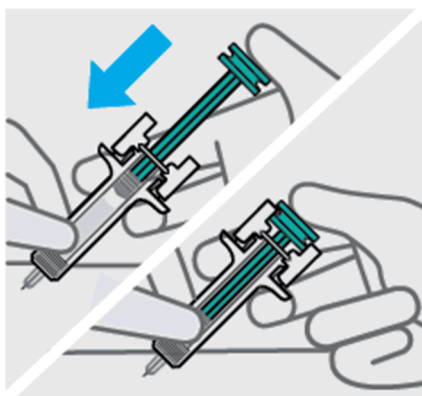
Namjestite štrcaljku pod kutom od približno 45 stupnjeva u odnosu na kožu.

Važno je da uhvatite dovoljno velik nabor kože da **injicirate lijek pod kožu**, a ne u mišić.

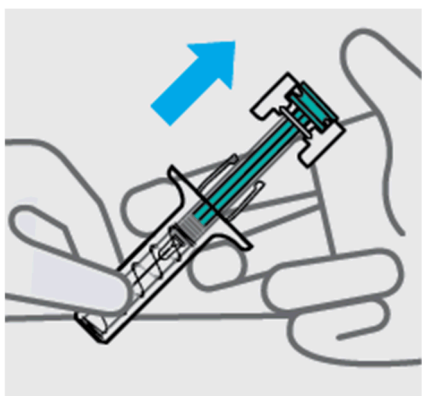
Ubodite iglu brzim pokretom nalik onom pri bacanju strelice.



Otpustite nabor i promijenite položaj ruke
Slobodnom rukom uhvatite tijelo štrcaljke.



Pritisnite klip
Položite palac suprotne ruke na klip i pritisnite ga **sve do kraja, dok se ne zaustavi.**



Otpustite klip
Prilikom izvlačenja igle iz kože, štitnik će prekriti iglu i zaključati se u tom položaju.

3. Nakon injekcije



Bacite upotrijebljenu napunjenu štrcaljku

Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe.

Nemojte baciti (zbrinuti) napunjenu štrcaljku u kućni otpad.

Kada napunite spremnik, obavezno ga zbrinite u skladu s uputama liječnika ili medicinske sestre.



Provjerite mjesto injiciranja

Možda ćete vidjeti malo krvi ili tekućine na mjestu injiciranja. Pritisnite kožu pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injiciranja.

Ako je potrebno, prekrijte mjesto injiciranja flasterom.

Injekcija je sada gotova!



Trebate pomoć?

Obratite se svom liječniku sa svim pitanjima koja imate. Ako Vam treba dodatna pomoć ili želite dati povratne informacije, potražite kontaktne podatke lokalnog predstavnika u uputi o lijeku.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici guselkumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tremfya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya
3. Kako primjenjivati lijek Tremfya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tremfya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tremfya i za što se koristi

Tremfya sadrži djelatnu tvar guselkumab, koji je vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo.

Djeluje tako da blokira aktivnost proteina pod nazivom IL-23, čije su razine povećane u osoba s psorijazom, psorijatičnim artritismom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Plak psorijaza

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom „plak psorijazom” – upalnom bolešću koja zahvaća kožu i nokte.

Tremfya može poboljšati stanje kože i izgled noktiju te ublažiti simptome poput ljuskanja, perutanja, ljuštenja, svrbeža, boli i žarenja.

Psorijatični artritis

Tremfya se koristi za liječenje bolesti koja se zove „psorijatični artritis” – upalne bolesti zglobova koja je često praćena plak psorijazom. Ako imate psorijatični artritis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, dobit ćete lijek Tremfya za ublažavanje znakova i simptoma bolesti. Tremfya se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s još jednim lijekom koji se zove metotreksat.

Primjena lijeka Tremfya kod psorijatičnog artritisa pomoći će Vam tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, usporiti oštećenje hrskavice i kosti zglobova te poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti.

Ulcerozni kolitis

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom – upalnom bolešću crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod ulceroznog kolitisa može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, uključujući krv u stolici, hitnu potrebu za pražnjenjem crijeva i broj odlazaka na

toalet, bol u trbuhu i upalu sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

Crohnova bolest

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću – upalnom bolešću crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod Crohnove bolesti može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti kao što su proljev, bol u trbuhu i upala sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya

Nemojte primijeniti lijek Tremfya

- ako ste alergični na guselkumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite lijek Tremfya.
- ako imate aktivnu infekciju, uključujući aktivnu tuberkulozu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Tremfya:

- ako se liječite zbog infekcije;
- ako imate infekciju koja ne prolazi ili se stalno vraća;
- ako imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima tuberkulozu;
- ako mislite da imate infekciju ili imate simptome infekcije (pogledajte odlomak „Pripazite na infekcije i alergijske reakcije“ u nastavku);
- ako ste nedavno primili cjepivo ili ako trebate primiti neko cjepivo tijekom liječenja lijekom Tremfya.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Tremfya.

U skladu s uputama liječnika, možda ćete prije početka liječenja lijekom Tremfya te tijekom liječenja morati raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li visoke razine jetrenih enzima. Povišenja razina jetrenih enzima mogu se češće javljati u bolesnika koji lijek Tremfya primaju svaka 4 tjedna nego u onih koji ga primaju svakih 8 tjedana (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati lijek Tremfya“).

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

Tremfya može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate pripaziti na znakove tih pojava dok se liječite lijekom Tremfya.

Znakovi ili simptomi infekcija mogu uključivati vrućicu ili simptome nalik gripi, bolove u mišićima, kašalj, nedostatak zraka, žarenje pri mokrenju ili učestalije mokrenje nego inače, krv u iskašljaju (sluzi), gubitak tjelesne težine, proljev ili bol u trbuhu, toplu, crvenu ili bolnu kožu ili ranice na tijelu koje se razlikuju od onih koje uzrokuje psorijaza.

Kod liječenja lijekom Tremfya zabilježene su ozbiljne alergijske reakcije. Simptomi mogu uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem ili disanjem, ošamućenost ili omaglicu, ili koprivnjaču (pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.).

Prestanite uzimati lijek Tremfya i **odmah** se obratite svom liječniku ili potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na moguću ozbiljnu alergijsku reakciju ili infekciju.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Tremfya ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tremfya

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti neko cjepivo. Ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa cjepiva) dok primjenjujete lijek Tremfya.

Trudnoća i dojenje

- Tremfya se ne smije primjenjivati u trudnoći jer nisu poznati učinci tog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete lijek Tremfya i još najmanje 12 tjedana nakon posljednje doze lijeka Tremfya. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.
- Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojit ili primjenjivati lijek Tremfya.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će lijek Tremfya utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Tremfya sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Tremfya

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko se lijeka Tremfya primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati lijek Tremfya.

Plak psorijaza

- Doza je 100 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice), a daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Injekciju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve, a zatim ćete nastaviti primati injekcije svakih 8 tjedana.

Psorijatični artritis

- Doza je 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke), a daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Injekciju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve, a zatim ćete nastaviti primati injekcije svakih 8 tjedana. U nekih se bolesnika nakon prve doze Tremfya može primjenjivati svaka 4 tjedna. Vaš će liječnik odlučiti koliko često možete primjenjivati lijek Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Početak liječenja (uvodno liječenje):

- Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Crohnova bolest**Početak liječenja (uvodno liječenje):**

Tremfya se na početku liječenja može primjenjivati ili intravenskom infuzijom ili supkutano:

- Intravenska infuzija: Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.
- Supkutana primjena: Prva doza lijeka Tremfya je 400 mg, a primit ćete je injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) na različitim mjestima na tijelu. Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Možda ćete u dogovoru s liječnikom odlučiti sami primjenjivati lijek Tremfya. U tom ćete slučaju proći obuku o tome kako injicirati lijek Tremfya. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakvih pitanja o samoinjiciranju. Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi.

Za detaljne upute o tome kako primjenjivati lijek Tremfya pažljivo pročitajte „Upute za uporabu”, koje dolaze u pakiranju lijeka.

Ako primijenite više lijeka Tremfya nego što ste trebali

Ako ste primili više lijeka Tremfya nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Tremfya

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Tremfya, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako prestanete primjenjivati lijek Tremfya

Ne smijete prestati primjenjivati lijek Tremfya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, Vaši se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Moguća ozbiljna alergijska reakcija (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi ili simptomi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

- ošamućenost, nizak krvni tlak ili omaglicu

Ostale nuspojave

Sljedeće su nuspojave odreda blage do umjerene težine. Ako bilo koja od njih postane teška, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije dišnih putova

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u zglobovima (artralgija)
- proljev
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- kožni osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili
- herpes simpleks
- gljivična infekcija kože, primjerice između nožnih prstiju (npr. atletsko stopalo)
- želučana viroza (gastroenteritis)
- koprivnjača
- crvenilo, nadražaj ili bol na mjestu injiciranja

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tremfya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži velike čestice. Prije primjene izvadite kutiju iz hladnjaka, ostavite napunjenu brizgalicu u njoj i pričekajte 30 minuta da se lijek ugrije na sobnu temperaturu.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tremfya sadrži

- Djelatna tvar je guselkumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Tremfya izgleda i sadržaj pakiranja

Tremfya je bistra te bezbojna do svjetložuta otopina za injekciju (injekcija). Dostupna je u pakiranjima koja sadrže jednu napunjenu brizgalicu i u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 kutije, gdje svaka sadrži 1 napunjenu brizgalicu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

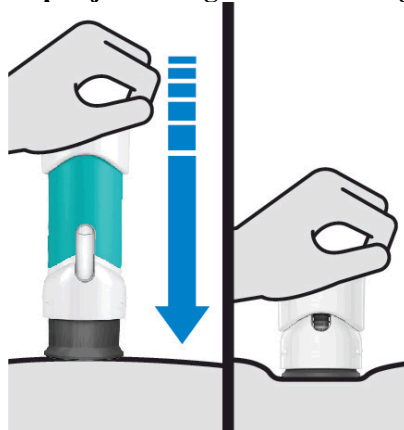
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Upute za uporabu
Tremfya
Napunjena brizgalica od 100 mg**



POMAGALO ZA JEDNOKRATNU UPORABU

Važno

Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije lijeka Tremfya kod kuće, morate proći obuku o tome kako pravilno pripremiti i injicirati lijek Tremfya napunjenom brizgalicom.

Pročitajte ove „Upute za uporabu“ prije nego što upotrijebite Tremfya napunjenu brizgalicu i svaki put kad dobijete novu napunjenu brizgalicu. One mogu sadržavati nove informacije. Ove upute za uporabu ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašoj bolesti i njezinu liječenju.

Prije nego što započnete s injiciranjem pažljivo pročitajte i uputu o lijeku te razgovarajte o svim pitanjima koja možda imate sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Da biste injicirali cijelu dozu, tijekom injiciranja pritisnite držač do kraja, tako da se više ne vidi zeleno tijelo brizgalice.

NEMOJTE PODIZATI NAPUNJENU BRIZGALICU tijekom injiciranja. U protivnom će se napunjena brizgalica zaključati i nećete primiti cijelu dozu.



Informacije o čuvanju

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Ne zamrzavati.

Nemojte ni u jednom trenutku tresti napunjenu brizgalicu.

Čuvajte napunjenu brizgalicu u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i fizičkog oštećenja.

Čuvajte lijek Tremfya i sve lijekove izvan dohvata djece.



Trebate pomoć?

Obratite se svom liječniku sa svim pitanjima koja imate. Ako Vam treba dodatna pomoć ili želite dati povratne informacije, potražite kontaktne podatke lokalnog predstavnika u uputi o lijeku.

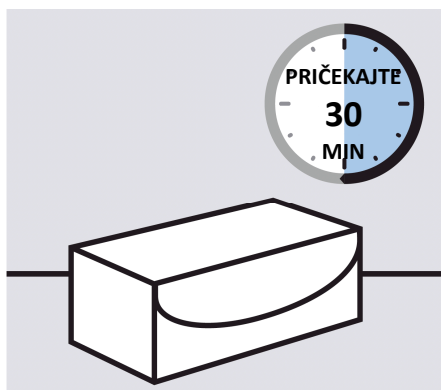
Kratki prikaz napunjene brizgalice



Bit će Vam potreban sljedeći pribor:

- 1 tupfer natopljen alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaze
- 1 samoljepljivi flaster
- 1 spremnik za oštre predmete (pogledajte 3. korak)

1. Pripremite se za injekciju

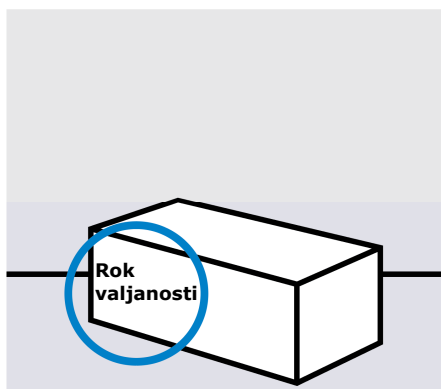


Pregledajte kutiju i ostavite lijek Tremfya da se zagrije na sobnu temperaturu

Izvadite kutiju s napunjenom brizgalicom iz hladnjaka.

Ostavite napunjenu brizgalicu u kutiji i odložite je na ravnu površinu, a zatim pričekajte **otprilike 30 minuta** da se ugrije na sobnu temperaturu prije nego što je upotrijebite.

Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način.



Provjerite rok valjanosti („Rok valjanosti”) na kutiji.

Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.

Nemojte injicirati lijek ako je kutija odlijepljena na mjestu gdje je originalno bila zalijepljena.

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu brizgalicu.

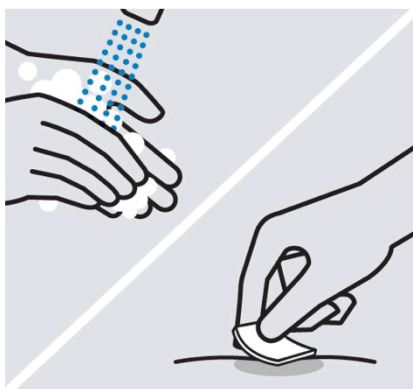


Odaberite mjesto za injiciranje

Odaberite jedno od sljedećih mjesta za injekciju:

- **prednja strana bedara** (preporučeno)
- donji dio trbuha
Nemojte injicirati lijek unutar područja 5 cm oko pupka.
- stražnja strana nadlaktica (ako Vam injekciju daje njegovatelj)

Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, koja se ljušti, tvrda je, prekrivena ožiljcima ili strijama.



Operite ruke

Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

Očistite mjesto injiciranja

Obrišite odabrano mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pričekajte da se osuši. Nakon što očistite mjesto injiciranja, **nemojte** ga dodirivati, sušiti fenom ili puhati po njemu.



Pregledajte tekućinu kroz prozorčić

Izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije.

Pregledajte tekućinu kroz prozorčić. Mora biti bistra do svjetložuta i može sadržavati sitne bijele ili prozirne čestice. Možda ćete vidjeti i jedan ili više mjehurića zraka.

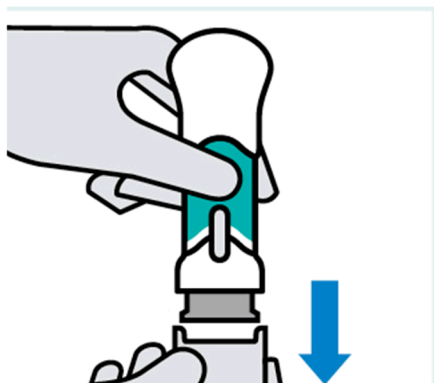
To je normalno.

Nemojte injicirati lijek ako je tekućina:

- mutna ili
- promijenila boju ili
- sadrži velike čestice.

Ako niste sigurni, nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu brizgalicu.

2. Injicirajte lijek Tremfya napunjenom brizgalicom



Skinite donji zatvarač kada ste spremni za injiciranje

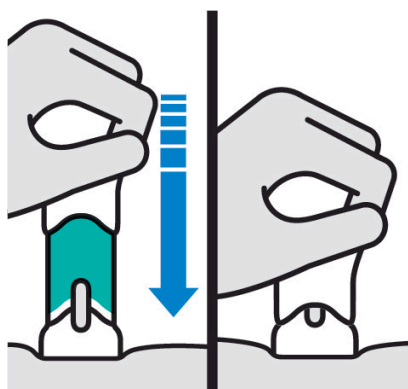
Držite ruke dalje od štitnika igle nakon skidanja zatvarača. Normalno je ako primijetite nekoliko kapi tekućine.

Injicirajte lijek unutar 5 minuta nakon skidanja zatvarača.

Nemojte vraćati zatvarač nazad. To bi moglo oštetiti iglu.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je pala nakon skidanja zatvarača.

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu brizgalicu.



Stavite brizgalicu okomito na kožu

Pritisnite držač do kraja, tako da se više ne vidi zeleno tijelo brizgalice.

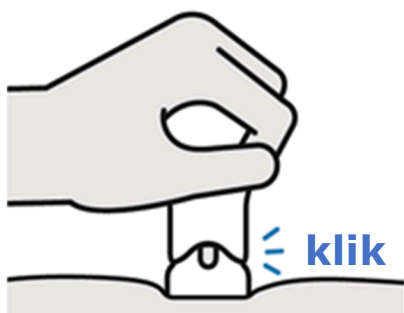
NEMOJTE PODIZATI NAPUNJENU BRIZGALICU TIJEKOM INJEKCIJE!

U protivnom će se štitnik igle zaključati, prikazat će se žuta pruga i nećete primiti cijelu dozu.

Možda ćete čuti „klik“ na početku injiciranja. Nastavite pritiskati.

Nastavite pritiskati i ako osjetite otpor. To je normalno.

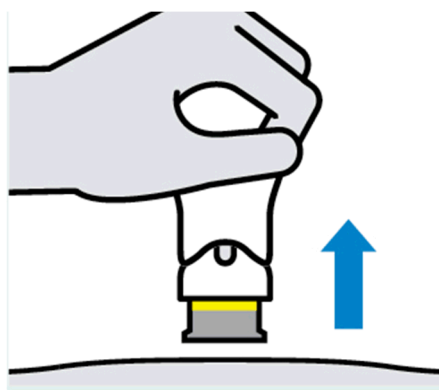
Lijek se injicira dok Vi pritišćete. Radite ovo brzinom koja Vam je ugodna.



Provjerite je li injekcija završena

Injekcija je završena kad:

- **zeleno tijelo više nije vidljivo**
- više ne možete pritisnuti držač prema dolje
- možda začujete „klik“



Podignite ravno prema gore

Žuta pruga ukazuje na to da je štitnik igle zaključan.

3. Nakon injekcije



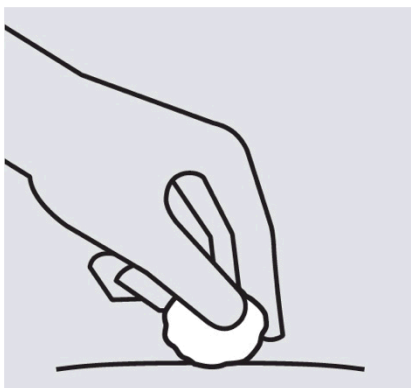
Bacite upotrijebljenu napunjenu brizgalicu

Odložite upotrijebljenu napunjenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe.

Kada napunite spremnik, obavezno ga zbrinite u skladu s uputama liječnika ili medicinske sestre.

Nemojte baciti (zbrinuti) napunjenu brizgalicu u Vaš kućni otpad.

Nemojte reciklirati iskorišteni spremnik za oštre predmete.



Provjerite mjesto injiciranja

Možda ćete vidjeti malo krvi ili tekućine na mjestu injiciranja. Pritisnite kožu pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injiciranja.

Ako je potrebno, prekrijte mjesto injiciranja flasterom.

Injekcija je sada gotova!

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki guselkumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tremfya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya
3. Kako primjenjivati lijek Tremfya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tremfya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tremfya i za što se koristi

Tremfya sadrži djelatnu tvar guselkumab, koji je vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo.

Djeluje tako da blokira aktivnost proteina pod nazivom IL-23, čije su razine povećane u osoba s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Ulcerozni kolitis

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom – upalnom bolešću crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod ulceroznog kolitisa može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, uključujući krv u stolici, hitnu potrebu za pražnjenjem crijeva i broj odlazaka na toalet, bol u trbuhu i upalu sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

Crohnova bolest

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću – upalnom bolešću crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod Crohnove bolesti može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti kao što su proljev, bol u trbuhu i upala sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya

Nemojte primijeniti lijek Tremfya

- ako ste alergični na guselkumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite lijek Tremfya.
- ako imate aktivnu infekciju, uključujući aktivnu tuberkulozu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Tremfya:

- ako se liječite zbog infekcije;
- ako imate infekciju koja ne prolazi ili se stalno vraća;
- ako imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekime tko ima tuberkulozu;
- ako mislite da imate infekciju ili imate simptome infekcije (pogledajte odlomak „Pripazite na infekcije i alergijske reakcije“ u nastavku);
- ako ste nedavno primili cjepivo ili ako trebate primiti neko cjepivo tijekom liječenja lijekom Tremfya.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Tremfya.

U skladu s uputama liječnika, možda ćete prije početka liječenja lijekom Tremfya te tijekom liječenja morati raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li visoke razine jetrenih enzima. Povišenja razina jetrenih enzima mogu se češće javljati u bolesnika koji lijek Tremfya primaju svaka 4 tjedna nego u onih koji ga primaju svakih 8 tjedana (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati lijek Tremfya“).

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

Tremfya može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate pripaziti na znakove tih pojava dok se liječite lijekom Tremfya.

Znakovi ili simptomi infekcija mogu uključivati vrućicu ili simptome nalik gripi, bolove u mišićima, kašalj, nedostatak zraka, žarenje pri mokrenju ili učestalije mokrenje nego inače, krv u iskašljaju (sluzi), gubitak tjelesne težine, proljev ili bol u trbuhu, toplu, crvenu ili bolnu kožu ili ranice na tijelu.

Kod liječenja lijekom Tremfya zabilježene su ozbiljne alergijske reakcije. Simptomi mogu uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem ili disanjem, ošamućenost ili omaglicu, ili koprivnjaču (pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.).

Prestanite uzimati lijek Tremfya i **odmah** se obratite svom liječniku ili potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na moguću ozbiljnu alergijsku reakciju ili infekciju.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Tremfya ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tremfya

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti neko cjepivo. Ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa cjepiva) dok primjenjujete lijek Tremfya.

Trudnoća i dojenje

- Tremfya se ne smije primjenjivati u trudnoći jer nisu poznati učinci tog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete lijek Tremfya i još najmanje 12 tjedana nakon

posljednje doze lijeka Tremfya. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

- Ako dođite ili planirate doći, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li doći ili primjenjivati lijek Tremfya.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će lijek Tremfya utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Tremfya sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Tremfya

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko se lijeka Tremfya primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati lijek Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Početak liječenja (uvodno liječenje):

- Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Crohnova bolest

Početak liječenja (uvodno liječenje):

Tremfya se na početku liječenja može primjenjivati ili intravenskom infuzijom ili supkutano:

- Intravenska infuzija: Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.
- Supkutana primjena: Prva doza lijeka Tremfya je 400 mg, a primit ćete je injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) na različitim mjestima na tijelu. Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Možda ćete u dogovoru s liječnikom odlučiti sami primjenjivati lijek Tremfya. U tom ćete slučaju proći obuku o tome kako injicirati lijek Tremfya. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakvih pitanja o samoinjiciranju. Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi.

Za detaljne upute o tome kako primjenjivati lijek Tremfya pažljivo pročitajte „Upute za uporabu”, koje dolaze u pakiranju lijeka.

Ako primijenite više lijeka Tremfya nego što ste trebali

Ako ste primili više lijeka Tremfya nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Tremfya

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Tremfya, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako prestanete primjenjivati lijek Tremfya

Ne smijete prestati primjenjivati lijek Tremfya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, Vaši se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Moguća ozbiljna alergijska reakcija (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi ili simptomi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama
- ošamućenost, nizak krvni tlak ili omaglicu

Ostale nuspojave

Sljedeće su nuspojave odreda blage do umjerene težine. Ako bilo koja od njih postane teška, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije dišnih putova

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u zglobovima (artralgija)
- proljev
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- kožni osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili
- herpes simpleks
- gljivična infekcija kože, primjerice između nožnih prstiju (npr. atletsko stopalo)
- želučana viroza (gastroenteritis)
- koprivnjača
- crvenilo, nadražaj ili bol na mjestu injiciranja

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tremfya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži velike čestice. Prije primjene izvadite kutiju iz hladnjaka, ostavite napunjenu štrcaljku u njoj i pričekajte 30 minuta da se lijek ugrije na sobnu temperaturu.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tremfya sadrži

- Djelatna tvar je guselkumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml otopine.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Tremfya izgleda i sadržaj pakiranja

Tremfya je bistra te bezbojna do svjetložuta otopina za injekciju (injekcija). Dostupna je u pakiranjima koja sadrže jednu napunjenu štrcaljku i u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 kutije, gdje svaka sadrži 1 napunjenu štrcaljku. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Upute za uporabu
Tremfya
Napunjena štrcaljka od 200 mg**



POMAGALO ZA JEDNOKRATNU UPORABU

Važno

Tremfya dolazi u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu koja sadrži jednu dozu od 200 mg.

Liječnik će Vam reći trebate li upotrijebiti 1 ili 2 napunjene štrcaljke.

Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije lijeka Tremfya kod kuće, morate proći obuku o tome kako pravilno pripremiti i injicirati lijek Tremfya napunjenom štrcaljkom.

Pročitajte ove „Upute za uporabu“ prije nego što upotrijebite Tremfya napunjenu štrcaljku i svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka. One mogu sadržavati nove informacije. Ove upute za uporabu ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašoj bolesti i njezinu liječenju. Prije nego što započnete s injiciranjem pažljivo pročitajte i uputu o lijeku te razgovarajte o svim pitanjima koja možda imate sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Svaka Tremfya napunjena štrcaljka može se upotrijebiti samo jedanput. Bacite upotrijebljenu štrcaljku (pogledajte 4. korak) nakon primjene jedne doze, čak i ako je u njoj preostalo još lijeka. Nemojte ponovno upotrijebiti Tremfya napunjenu štrcaljku.

Tremfya napunjena štrcaljka namijenjena je za injiciranje lijeka pod kožu, a ne u mišić ili venu. Nakon injekcije igla će se povući u štrcaljku i ostati zaključana u tom položaju.



Informacije o čuvanju

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Ne zamrzavati.

Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.

Čuvajte napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i fizičkog oštećenja.

Čuvajte lijek Tremfya i sve lijekove izvan dohvata djece.

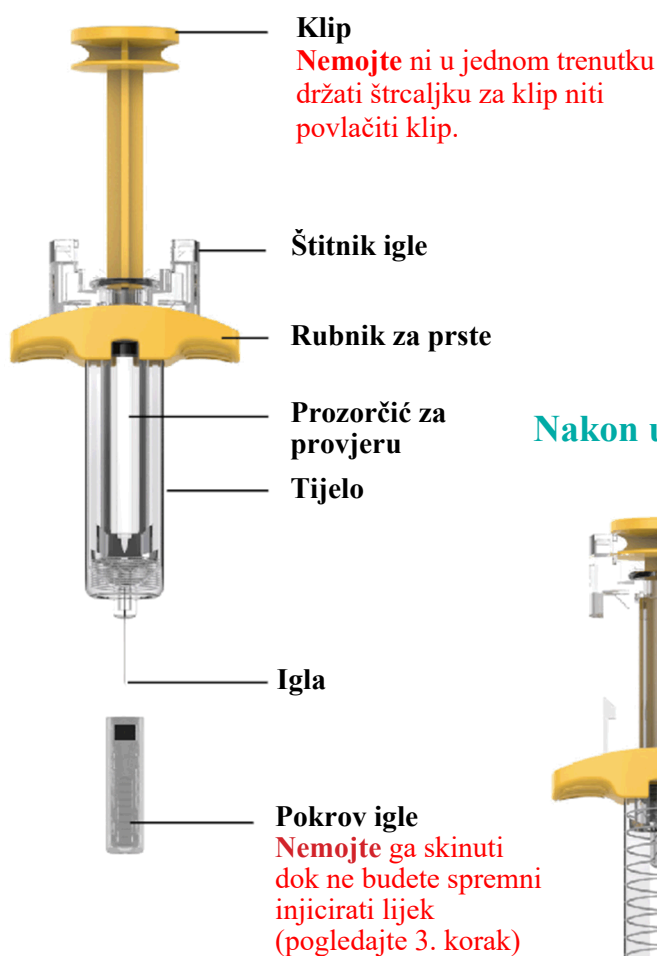


Trebate pomoć?

Obratite se svom liječniku sa svim pitanjima koja imate. Ako Vam treba dodatna pomoć ili želite dati povratne informacije, potražite kontaktne podatke lokalnog predstavnika u uputi o lijeku.

Kratki prikaz napunjene štrcaljke

Prije uporabe



Nakon uporabe



Bit će Vam potreban sljedeći pribor:

- 1 ili 2 napunjene štrcaljke, ovisno o dozi koju Vam je propisao liječnik

Nije priloženo u kutiji:

- Tupferi natopljeni alkoholom
- Komadi pamučne vate ili gaze
- Samoljepljivi flasteri
- Spremnik za oštre predmete

1. Pripremite se



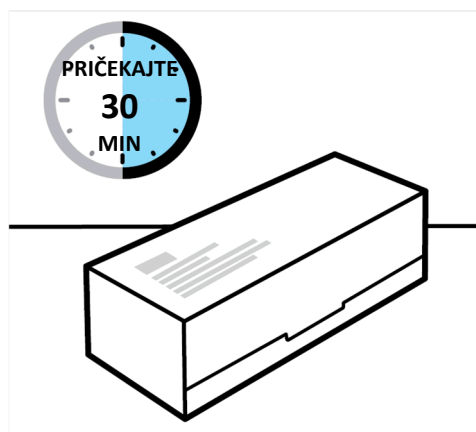
Provjerite svoju dozu kako biste vidjeli treba li Vam 1 ili 2 napunjene štrcaljke i pregledajte kutiju(e)

Izvadite kutiju(e) s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka.

Provjerite rok valjanosti („Rok valjanosti“).

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti ili ako je kutija odlijepljena na mjestu gdje je originalno bila zalijepljena.

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu štrcaljku.

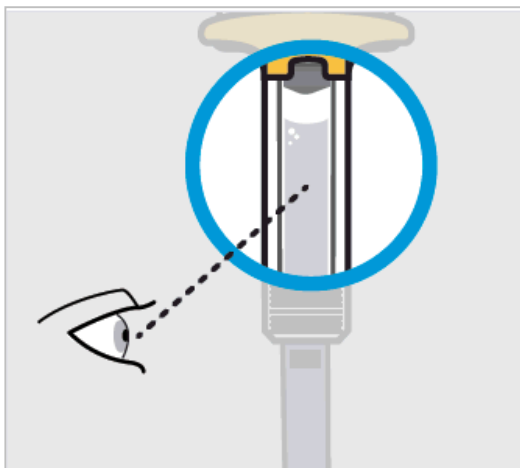


Pustite da se Tremfya zagrije na sobnu temperaturu

Odložite kutiju(e) na ravnu površinu, a zatim pričekajte približno **30 minuta** da se ugrije(u) na sobnu temperaturu prije nego što je(ih) upotrijebite.

Nemojte zagrijavati napunjenu(e) štrcaljku(e) ni na koji drugi način.

2. Pripremite se za injekciju



Provjerite je li tekućina bistra do svjetložuta

Izvadite napunjenu štrcaljku iz kutije.

Pregledajte tekućinu kroz prozorčić za provjeru. Mora biti bistra do svjetložuta i može sadržavati sitne bijele ili prozirne čestice. Možda ćete vidjeti i mjehuriće zraka. To je normalno.

Nemojte injicirati lijek ako je tekućina:

- mutna ili
- promijenila boju ili
- sadrži velike čestice.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala.

Ako niste sigurni, nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu štrcaljku.



Odaberite mjesto za injiciranje

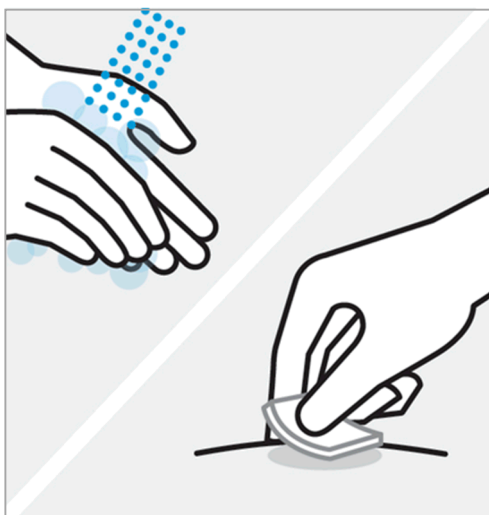
Odaberite jedno od sljedećih mjesta za injekciju:

- prednja strana bedara
- donji dio trbuha
- stražnja strana nadlaktica (ako Vam injekciju daje njegovatelj)

Nemojte injicirati lijek unutar područja 5 cm oko pupka.

Ako trebate primijeniti 2 injekcije da biste primili punu dozu, injicirajte ih na različita mjesta ili s razmakom od najmanje 5 centimetara.

Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, koja se ljušti, koja je zadebljana ili tvrda. Izbjegavajte područja prekrivena ožiljcima ili strijama.



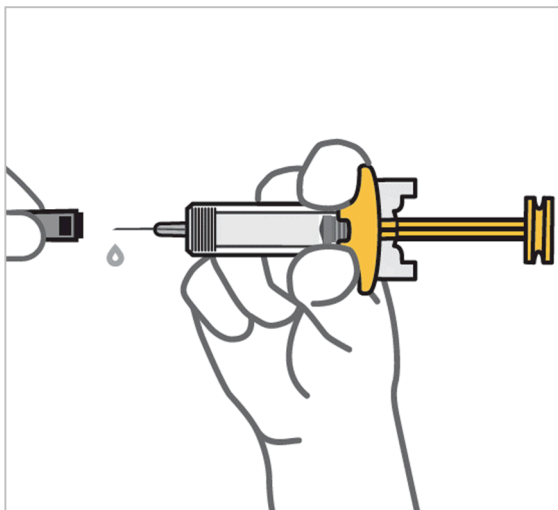
Operite ruke i očistite mjesto injiciranja

Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

Obrišite odabrano mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pričekajte da se osuši.

Nakon što očistite mjesto injiciranja, **nemojte** ga dodirivati, sušiti fenom ili puhati po njemu.

3. Injicirajte lijek Tremfya napunjenom štrcaljkom



Skinite pokrov igle kad ste spremni injicirati lijek

Uhvatite napunjenu štrcaljku za tijelo i povucite pokrov igle ravno s nje.

Nekoliko kapljica tekućine normalna je pojava.

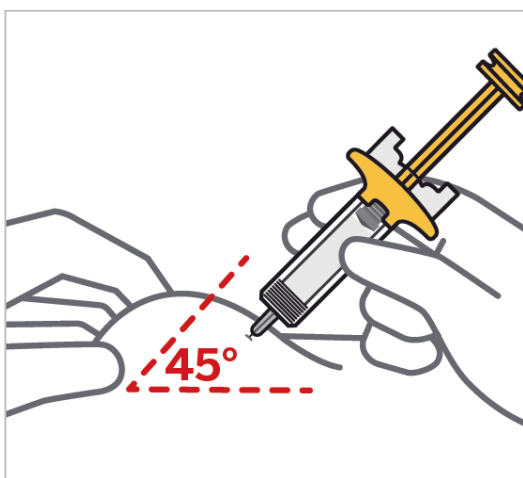
Injicirajte lijek Tremfya unutar 5 minuta nakon skidanja pokrova igle.

Nemojte vraćati pokrov na iglu jer biste je mogli oštetiti ili se ubosti.

Nemojte dodirivati iglu i nemojte dopustiti da ona dodiruje druge površine.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala. Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu štrcaljku.

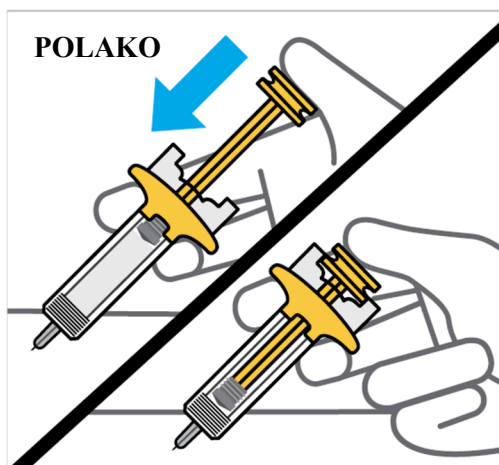
Nemojte ni u jednom trenutku držati štrcaljku za klip niti povlačiti klip.



Uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja i ubodite iglu pod kutom od približno 45 stupnjeva.

Važno je da uhvatite dovoljno velik nabor kože da injicirate lijek pod kožu, a ne u mišić.

Ubodite iglu brzim pokretom nalik onom pri bacanju strelice.



Polako pritišćite klip sve do kraja, dok se ne zaustavi, kako biste injicirali svu tekućinu.
Osjetit ćete blagi otpor dok pritišćete klip, to je normalno.

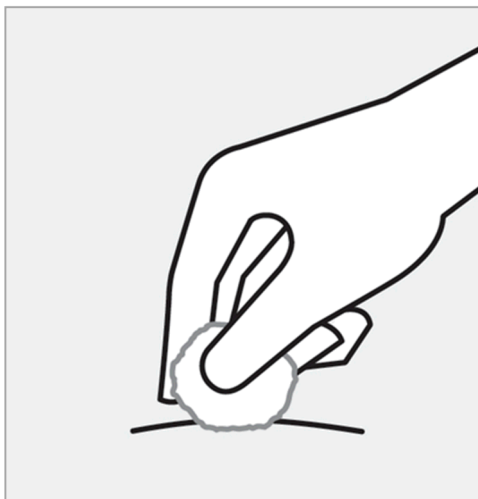


Otpustite klip da biste izvukli iglu iz kože

Igla će se povući u štrcaljku i zaključati se u tom položaju.

Ako za propisanu dozu trebate primijeniti dvije injekcije, ponovite 2. do 4. korak s drugom napunjenom štrcaljkom.

4. Nakon injekcije



Provjerite mjesto injiciranja

Možda ćete vidjeti malo krvi ili tekućine na mjestu injiciranja. Nježno pritisnite mjesto injiciranja pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injiciranja. Ako je potrebno, prekrijte mjesto injiciranja flasterom.

Injekcija je sada gotova!



Bacite upotrijebljenu napunjenu štrcaljku

Odložite upotrijebljenu napunjenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe.

Kad napunite spremnik, obavezno ga zbrinite u skladu s uputama liječnika ili medicinske sestre.

Nemojte baciti (zbrinuti) napunjenu štrcaljku u kućni otpad.

Nemojte reciklirati iskorišteni spremnik za oštre predmete.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tremfya 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici guselkumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tremfya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya
3. Kako primjenjivati lijek Tremfya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tremfya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tremfya i za što se koristi

Tremfya sadrži djelatnu tvar guselkumab, koji je vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo.

Djeluje tako da blokira aktivnost proteina pod nazivom IL-23, čije su razine povećane u osoba s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Ulcerozni kolitis

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom – upalnom bolešću crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod ulceroznog kolitisa može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, uključujući krv u stolici, hitnu potrebu za pražnjenjem crijeva i broj odlazaka na toalet, bol u trbuhu i upalu sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

Crohnova bolest

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću – upalnom bolešću crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod Crohnove bolesti može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti kao što su proljev, bol u trbuhu i upala sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya

Nemojte primijeniti lijek Tremfya

- ako ste alergični na guselkumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite lijek Tremfya.
- ako imate aktivnu infekciju, uključujući aktivnu tuberkulozu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Tremfya:

- ako se liječite zbog infekcije;
- ako imate infekciju koja ne prolazi ili se stalno vraća;
- ako imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekime tko ima tuberkulozu;
- ako mislite da imate infekciju ili imate simptome infekcije (pogledajte odlomak „Pripazite na infekcije i alergijske reakcije“ u nastavku);
- ako ste nedavno primili cjepivo ili ako trebate primiti neko cjepivo tijekom liječenja lijekom Tremfya.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Tremfya.

U skladu s uputama liječnika, možda ćete prije početka liječenja lijekom Tremfya te tijekom liječenja morati raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li visoke razine jetrenih enzima. Povišenja razina jetrenih enzima mogu se češće javljati u bolesnika koji lijek Tremfya primaju svaka 4 tjedna nego u onih koji ga primaju svakih 8 tjedana (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati lijek Tremfya“).

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

Tremfya može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate pripaziti na znakove tih pojava dok se liječite lijekom Tremfya.

Znakovi ili simptomi infekcija mogu uključivati vrućicu ili simptome nalik gripi, bolove u mišićima, kašalj, nedostatak zraka, žarenje pri mokrenju ili učestalije mokrenje nego inače, krv u iskašljaju (sluzi), gubitak tjelesne težine, proljev ili bol u trbuhu, toplu, crvenu ili bolnu kožu ili ranice na tijelu.

Kod liječenja lijekom Tremfya zabilježene su ozbiljne alergijske reakcije. Simptomi mogu uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem ili disanjem, ošamućenost ili omaglicu, ili koprivnjaču (pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.).

Prestanite uzimati lijek Tremfya i **odmah** se obratite svom liječniku ili potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na moguću ozbiljnu alergijsku reakciju ili infekciju.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Tremfya ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tremfya

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti neko cjepivo. Ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa cjepiva) dok primjenjujete lijek Tremfya.

Trudnoća i dojenje

- Tremfya se ne smije primjenjivati u trudnoći jer nisu poznati učinci tog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete lijek Tremfya i još najmanje 12 tjedana nakon

posljednje doze lijeka Tremfya. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

- Ako dođite ili planirate doći, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li doći ili primjenjivati lijek Tremfya.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će lijek Tremfya utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Tremfya sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Tremfya

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko se lijeka Tremfya primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati lijek Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Početak liječenja (uvodno liječenje):

- Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Crohnova bolest

Početak liječenja (uvodno liječenje):

Tremfya se na početku liječenja može primjenjivati ili intravenskom infuzijom ili supkutano:

- Intravenska infuzija: Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.
- Supkutana primjena: Prva doza lijeka Tremfya je 400 mg, a primit ćete je injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) na različitim mjestima na tijelu. Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Možda ćete u dogovoru s liječnikom odlučiti sami primjenjivati lijek Tremfya. U tom ćete slučaju proći obuku o tome kako injicirati lijek Tremfya. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakvih pitanja o samoinjiciranju. Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi.

Za detaljne upute o tome kako primjenjivati lijek Tremfya pažljivo pročitajte „Upute za uporabu”, koje dolaze u pakiranju lijeka.

Ako primijenite više lijeka Tremfya nego što ste trebali

Ako ste primili više lijeka Tremfya nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Tremfya

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Tremfya, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako prestanete primjenjivati lijek Tremfya

Ne smijete prestati primjenjivati lijek Tremfya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, Vaši se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Moguća ozbiljna alergijska reakcija (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi ili simptomi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama
- ošamućenost, nizak krvni tlak ili omaglicu

Ostale nuspojave

Sljedeće su nuspojave odreda blage do umjerene težine. Ako bilo koja od njih postane teška, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije dišnih putova

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u zglobovima (artralgija)
- proljev
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- kožni osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili
- herpes simpleks
- gljivična infekcija kože, primjerice između nožnih prstiju (npr. atletsko stopalo)
- želučana viroza (gastroenteritis)
- koprivnjača
- crvenilo, nadražaj ili bol na mjestu injiciranja

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tremfya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži velike čestice. Prije primjene izvadite kutiju iz hladnjaka, ostavite napunjenu brizgalicu u njoj i pričekajte 30 minuta da se lijek ugrije na sobnu temperaturu.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tremfya sadrži

- Djelatna tvar je guselkumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg guselkumaba u 2 ml otopine.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Tremfya izgleda i sadržaj pakiranja

Tremfya je bistra te bezbojna do svjetložuta otopina za injekciju (injekcija). Dostupna je u pakiranjima koja sadrže jednu napunjenu brizgalicu i u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 kutije, gdje svaka sadrži 1 napunjenu brizgalicu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

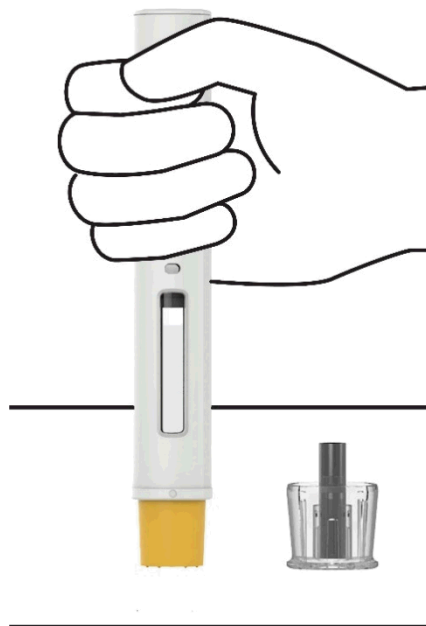
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Upute za uporabu
Tremfya
200 mg napunjena brizgalica**



POMAGALO ZA JEDNOKRATNU UPORABU

Važno

Tremfya dolazi u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu koja sadrži jednu dozu od 200 mg.

Liječnik će Vam reći trebate li upotrijebiti 1 ili 2 napunjene brizgalice.

Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije lijeka Tremfya kod kuće, morate proći obuku o tome kako pravilno pripremiti i injicirati lijek Tremfya napunjenom brizgalicom.

Pročitajte ove „Upute za uporabu“ prije nego što upotrijebite Tremfya napunjenu brizgalicu i svaki put kad dobijete novu napunjenu brizgalicu. One mogu sadržavati nove informacije. Ove upute za uporabu ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašoj bolesti i njezinu liječenju. Prije nego što započnete s injiciranjem pažljivo pročitajte i uputu o lijeku te razgovarajte o svim pitanjima koja možda imate sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Svaka Tremfya napunjena brizgalica može se upotrijebiti samo jedanput. Bacite upotrijebljenu brizgalicu (pogledajte 4. korak) nakon primjene jedne doze, čak i ako je u njoj preostalo još lijeka. Nemojte ponovno upotrijebiti Tremfya napunjenu brizgalicu.

**Informacije o čuvanju**

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Ne zamrzavati.

Nemojte tresti napunjenu brizgalicu.

Čuvajte napunjenu brizgalicu u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i fizičkog oštećenja.

Čuvajte lijek Tremfya i sve lijekove izvan dohvata djece.

**Trebate pomoć?**

Obratite se svom liječniku sa svim pitanjima koja imate. Ako Vam treba dodatna pomoć ili želite dati povratne informacije, potražite kontaktne podatke lokalnog predstavnika u uputi o lijeku.

Potisnik klipa
ispunjava prozorčić za
provjeru

Žuti štitnik igle

Tanka skrivena
igla

Zatvarač

Nemojte ga skinuti dok ne budete spremni injicirati lijek (pogledajte 3. korak)

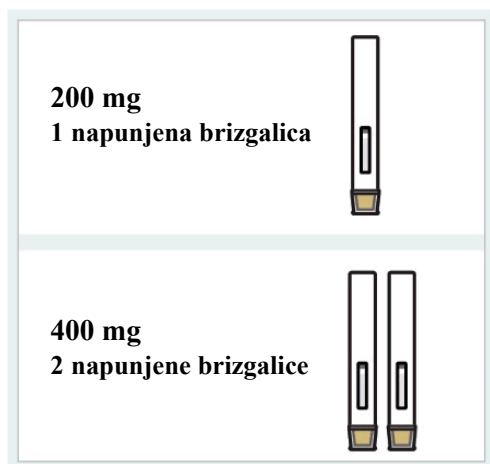
Bit će Vam potreban sljedeći pribor:

- 1 ili 2 napunjene brizgalice, ovisno o dozi koju Vam je propisao liječnik

Nije priloženo u kutiji:

- tupferi natopljeni alkoholom
- komadi pamučne vate ili gaze
- Samoljepljivi flasteri
- Spremnik za oštre predmete (pogledajte 4. korak)

1. Pripremite se



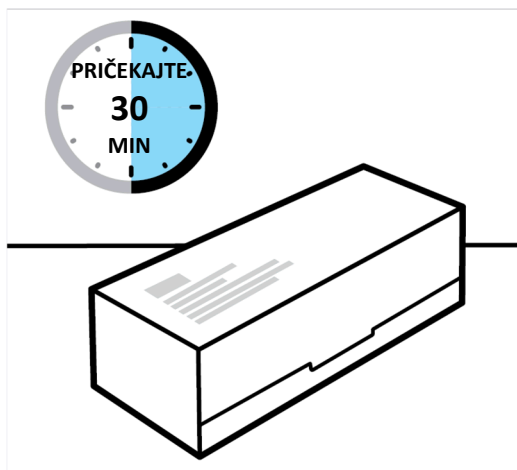
Provjerite svoju propisanu dozu kako biste vidjeli treba li Vam 1 ili 2 napunjene brizgalice i pregledajte kutiju(e)

Izvadite kutiju(e) s napunjenom brizgalicom iz hladnjaka.

Provjerite rok valjanosti („Rok valjanosti“) na kutiji.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti ili ako je kutija odlijepljena na mjestu gdje je originalno bila zalijepljena.

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu brizgalicu.

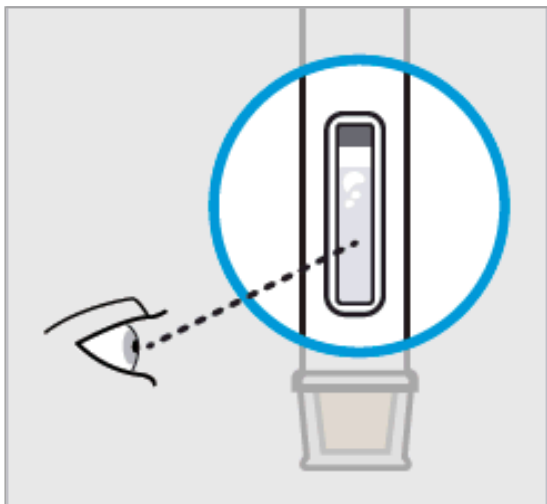


Pustite da se Tremfya zagrije na sobnu temperaturu

Odložite kutiju(e) na ravnu površinu, a zatim pričekajte približno **30 minuta** da se ugrije(u) na sobnu temperaturu prije nego što je(ih) upotrijebite.

Nemojte zagrijavati napunjenu(e) brizgalicu(e) ni na koji drugi način.

2. Pripremite se za injekciju



Kroz prozorčić pregledajte je li tekućina bistra do svjetložuta

Izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije.

Pregledajte tekućinu kroz prozorčić. Mora biti bistra do svjetložuta i može sadržavati sitne bijele ili prozirne čestice. Možda ćete vidjeti i mjehuriće zraka. To je normalno.

Nemojte injicirati lijek ako je tekućina:

- mutna ili
- promijenila boju ili
- sadrži velike čestice.

Ako niste sigurni, nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu brizgalicu.



Odaberite mjesto za injiciranje

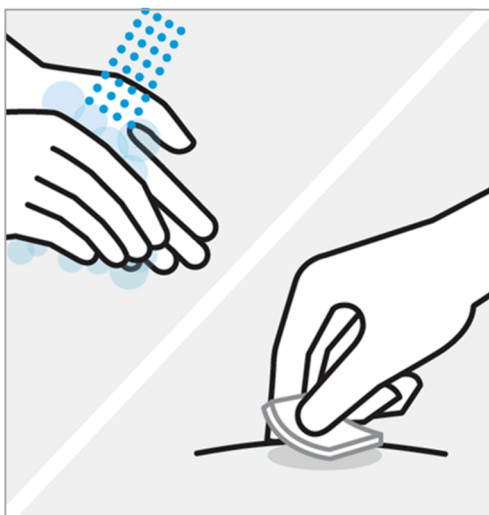
Odaberite jedno od sljedećih mjesta za injekciju:

- prednja strana bedara
- donji dio trbuha
- stražnja strana nadlaktica (ako Vam injekciju daje njegovatelj)

Nemojte injicirati lijek unutar područja 5 cm oko pupka.

Ako trebate primijeniti 2 injekcije da biste primili punu dozu, injicirajte ih na različita mjesta ili s razmakom od najmanje 5 centimetara.

Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, koja se ljušti, koja je zadebljana ili tvrda. Izbjegavajte mjesta prekrivena ožiljcima ili strijama.



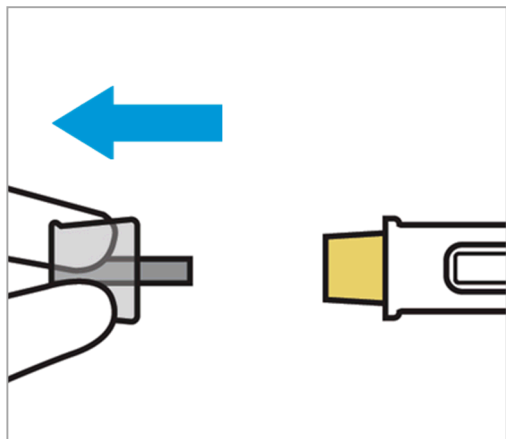
Operite ruke i očistite mjesto injiciranja

Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

Obrišite odabrano mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pričekajte da se osuši.

Nakon što očistite mjesto injiciranja, **nemojte** ga dodirivati, sušiti fenom ili puhati po njemu.

3. Injicirajte lijek Tremfya napunjenom brizgalicom



Skinite zatvarač kad ste spremni za injiciranje

Nemojte dodirivati žuti štitnik igle!

Tako biste mogli započeti injekciju i tada nećete primiti dozu.

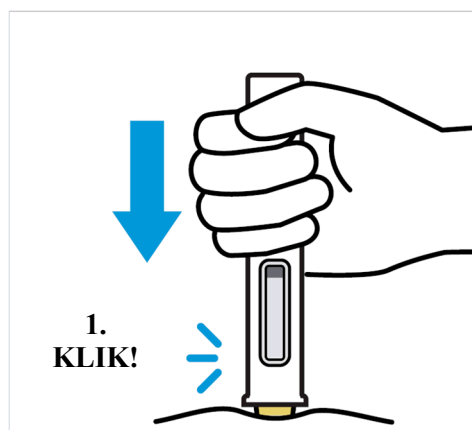
Povucite zatvarač ravno s brizgalice. Normalno je ako primijetite nekoliko kapi tekućine.

Injicirajte lijek Tremfya unutar 5 minuta nakon skidanja zatvarača.

Nemojte vraćati zatvarač na brizgalicu jer bi to moglo oštetiti iglu.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je pala nakon skidanja zatvarača.

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novu napunjenu brizgalicu.



Postavite napunjenu brizgalicu okomito na mjesto injiciranja, a zatim pritisnite i držite napunjenu brizgalicu.

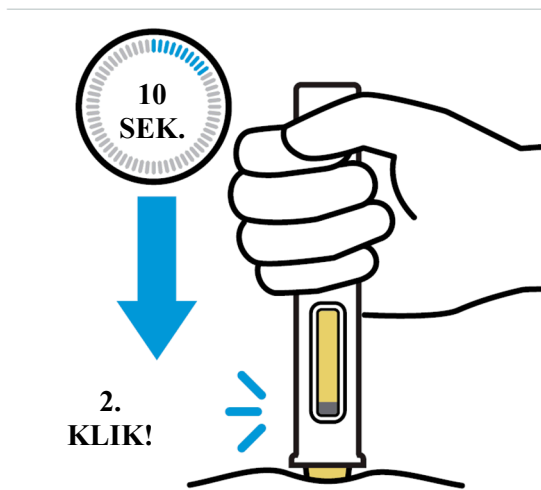
Nemojte podizati napunjenu brizgalicu tijekom injekcije!

U protivnom će se žuti štitnik igle zaključati i nećete primiti cijelu dozu.

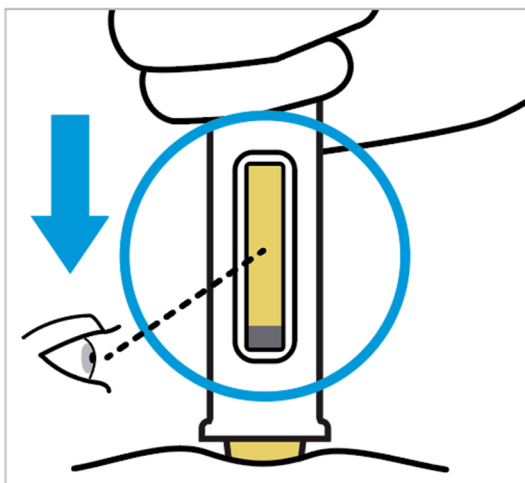
Postavite napunjenu brizgalicu okomito na mjesto injiciranja, tako da je žuti štitnik igle na koži, a prozorčić za provjeru okrenut prema Vama.

Pritisnite napunjenu brizgalicu i nastavite je držati pritisnutom na kožu.

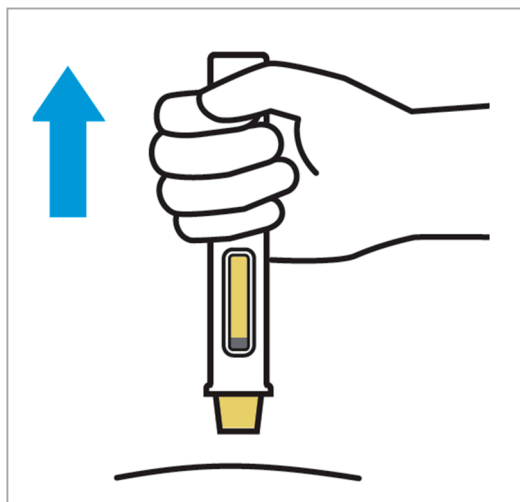
Čut ćete prvi klik.



Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutom na kožu oko 10 sekundi, dok ne čujete drugi klik
Skoro ste gotovi.



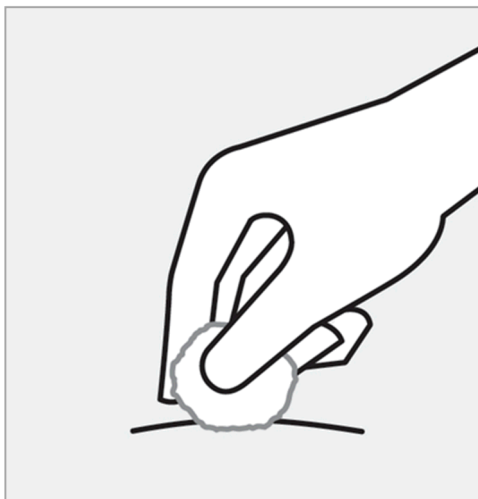
Nastavite držati brizgalicu čvrsto pritisnutom na kožu i potvrdite da ste dovršili injekciju
Injekcija je dovršena kad se klip prestane pomicati i ispuni prozorčić za provjeru.



Podignite ravno gore

Ako za propisanu dozu trebate primijeniti dvije injekcije, ponovite 2. do 4. korak s drugom napunjenom brizgalicom.

4. Nakon injekcije



Provjerite mjesto injiciranja

Možda ćete vidjeti malo krvi ili tekućine na mjestu injiciranja. Nježno pritisnite mjesto injiciranja pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injiciranja. Ako je potrebno, prekrijte mjesto injiciranja flasterom.

Injekcija je sada gotova!



Bacite upotrijebljenu napunjenu brizgalicu i zatvarač

Odložite upotrijebljenu napunjenu brizgalicu i zatvarač u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe.

Kad napunite spremnik, obavezno ga zbrinite u skladu s uputama liječnika ili medicinske sestre.

Nemojte baciti (zbrinuti) napunjenu brizgalicu u kućni otpad.

Nemojte reciklirati iskorišteni spremnik za oštre predmete.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju guselkumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tremfya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya
3. Kako primjenjivati lijek Tremfya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tremfya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tremfya i za što se koristi

Tremfya sadrži djelatnu tvar guselkumab, koji je vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo.

Djeluje tako da blokira aktivnost proteina pod nazivom IL-23, čije su razine povećane u osoba s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Ulcerozni kolitis

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom – upalnom bolešću crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod ulceroznog kolitisa može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, uključujući krv u stolici, hitnu potrebu za pražnjenjem crijeva i broj odlazaka na toalet, bol u trbuhu i upalu sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

Crohnova bolest

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću – upalnom bolešću crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da ih ne podnosite, možete dobiti lijek Tremfya.

Primjena lijeka Tremfya kod Crohnove bolesti može Vam pomoći tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti kao što su proljev, bol u trbuhu i upala sluznice crijeva. Ti učinci mogu Vam poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti umor.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya

Nemojte primijeniti lijek Tremfya

- ako ste alergični na guselkumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite lijek Tremfya.
- ako imate aktivnu infekciju, uključujući aktivnu tuberkulozu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Tremfya:

- ako se liječite zbog infekcije;
- ako imate infekciju koja ne prolazi ili se stalno vraća;
- ako imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekime tko ima tuberkulozu;
- ako mislite da imate infekciju ili imate simptome infekcije (pogledajte odlomak „Pripazite na infekcije i alergijske reakcije“ u nastavku);
- ako ste nedavno primili cjepivo ili ako trebate primiti neko cjepivo tijekom liječenja lijekom Tremfya.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Tremfya.

U skladu s uputama liječnika, možda ćete prije početka liječenja lijekom Tremfya te tijekom liječenja morati raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li visoke razine jetrenih enzima. Povišenja razina jetrenih enzima mogu se češće javljati u bolesnika koji lijek Tremfya primaju svaka 4 tjedna nego u onih koji ga primaju svakih 8 tjedana (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati lijek Tremfya“).

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

Tremfya može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate pripaziti na znakove tih pojava dok se liječite lijekom Tremfya.

Znakovi ili simptomi infekcija mogu uključivati vrućicu ili simptome nalik gripi, bolove u mišićima, kašalj, nedostatak zraka, žarenje pri mokrenju ili učestalije mokrenje nego inače, krv u iskašljaju (sluzi), gubitak tjelesne težine, proljev ili bol u trbuhu, toplu, crvenu ili bolnu kožu ili ranice na tijelu.

Kod liječenja lijekom Tremfya zabilježene su ozbiljne alergijske reakcije. Simptomi mogu uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem ili disanjem, ošamućenost ili omaglicu, ili koprivnjaču (pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.).

Prestanite uzimati lijek Tremfya i **odmah** se obratite svom liječniku ili potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na moguću ozbiljnu alergijsku reakciju ili infekciju.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Tremfya ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tremfya

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti neko cjepivo. Ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa cjepiva) dok primjenjujete lijek Tremfya.

Trudnoća i dojenje

- Tremfya se ne smije primjenjivati u trudnoći jer nisu poznati učinci tog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete lijek Tremfya i još najmanje 12 tjedana nakon

posljednje doze lijeka Tremfya. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

- Ako dođite ili planirate doći, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li doći ili primjenjivati lijek Tremfya.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će lijek Tremfya utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Tremfya sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 10 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Tremfya sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Međutim, prije nego što se primijeni, Tremfya se miješa s otopinom koja sadrži natrij. Razgovarajte s liječnikom ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati lijek Tremfya

Tremfya je namijenjena za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju ulceroznog kolitisa.

Koliko se lijeka Tremfya primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati lijek Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Početak liječenja (uvodno liječenje):

- Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Crohnova bolest

Početak liječenja (uvodno liječenje):

Tremfya se na početku liječenja može primjenjivati ili intravenskom infuzijom ili supkutano:

- Intravenska infuzija: Prva doza lijeka Tremfya je 200 mg, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.
- Supkutana primjena: Prva doza lijeka Tremfya je 400 mg, a primit ćete je injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) na različitim mjestima na tijelu. Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve doze, a treću dozu nakon sljedeća 4 tjedna.

Terapija održavanja:

Doza održavanja lijeka Tremfya daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom), a iznosi 100 mg ili 200 mg. Vaš će liječnik odlučiti koju dozu održavanja ćete primiti:

- Doza od 100 mg daje se 8 tjedana nakon treće uvodne doze, a zatim svakih 8 tjedana.
- Doza od 200 mg daje se 4 tjedna nakon treće uvodne doze, a zatim svaka 4 tjedna.

Ako primijenite više lijeka Tremfya nego što ste trebali

Ako ste primili više lijeka Tremfya nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Tremfya

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Tremfya, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako prestanete primjenjivati lijek Tremfya

Ne smijete prestati primjenjivati lijek Tremfya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, Vaši se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Moguća ozbiljna alergijska reakcija (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi ili simptomi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama
- ošamućenost, nizak krvni tlak ili omaglicu

Ostale nuspojave

Sljedeće su nuspojave odreda blage do umjerene težine. Ako bilo koja od njih postane teška, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije dišnih putova

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u zglobovima (artralgija)
- proljev
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- kožni osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili
- herpes simpleks
- gljivična infekcija kože, primjerice između nožnih prstiju (npr. atletsko stopalo)
- želučana viroza (gastroenteritis)
- koprivnjača
- crvenilo, nadražaj ili bol na mjestu injiciranja

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tremfya

Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju daje se u bolnici ili klinici i bolesnici ga ne bi trebali čuvati niti rukovati njime.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži velike čestice.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tremfya sadrži

- Djelatna tvar je guselkumab. Jedna bočica sadrži 200 mg guselkumaba u 20 ml otopine.
- Drugi sastojci su EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385), histidin, histidinklorid hidrat, metionin, polisorbitat 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Tremfya izgleda i sadržaj pakiranja

Tremfya je bistra te bezbojna do svjetložuta otopina za infuziju.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.



Tremfya 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
guselkumab

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) bočica za intravensku infuziju

Tremfya otopinu za intravensku infuziju mora razrijediti, pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku. Tremfya ne sadrži konzervanse. Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Prije primjene potrebno je vizualno pregledati lijek Tremfya kako bi se provjerila moguća prisutnost čestica i promjena boje. Tremfya je bistra i bezbojna do svjetložuta otopina, koja može sadržavati male prozirne čestice. Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži velike čestice, ako je promijenila boju ili ako je mutna.

Upute za razrjeđivanje i primjenu

Lijek Tremfya treba na sljedeći način dodati u vrećicu za intravensku infuziju od 250 ml koja sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida za injekcije:

1. Iz vrećice za intravensku infuziju od 250 ml izvucite i zatim bacite 20 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida, što odgovara volumenu lijeka Tremfya koji će se dodati.
2. Izvucite 20 ml lijeka Tremfya iz bočice i dodajte ga u vrećicu za intravensku infuziju od 250 ml koja sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida da biste dobili konačnu koncentraciju lijeka od 0,8 mg/ml. Nježno promiješajte razrijeđenu otopinu. Bacite bočicu i svu preostalu otopinu.
3. Prije primjene infuzije vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenila boju. Infuzija razrijeđene otopine treba trajati najmanje jedan sat.
4. Koristite isključivo infuzijski set s ugrađenim, sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,2 mikrometra).
5. Nemojte primijeniti lijek Tremfya istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.
6. Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.