

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 100 mg în 1 ml de soluție.

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml de soluție.

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml de soluție.

Guselkumab este un anticorp monoclonal uman complet (mAb) de tip imunoglobulină G1 lambda (IgG1λ) exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluția este limpede și incoloră spre gălbuie, cu un pH țintă de 5,8 și o osmolaritate aproximativă de 367,5 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

Tremfya este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.

Artrită psoriazică

Tremfya, singur sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu medicament antireumatic modificador al bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1).

Colită ulcerativă

Tremfya este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele cu medicamente biologice.

Boală Crohn

Tremfya este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe ale bolii Crohn active, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele cu medicamente biologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie utilizat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care acesta se indică.

Doze

Psoriazis în plăci

Doza recomandată este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la interval de 8 săptămâni.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Artită psoriazică

Doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constatat la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament.

Colită ulcerativă

Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.*
- sau
- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive, a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg pentru soluție injectabilă.*

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni. Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și, ulterior, la un interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). *Pentru doza de 200 mg, a se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă.*

Tratamentul cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuat pe parcursul tratamentului cu guselkumab. La pacienții care au avut răspuns la tratamentul cu guselkumab, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

Boală Crohn

Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.*

sau

- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive, a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă.*

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni. Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și, ulterior, la un interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). *Pentru doza de 200 mg, a se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă.*

Tratamentul cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuat pe parcursul tratamentului cu guselkumab. La pacienții care au avut răspuns la tratamentul cu guselkumab, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, doza trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, schema de administrare a dozelor trebuie reluată conform programului obișnuit.

Populații speciale

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Datele privind pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt limitate, și foarte limitate în cazul pacienților peste 75 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică sau renală

Tremfya nu a fost studiat la aceste populații de pacienți. În general, nu se consideră că aceste afecțiuni ar avea un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și nu se consideră necesare ajustări ale dozei. Nu se pot face recomandări asupra dozei. Pentru mai multe informații privind eliminarea guselkumab, vezi pct. 5.2.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite aspecte legate de siguranța și eficacitatea Tremfya la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar administrare subcutanată. Locurile de injecție includ abdomenul, coapsele și partea posterioară a brațelor. Tremfya nu trebuie injectat în zone unde pielea este sensibilă, prezintă echimoze, eritem, este întărită, îngroșată sau prezintă descumări. Dacă este posibil, zonele unde pielea este afectată de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injecție.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacienții își pot autoinjecta Tremfya, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure urmărirea medicală corespunzătoare. Pacienții trebuie instruiți să își injecteze întreaga cantitate de soluție conform „Instrucțiunilor de utilizare” furnizate în ambalaj.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate gravă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active importante clinic (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot ale medicamentului administrat trebuie înregistrate cu exactitate.

Infecții

Guselkumab poate crește riscul de infecții. Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții care au orice infecție activă importantă clinic, până când infecția nu este vindecată sau tratată adecvat.

Pacienții tratați cu guselkumab trebuie instruiți să se prezinte la medic dacă apar semne sau simptome de infecție cronică sau acută, importantă clinic. Dacă un pacient dezvoltă o infecție importantă clinic sau o infecție gravă sau dacă nu răspunde la terapia standard, acesta trebuie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie întrerupt până când infecția este vindecată.

Evaluarea înainte de tratament pentru depistarea tuberculozei

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea infecției de tuberculoză (TB). Pacienții cărora li se administrează guselkumab trebuie monitorizați pentru depistarea oricăror semne și simptome de tuberculoză activă pe durata tratamentului și după încetarea acestuia. Tratamentul antituberculos trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă, pentru care nu se poate confirma un curs corespunzător al tratamentului.

Hipersensibilitate

Ulterior punerii pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia (vezi pct. 4.8). Unele reacții grave de hipersensibilitate au apărut la mai multe zile de la tratamentul cu guselkumab incluzând urticare și dispnee. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate gravă, tratamentul cu guselkumab trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiată o terapie adecvată.

Creșteri ale transaminazelor hepatice

În studiile clinice privind artrita psoriazică s-a observat o incidență crescută a creșterii enzimelor hepatice la pacienții tratați cu guselkumab la interval de 4 săptămâni comparativ cu pacienții tratați cu guselkumab la interval de 8 săptămâni sau placebo (vezi pct. 4.8).

La prescrierea guselkumab la 4 săptămâni în artrita psoriazică, se recomandă evaluarea enzimelor hepatice la momentul inițial și ulterior în cadrul monitorizării de rutină a pacientului. Dacă se observă creșteri ale alanin aminotransferazei [ALT] sau ale aspartat aminotransferazei [AST] și sunt suspectate leziuni hepatice induse de medicament, tratamentul trebuie întrerupt temporar până la excluderea acestui diagnostic.

Imunizări

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie avută în vedere finalizarea tuturor imunizărilor adecvate, în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea. Vaccinurile cu virus viu nu trebuie administrate concomitent la pacienții tratați cu guselkumab. Nu sunt disponibile date cu privire la răspunsul la vaccinurile cu virus viu sau inactiv.

Înainte de vaccinarea cu virusuri vii sau cu bacterii vii, tratamentul trebuie întrerupt timp de cel puțin 12 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat după cel puțin 2 săptămâni de la vaccinare. Profesionișii din domeniul sănătății care prescriu medicamentul trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului al vaccinului respectiv pentru informații și îndrumări suplimentare privind utilizarea concomitentă a substanțelor imunosupresoare după vaccinare.

Excipienți cu efect cunoscut

Conținutul de polisorbata 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbata 80 (E433) per seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbata pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu substraturile CYP450

Într-un studiu de Fază I, efectuat la pacienți cu psoriazis în plăci, formele moderate până la severe, modificările expunerilor sistemice (C_{max} și ASC_{inf}) ale midazolamului, S-warfarinei, omeprazolului, dextrometorfanului și cafeinei, după administrarea concomitentă a unei doze unice de guselkumab nu au fost relevante din punct de vedere clinic, ceea ce indică faptul că interacțiunile între guselkumab și substraturile diferitelor enzime CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP1A2) sunt improbabile. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când guselkumab este administrat concomitent cu substraturi ale CYP450.

Terapie imunosupresoare concomitentă sau fototerapie

În studiile din psoriazis, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării guselkumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau cu fototerapie. În studiile din artrita psoriazică, utilizarea concomitentă a MTX nu a părut să influențeze siguranța sau eficacitatea guselkumab.

În studiile pentru indicațiile de colită ulcerativă și boală Crohn, utilizarea concomitentă de imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină [AZA], 6-mercaptopurină [6-MP]) sau corticosteroizi nu a părut să influențeze siguranța sau eficacitatea guselkumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 12 săptămâni după încetarea acestuia.

Sarcina

Datele privind utilizarea guselkumab la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la gestație, dezvoltare embrionară/fetală, parturiție sau dezvoltare postnatală (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tremfya în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă guselkumab se excretă în laptele uman. Se știe că IgG umane se excretă în laptele matern în primele zile după naștere și la scurt timp scad până la concentrații mici; în consecință, în această perioadă nu poate fi exclus un risc pentru sugarii alăptați. Trebuie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea, fie de a nu lua tratamentul cu Tremfya, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil comparativ cu beneficiul tratamentului pentru mamă. Vezi pct. 5.3 pentru informații

privind excretarea guselkumab în lapte la animale (maimuță *cynomolgus*).

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul guselkumab asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tremfya nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este reprezentată de infecțiile tractului respirator (aproximativ 8% dintre pacienții din studiile clinice pentru colită ulcerativă, 11% dintre pacienții din studiile clinice pentru indicația de boală Crohn și 15% dintre pacienții din studiile clinice pentru psoriazis și artrită psoriazică).

Profilul general de siguranță la pacienții cu tratament cu Tremfya este similar pentru pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 conține o listă cu reacțiile adverse din studiile clinice efectuate cu privire la psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn, precum și reacțiile adverse raportate din experiența ulterioară punerii pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și frecvență conform MeDRA, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse observate

Aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator
	Mai puțin frecvente	Infecții cu virus herpes simplex
	Mai puțin frecvente	Infecții cu tinea
	Mai puțin frecvente	Gastroenterită
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate
	Rare	Anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Reacții la locul injectării
Investigații	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor
	Mai puțin frecvente	Scădere a numărului neutrofilelor

Descrierea anumitor reacții adverse

Creștere a valorilor serice ale transaminazelor

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III, pe parcursul perioadei controlate cu placebo, reacțiile adverse de creștere a transaminazelor (include creștere a ALT, creștere a AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică, hipertransaminazemie) au fost raportate mai frecvent în grupurile tratate cu guselkumab (8,6% în grupul cu 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni și 8,3% în grupul cu 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni) decât în grupul placebo (4,6%). Până la 1 an, reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (precum cele de mai sus) au fost raportate la 12,9% dintre pacienții din grupul la interval de 4 săptămâni și la 11,7% dintre pacienții din grupul la interval de 8 săptămâni.

Pe baza evaluărilor de laborator, majoritatea creșterilor transaminazelor (ALT și AST) au fost $\leq 3 \times$ limita superioară normală (LSN). Creșterile transaminazelor de la > 3 la $\leq 5 \times$ LSN și $> 5 \times$ LSN au avut o frecvență redusă, producându-se mai des în grupul guselkumab la interval de 4 săptămâni decât în grupul guselkumab la interval de 8 săptămâni (Tabelul 2). Un model similar al frecvenței în funcție de gravitate și grupul de tratament a fost observat la o perioadă de urmărire de 2 ani a studiului clinic de fază III pentru artrită psoriazică.

Tabel 2: Frecvența pacienților cu creșteri ale transaminazelor față de nivelul inițial în două studii clinice de fază III de artrită psoriazică

	La săptămâna 24 ^a			La un an ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni N=373 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni N=371 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni N=373 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni N=371 ^c
ALT					
>1 to $\leq 3 \times$ LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 to $\leq 5 \times$ LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$>5 \times$ LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 to $\leq 3 \times$ LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 to $\leq 5 \times$ LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
$>5 \times$ LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a perioadă controlată placebo.

^b pacienții randomizați pe placebo la începutul studiului și care au trecut pe guselkumab nu sunt incluși.

^c numărul de pacienți cu cel puțin o evaluare a testelor specifice de laborator în intervalul de timp de după momentul inițial.

În studiile clinice efectuate pentru indicația de psoriazis, cu durata de 1 an, frecvența creșterilor valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) la administrarea dozei de guselkumab la interval de 8 săptămâni a fost similară cu frecvența observată la administrarea dozei de guselkumab la interval de 8 săptămâni în studiile clinice efectuate pentru indicația de artrită psoriazică. Pe parcursul a 5 ani, incidența creșterilor valorilor serice ale transaminazelor nu a crescut per an de tratament cu guselkumab. Cel mai frecvent, valorile serice ale transaminazelor au avut valori $\leq 3 \times$ LSN.

În majoritatea cazurilor, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost temporară și nu a necesitat întreruperea tratamentului.

În studiile clinice de Fază II și de Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei de inducție controlată cu placebo (săptămânile 0-12), reacțiile adverse de creștere a valorilor

serice ale transaminazelor (include creștere a ALT, creștere a AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică) au fost raportate mai frecvent în grupurile tratate cu guselkumab (1,7% dintre pacienți), decât în grupul cu administrare de placebo (0,6% dintre pacienți). În studii clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, în perioada de raportare de aproximativ un an, reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (include creștere a ALT, creștere a AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, funcționare hepatică anormală, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică) au fost raportate la 3,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată la interval de 4 săptămâni și la 4,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni, în comparație cu 2,4% în grupul cu administrare de placebo.

Pe baza analizelor de laborator din studiile clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, frecvența creșterilor valorilor serice ale ALT sau AST a fost mai scăzută decât cea observată în studiile clinice de Fază III pentru indicația de artrită psoriazică. În studiile clinice de Fază II și de Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei controlate cu placebo (săptămâna 12), s-au raportat creșteri ale ALT (<1% dintre pacienți) și AST (<1% dintre pacienți) $\geq 3 \times$ LSN la pacienții tratați cu guselkumab. În studiile clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei de raportare de aproximativ un an, s-au raportat creșteri ale ALT și/sau AST $\geq 3 \times$ LSN la 2,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată la interval de 4 săptămâni și 2,6% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni, în comparație cu 1,9% în grupul cu administrare de placebo. În majoritatea cazurilor, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost tranzitorie și nu a condus la întreruperea tratamentului.

Scădere a numărului de neutrofile

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III, în perioada controlată cu placebo, reacția adversă de scădere a numărului de neutrofile a fost raportat mai frecvent în grupul tratat cu guselkumab (0,9%) decât în grupul placebo (0%). Până la 1 an, reacția adversă de scădere a numărului de neutrofile a fost raportat la 0,9% dintre pacienții tratați cu guselkumab. În majoritatea cazurilor, scăderea numărului de neutrofile din sânge a fost ușoară, temporară, neasociată cu o infecție și nu a dus la întreruperea tratamentului.

Gastroenterită

În două studii clinice de Fază III la pacienții cu psoriazis, în perioada controlată cu placebo, gastroenterita a apărut mai frecvent în grupul tratat cu guselkumab (1,1%), decât în grupul la care s-a administrat placebo (0,7%). Până în Săptămâna 264, 5,8% dintre toți pacienții tratați cu guselkumab au raportat gastroenterită. Reacțiile adverse de tip gastroenterită nu au fost severe și nu au dus la întreruperea tratamentului cu guselkumab până în Săptămâna 264. Frecvența cazurilor de gastroenterită observate în studiile clinice de artrită psoriazică în perioada controlată cu placebo a fost similară cu cea observată în studiile clinice pe pacienți cu psoriazis.

Reacții la locul injectării

În două studii clinice de Fază III pentru psoriazis, până în Săptămâna 48, 0,7% dintre injecțiile cu guselkumab și 0,3% dintre injecțiile cu placebo au fost asociate cu reacții la locul injectării. Până în Săptămâna 264, 0,4% din injecțiile cu guselkumab au fost asociate cu reacții la locul injectării. Reacțiile la locul injectării au avut, în general, un grad de severitate de la ușor până la moderat; niciuna nu a fost severă și într-un singur caz a fost necesară întreruperea tratamentului cu guselkumab.

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III până în Săptămâna 24, numărul pacienților care au raportat una sau mai multe reacții la locul injectării a fost unul redus și ușor mai mare la grupurile guselkumab decât în grupul placebo; 5 pacienți (1,3%) din grupul Tremfya la interval de 8 săptămâni, patru pacienți (1,1%) din grupul guselkumab la interval de 4 săptămâni și un (0,3%) pacient în grupul placebo. Un pacient a întrerupt tratamentul cu guselkumab din cauza unei reacții la locul injectării în timpul perioadei controlate placebo a studiilor clinice de artrită psoriazică. Până la 1 an, procentul de

pacienți care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul injectării a fost de 1,6% și 2,4% în grupurile de tratament cu guselkumab la interval de 8 săptămâni și, respectiv, la interval de 4 săptămâni. În general, numărul injecțiilor asociate cu reacții la locul injectării în studiile clinice de artrită psoriazică pe parcursul perioadei controlate cu placebo a fost similar cu cel observat în studiile clinice de psoriazis.

În studiul clinic de Fază III de întreținere pentru colită ulcerativă până în Săptămâna 44, procentul de pacienți care au raportat una sau mai multe reacții la locul injectării cu guselkumab a fost de 7,9% (2,5% din injecții) în grupul guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni (guselkumab 200 mg a fost administrat ca două injecții de 100 mg în studiul clinic de Fază III de întreținere pentru colită ulcerativă) și nicio reacție la locul injectării în grupul guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni. Majoritatea reacțiilor la locul injectării au fost ușoare și niciuna nu a fost gravă.

În studiile clinice de Fază II și Fază III pentru boală Crohn, până în săptămâna 48, procentul de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul de injectare a fost de 4,1% (0,8% din injecții) în grupul la care s-a administrat intravenos doza de inducție guselkumab 200 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 4 săptămâni a dozei de guselkumab 200 mg și de 1,4% (0,6% din injecții) dintre pacienții din grupul la care s-a administrat intravenos doza de inducție guselkumab 200 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 8 săptămâni a dozei de guselkumab 100 mg. În general, reacțiile la locul de injectare au fost ușoare; niciuna nu a fost gravă.

Într-un studiu clinic de Fază III pentru boală Crohn, până în săptămâna 48, procentul de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul de injectare a fost de 7% (1,3% din injecții) în grupul la care s-a administrat subcutanat doza de inducție guselkumab 400 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 4 săptămâni a dozei de guselkumab 200 mg și de 4,3% (0,7% din injecții) din pacienții la care s-a administrat subcutanat doza de inducție guselkumab 400 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 8 săptămâni a dozei de guselkumab 100 mg. Majoritatea reacțiilor la locul injectării au fost ușoare; niciuna nu a fost gravă.

Imunogenitate

Imunogenicitatea guselkumab a fost evaluată cu ajutorul unui imunotest sensibil și tolerant la medicament.

În analizele cumulate de Fază II și III la pacienții cu psoriazis și artrită psoriazică, 5% (n=145) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament în decurs de până la 52 de săptămâni de tratament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 8% (n=12) aveau anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 0,4% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. În analizele agregate ale studiilor de Fază III efectuate la pacienții cu psoriazis, aproximativ 15% dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament în până la 264 săptămâni de tratament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 5% au dezvoltat anticorpi neutralizanți, ceea ce reprezintă un procent de 0,76% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. Anticorpilor anti-medicament nu au fost asociați cu o eficacitate mai scăzută sau cu dezvoltarea de reacții la locul injectării.

În analizele cumulate de Fază II și III la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare intravenoasă urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 12% (n=58) dintre pacienții tratați cu guselkumab timp de până la 56 de săptămâni au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 16% (n=9) au avut anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 2% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. Într-o analiză de Fază III până în săptămâna 24 la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare subcutanată, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 9% (n=24) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, 13% (n=3) aveau anticorpi clasificați ca anticorpi neutralizanți, ceea ce echivalează cu 1% dintre pacienții tratați cu guselkumab. Anticorpilor

anti-medicament nu au fost asociați cu o eficacitate mai scăzută sau cu dezvoltarea de reacții la locul injectării.

În analizele cumulate de Fază II și Fază III până în Săptămâna 48, la pacienții cu boală Crohn cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare intravenoasă, urmat de schema de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 5% (n=30) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 7% (n=2) au prezentat anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 0,3% din pacienții tratați cu guselkumab. Într-o analiză de Fază III până la Săptămâna 48, la pacienții cu boala Crohn cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare subcutanată urmat de schema de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 9% (n=24) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre acești pacienți, 13% (n=3) au prezentat anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 1% dintre pacienții tratați cu guselkumab. Anticorpii anti-medicament nu s-au asociat cu scăderea eficacității sau cu apariția de reacții la locul de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studii clinice fără toxicitate care să determine limitarea dozei, au fost administrate intravenos doze de guselkumab de până la 1200 mg, și subcutanat doze de până la 400 mg, în cadrul unei singure vizite de administrare a dozei. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse și trebuie administrat imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC16.

Mecanism de acțiune

Guselkumab este un anticorp monoclonal uman (mAb) IgG1 λ , care se leagă selectiv de proteina interleukină 23 (IL-23), cu grad înalt de specificitate și afinitate prin intermediul domeniului de legare a antigenului. IL-23 este o citokină implicată în procesele inflamatorii și răspunsurile imune. Prin blocarea legării IL-23 de receptorul său, guselkumab inhibă semnalizarea celulară mediată de IL-23 și eliberarea de citokine proinflamatorii.

La pacienții cu psoriazis în plăci, concentrațiile de IL-23 la nivel cutanat sunt mari. La pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, concentrațiile de IL-23 sunt crescute la nivelul țesutului colonic. La modelele *in vitro*, s-a constatat că guselkumab inhibă bioactivitatea IL-23 prin blocarea interacțiunii acesteia cu receptorul IL-23 exprimat pe suprafața celulei, întrerupând semnalizarea mediată de IL-23, activarea și cascadele de citokine. Guselkumab produce efecte clinice în psoriazisul în plăci, artrita psoriazică, colita ulcerativă și boala Crohn prin blocarea căii citokinei IL-23.

Celulele mieloide care exprimă receptorul 1 Fc-gamma (CD64) s-au dovedit a fi o sursă principală de IL-23 la nivelul țesuturilor inflamate în psoriazis, colita ulcerativă și boala Crohn. Guselkumab a demonstrat blocarea IL-23 și legarea de CD64, *in vitro*. Aceste rezultate indică faptul că guselkumab este capabil să neutralizeze IL-23 la nivelul sursei celulare a proceselor inflamatorii.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu de Fază I, tratamentul cu guselkumab a determinat exprimarea redusă a genelor din calea IL-23/Th17 și a profilurilor de exprimare a genelor asociate cu psoriazisul, așa cum arată analizele ARNm obținut din biopsiile efectuate pe probele cutanate cu leziuni ale pacienților cu psoriazis în plăci în Săptămâna 12, comparativ cu momentul inițial. În același studiu de Fază I, tratamentul cu guselkumab a dus la îmbunătățirea parametrilor histologici ai psoriazisului în Săptămâna 12, inclusiv la reduceri ale grosimii epidermului și ale densității celulelor T. De asemenea, au fost observate concentrații plasmatice reduse de IL-17A, IL-17F și IL-22, comparativ cu placebo, la pacienții tratați cu guselkumab în studiile de Fază II și III la pacienții cu psoriazis în plăci. Aceste rezultate corespund beneficiului clinic observat în tratamentul cu guselkumab în psoriazisul în plăci.

La pacienții cu artrită psoriazică din studiile de Fază III, nivelurile serice ale proteinei C-reactivă de fază acută, amiloidului seric A și IL-6 și a citokinelor efectoare Th17 IL-17A, IL-17F și IL-22 erau crescute la momentul inițial. Guselkumab a scăzut nivelul acestor proteine în decurs de 4 săptămâni de la începerea tratamentului. Guselkumab a continuat să reducă nivelurile acestor proteine până în săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial și cu placebo.

La pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, tratamentul cu guselkumab a dus la scăderea markerilor inflamației, inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale până în săptămâna 12 din cadrul inducției, care s-au menținut pe parcursul unui an de tratament de întreținere. Concentrațiile serice ale proteinelor IL-17A, IL-22 și IFN γ au scăzut încă din săptămâna 4 și au continuat să scadă până în săptămâna 12 din cadrul inducției. Guselkumab a redus, de asemenea, concentrațiile de ARN corespunzător IL-17A, IL-22 și IFN γ , obținut din biopsiile efectuate la nivelul mucoasei colonice în săptămâna 12.

Eficacitate și siguranță clinică

Psoriazis în plăci

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în trei studii de Fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate activ, la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, formele moderate până la severe, care erau candidați pentru fototerapie sau terapie sistemică.

VOYAGE 1 și VOYAGE 2

Două studii (VOYAGE 1 și VOYAGE 2) au evaluat eficacitatea și siguranța guselkumab, față de placebo și adalimumab, la 1829 pacienți adulți. Pacienților randomizați la tratamentul cu guselkumab (N = 825) li s-au administrat doze de 100 mg în Săptămânile 0 și 4 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, până în Săptămâna 48 (VOYAGE 1) și până în Săptămâna 20 (VOYAGE 2). Pacienților randomizați la tratamentul cu adalimumab (N = 582) li s-au administrat doza de 80 mg în Săptămâna 0 și doza de 40 mg în Săptămâna 1, urmate de utilizarea dozei de 40 mg la interval de 2 săptămâni, până în Săptămâna 48 (VOYAGE 1) și până în Săptămâna 23 (VOYAGE 2). În ambele studii, pacienților randomizați în grupul cu utilizare de placebo (N = 422) li s-a administrat doza de guselkumab 100 mg în Săptămânile 16, 20 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni. În studiul VOYAGE 1, toți pacienții, inclusiv cei randomizați pentru administrare de adalimumab în Săptămâna 0, au trecut pe tratament în regim deschis cu guselkumab administrat la interval de 8 săptămâni în Săptămâna 52. În studiul VOYAGE 2, pacienții randomizați să utilizeze guselkumab în Săptămâna 0 și care aveau un Indice de severitate și extindere a psoriazisului (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) de 90 în Săptămâna 28 au fost randomizați din nou, fie pentru a continua tratamentul cu guselkumab la interval de 8 săptămâni (tratament de întreținere), fie pentru a li se administra placebo (tratament de retragere). Pacienții din brațul de întrerupere terapeutică au reînceput tratamentul cu guselkumab (cu administrare la momentul reinițierii tratamentului, după 4 săptămâni și, ulterior, la interval de 8 săptămâni) atunci când au prezentat o pierdere de cel puțin 50% din îmbunătățirea răspunsului PASI în săptămâna 28. Pacienții randomizați pentru a li se administra adalimumab în Săptămâna 0, care nu au un răspuns PASI 90, au primit guselkumab în Săptămânile 28, 32 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni. În studiul VOYAGE 2, toți pacienții au început tratamentul în regim deschis cu guselkumab la interval de 8 săptămâni în Săptămâna 76.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost constante în rândul populațiilor evaluate în studiile VOYAGE 1 și 2, cu o mediană a suprafeței corporale (BSA) de 22% și 24%, cu o mediană a scorului PASI la momentul inițial de 19 pentru ambele studii, o mediană a scorului Indicelui dermatologic al calității vieții (DLQI) la momentul inițial de 14 și 14,5, un scor de evaluare globală a investigatorului (IGA) de severitate la momentul inițial pentru 25% și 23% dintre pacienți și antecedente de artrită psoriazică pentru 19% și, respectiv, 18% dintre pacienți.

Dintre toți pacienții incluși în studiile VOYAGE 1 și 2, 32% și, respectiv, 29% nu au fost tratați nici cu terapii sistemice convenționale, nici cu terapii biologice, 54% și, respectiv 57% erau tratați anterior prin fototerapie, iar 62% și, respectiv, 64% utilizaseră anterior terapie sistemică convențională. În ambele studii, 21% utilizaseră anterior tratament biologic, inclusiv 11% la care se administrase cel puțin un medicament antifactor de necroză tumorală alfa (TNFα) iar la aproximativ 10% se administrase un medicament anti-IL-12/IL-23.

Eficacitatea guselkumab a fost evaluată în raport cu boala cutanată generalizată, cu boala localizată (la nivelul scalpului, palmo-plantar și la nivelul unghiilor) și cu calitatea vieții și rezultatele raportate de pacienți. Criteriile finale de evaluare co-primare în studiile VOYAGE 1 și 2 au fost procentul de pacienți care au obținut un scor IGA „curat” sau minim (IGA 0/1) și răspunsul PASI 90 în Săptămâna 16, comparativ cu placebo (vezi Tabelul 3).

Boală cutanată generalizată

Tratamentul cu guselkumab a îmbunătățit semnificativ parametrii activității bolii, comparativ cu placebo și adalimumab în Săptămâna 16 și comparativ cu adalimumab în Săptămânile 24 și 48. Principalele rezultate legate de eficacitate pentru criteriile finale de evaluare principale și cele secundare majore ale studiului sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Rezumatul răspunsurilor clinice în studiile VOYAGE 1 și VOYAGE 2

	Număr de pacienți (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Săptămâna 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^c	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
Săptămâna 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Săptămâna 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și placebo.

^b p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și adalimumab pentru criteriile finale de evaluare secundare majore.

^c p < 0,001 pentru comparațiile între guselkumab și placebo pentru criteriile finale de evaluare co-primare.

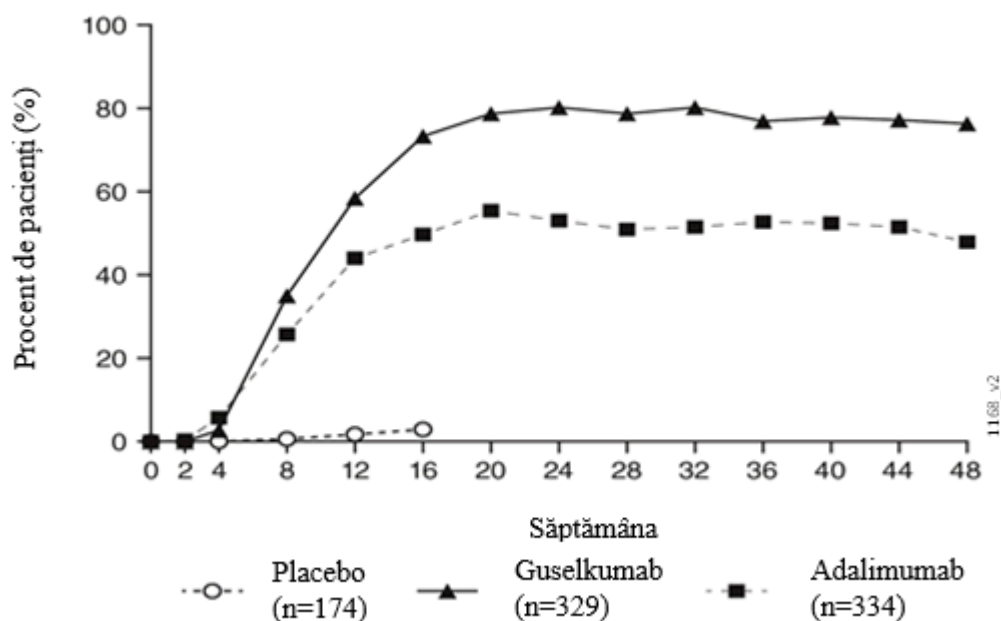
^d nu au fost efectuate comparații între guselkumab și adalimumab.

^e p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și adalimumab.

Răspuns în timp

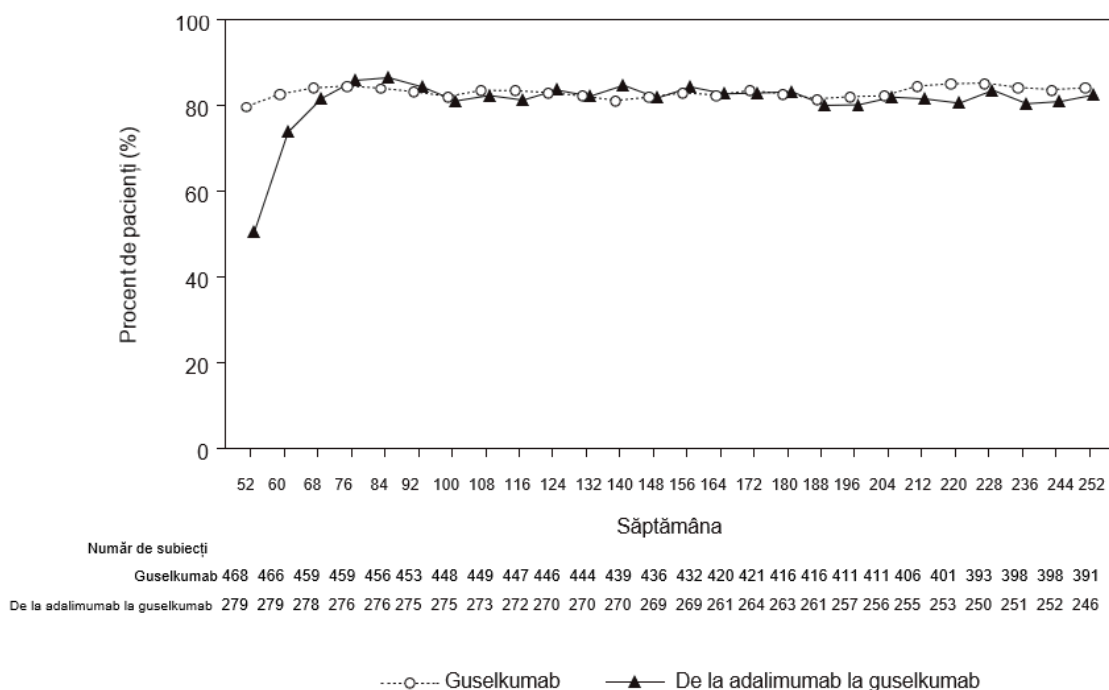
Guselkumab a demonstrat instalarea rapidă a eficienței, cu o îmbunătățire procentuală semnificativ mai mare a scorului PASI, comparativ cu placebo, încă din Săptămâna 2 ($p < 0,001$). Procentul de pacienți care au obținut un răspuns PASI 90 a fost numeric mai mare pentru guselkumab, decât pentru adalimumab, începând cu Săptămâna 8, diferența ajungând la valoarea maximă în jurul Săptămânii 20 (VOYAGE 1 și 2) și s-a menținut până în Săptămâna 48 (VOYAGE 1) (vezi figura 1).

Figura 1: Procentul de pacienți care au obținut un răspuns PASI 90 până în Săptămâna 48 per vizită (pacienți randomizați în Săptămâna 0) în cadrul studiului VOYAGE 1



În studiul VOYAGE 1, la subiecții care au fost tratați fără întrerupere cu guselkumab, răspunsul PASI 90 a fost menținut din Săptămâna 52 până în Săptămâna 252. La pacienții randomizați pentru administrarea adalimumab în Săptămâna 0, care au trecut la guselkumab în Săptămâna 52, rata de răspuns a PASI 90 a crescut din Săptămâna 52 până în Săptămâna 76 și apoi a fost menținută până la Săptămâna 252 (vezi figura 2).

Figura 2: Procentul de pacienți care au obținut un răspuns PASI 90 per vizită în studiul în regim deschis VOYAGE 1



Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală, localizarea plăcilor, severitatea PASI la momentul inițial, coexistența artritei psoriazice și tratamentul anterior cu o terapie biologică. Guselkumab a fost eficace la pacienții netratați anterior cu terapii sistemice convenționale, la pacienții netratați anterior cu terapii biologice și la pacienții tratați cu terapii biologice.

În studiul VOYAGE 2, 88,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu guselkumab, în Săptămâna 48 au avut un răspuns PASI 90, comparativ cu 36,8% dintre pacienții care au fost retrași din tratament în Săptămâna 28 ($p < 0,001$). Pierderea răspunsului PASI 90 a fost observată la doar 4 săptămâni de la retragerea tratamentului cu guselkumab, cu o durată medie până la pierderea răspunsului PASI 90 de aproximativ 15 săptămâni. Dintre pacienții care au fost retrași din tratament și care au reinițiat ulterior tratamentul cu guselkumab, 80% au obținut din nou un răspuns PASI 90 la evaluarea efectuată la 20 de săptămâni după reinițierea tratamentului.

În studiul VOYAGE 2, dintre cei 112 pacienți randomizați la adalimumab care nu au obținut un răspuns PASI 90 în Săptămâna 28, 66% și 76% au obținut PASI 90 după 20 și, respectiv, 44 săptămâni de tratament cu guselkumab. În plus, dintre 95 de pacienți randomizați pentru administrarea guselkumab care nu au obținut un răspuns PASI 90 la săptămâna 28, 36% și 41% au obținut un răspuns PASI 90 cu 20 și, respectiv, 44 săptămâni suplimentare de tratament continuu cu guselkumab. Nu au existat noi concluzii privind siguranța la pacienții care au trecut de la tratamentul cu adalimumab la cel cu guselkumab.

Boala localizată

În studiile VOYAGE 1 și 2, au fost observate ameliorări semnificative ale psoriazisului localizat la nivelul scalpului, la nivel palmo-plantar, dar și la nivelul unghiilor (așa cum au fost măsurate pe baza Evaluării globale a medicului investigator specifică pentru scalp (*Scalp-specific Investigator Global Assessment*, ss-IGA), a Evaluării globale a medicului pentru mâini și/sau picioare (*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*, hf-PGA), a Evaluării globale a medicului pentru unghii (*Fingernail Physician's Global Assessment*, f-PGA) și, respectiv, a Indicelui de severitate a psoriazisului unghial (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI)) la pacienții tratați cu guselkumab, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, în Săptămâna 16 ($p < 0,001$, Tabelul 4). Guselkumab s-a dovedit superior

adalimumab în tratarea psoriazisului la nivelul scalpului și la nivel palmo-plantar în Săptămâna 24 (VOYAGE 1 și 2) și în Săptămâna 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, cu excepția psoriazisului localizat palmo-plantar în Săptămâna 24 [VOYAGE 2] și în Săptămâna 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabelul 4: Rezumatul răspunsurilor în forma localizată în studiile VOYAGE 1 și VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	Guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Săptămâna 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Săptămâna 16	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 (%)						
Săptămâna 16	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
Îmbunătățirea procentuală, media (DS)						
Săptămâna 16	-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 Include numai pacienții cu scor ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 la momentul inițial sau cu scor NAPSI > 0 la momentul inițial.

^b Include numai pacienții care au obținut o ameliorare $\geq$ gradul 2 față de momentul inițial al scorurilor ss-IGA și/sau hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pentru comparația între guselkumab și placebo pentru criteriile finale de evaluare secundare majore.

^d nu au fost efectuate comparații între guselkumab și adalimumab.

^e $p < 0,001$ pentru comparația între guselkumab și placebo.

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate/Rezultatele raportate de pacienți

În cadrul studiilor VOYAGE 1 și 2 au fost observate îmbunătățiri semnificativ superioare ale calității vieții corelate cu starea de sănătate, așa cum au fost acestea măsurate pe baza Indicelui dermatologic al calității vieții (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) și ameliorări ale simptomelor (prurit, durere, arsură, furnicături și rigiditate cutanată) și ale semnelor psoriazisului (xerostomie, fisuri, descumare, cheratoliză sau exfoliere, eritem și sângerare) raportate de pacient, așa cum au fost măsurate pe baza Jurnalului semnelor și al simptomelor de psoriazis (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*, PSSD) la pacienții tratați cu guselkumab, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, în Săptămâna 16 (Tabelul 5). Semnele de ameliorare a rezultatelor raportate de pacient au fost menținute până în Săptămâna 24 (VOYAGE 1 și 2) și până în Săptămâna 48 (VOYAGE 1). În studiul VOYAGE 1, pacienții tratați fără întrerupere cu guselkumab au menținut aceste semne de ameliorare în faza deschisă a studiului până în Săptămâna 252 (vezi tabelul 6).

Tabelul 5: Rezumatul rezultatelor raportate de pacienți în Săptămâna 16 în studiile VOYAGE 1 și VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pacienți cu scor la momentul inițial	170	322	328	248	495	247
Modificarea față de valoarea inițială, mediana (deviația standard)						
Săptămâna 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
Scor simptome PSSD , pacienți cu scor la momentul inițial > 0	129	248	273	198	410	200
Scor simptome = 0, n (%)						
Săptămâna 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b

Scor semne PSSD, pacienți cu scor la momentul inițial > 0	129	248	274	198	411	201
Scor semne = 0, n (%)						
Săptămâna 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și placebo.

^b nu au fost efectuate comparații între guselkumab și adalimumab.

^c p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și placebo pentru criteriile finale de evaluare secundare majore.

Tabelul 6: Rezumatul rezultatelor raportate de pacienți în faza deschisă a studiului VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Săptămâna 76	Săptămâna 156	Săptămâna 252	Săptămâna 76	Săptămâna 156	Săptămâna 252
Scor DLQI > 1 la momentul inițial, n	445	420	374	264	255	235
Pacienți cu DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
Scor PSSD- simptome, pacienți cu scor la momentul inițial > 0	347	327	297	227	218	200
Scor simptom e = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
Scor PSSD- semne, pacienți cu scor la momentul inițial > 0	347	327	297	228	219	201
Scor semne = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

În studiul VOYAGE 2, pacienții tratați cu guselkumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare față de momentul inițial, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, în ceea ce privește calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, anxietatea și depresia, precum și evaluările privind limitarea muncii, în Săptămâna 16, așa cum au fost acestea măsurate cu ajutorul formularului abreviat cu 36 itemi (SF-36) al chestionarului de examinare a stării de sănătate, Scala de evaluare a depresiei și anxietății utilizată în spital (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) și, respectiv Chestionarul privind limitările profesionale (*Work Limitations Questionnaire*, WLQ). Îmbunătățirile SF-36, HADS și WLQ au fost menținute toate până în Săptămâna 48 și în faza deschisă a studiului până în Săptămâna 252 la subiecții randomizați pentru a urma terapia de întreținere în Săptămâna 28.

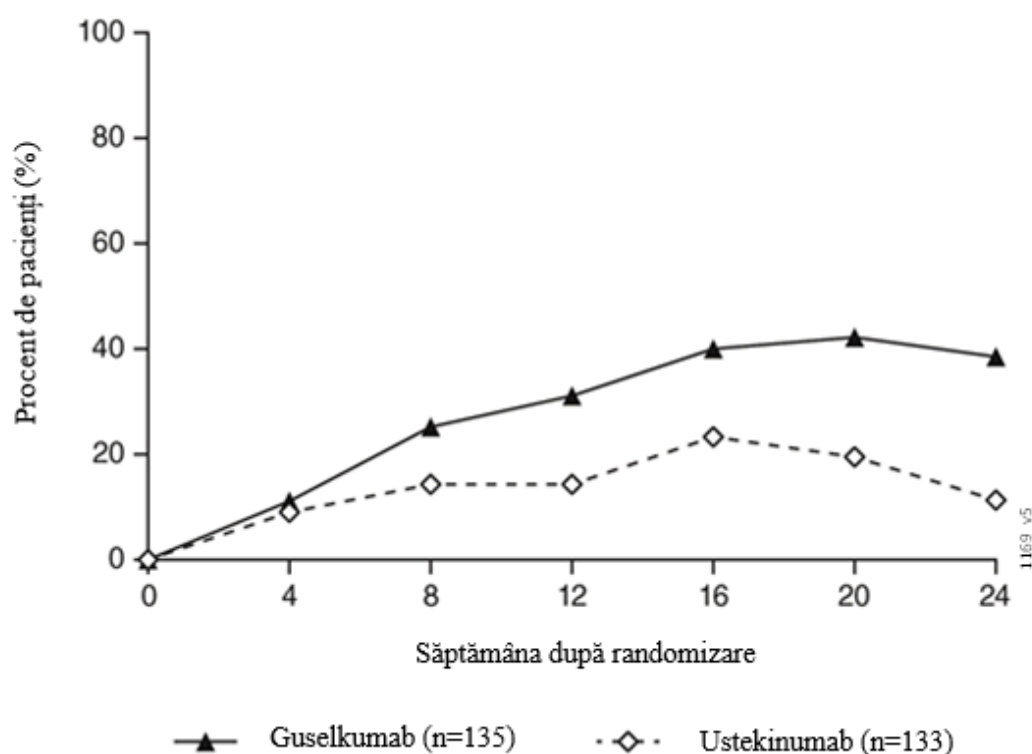
NAVIGATE

Studiul NAVIGATE a analizat eficacitatea guselkumab la pacienții care au avut un răspuns inadecvat (adică, nu au obținut un răspuns „curat“ sau „minim“ definit ca IGA ≥ 2) la ustekinumab în Săptămâna 16. La toți pacienții (N = 871) s-a administrat ustekinumab în regim deschis (45 mg ≤ 100 kg și 90 mg > 100 kg) în Săptămânile 0 și 4. În Săptămâna 16, 268 de pacienți cu scorul IGA ≥ 2 au fost randomizați fie pentru a continua tratamentul cu ustekinumab (N = 133) la interval de 12 săptămâni, fie pentru a li se iniția tratamentul cu guselkumab (N = 135) în Săptămânile 16, 20 și,

ulterior, la interval de 8 săptămâni. Caracteristicile la momentul inițial ale pacienților randomizați au fost similare cu cele observate în studiile VOYAGE 1 și 2.

După randomizare, criteriul principal final de evaluare a fost numărul de vizite post-randomizare, efectuate între Săptămânile 12 și 24, la care pacienții au obținut un scor IGA 0/1 și au prezentat o ameliorare $\geq$ gradul 2. Pacienții au fost examinați la intervale de patru săptămâni într-un număr total de patru vizite. În rândul pacienților care au răspuns inadecvat la tratamentul cu ustekinumab la momentul randomizării, au fost observate creșteri semnificativ superioare ale eficacității la cei care au trecut la tratamentul cu guselkumab, comparativ cu cei care au continuat tratamentul cu ustekinumab. Între săptămânile 12 și 24 după randomizare, pacienții tratați cu guselkumab au obținut un scor IGA 0/1 cu ameliorare $\geq$ gradul 2 de două ori mai des decât pacienții tratați cu ustekinumab (în medie 1,5 față de, respectiv, 0,7 vizite, $p < 0,001$). În plus, la 12 săptămâni după randomizare, un procent mai mare de pacienți tratați cu guselkumab, comparativ cu cei tratați cu ustekinumab, a atins un scor IGA 0/1 și o ameliorare $\geq$ gradul 2 (31,1% față de, respectiv, 14,3%; $p = 0,001$) și un răspuns PASI 90 (48% față de, respectiv, 23%, $p < 0,001$). Diferențele între ratele de răspuns ale pacienților tratați cu guselkumab și, respectiv, ustekinumab, au fost observate la numai 4 săptămâni după randomizare (11,1% și, respectiv, 9,0%) și au atins valoarea maximă la 24 de săptămâni de la randomizare (vezi Figura 3). Nu au existat noi concluzii privind siguranța la pacienții care au trecut de la tratamentul cu ustekinumab la cel cu guselkumab.

Figura 3: Procentul de pacienți care au obținut scorul IGA curat (0) sau minim (1) și o ameliorare de grad minim 2 a scorului IGA din Săptămâna 0 până în Săptămâna 24 per vizită, după randomizare, în cadrul studiului NAVIGATE.



ECLIPSE

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu în regim dublu-orb comparativ cu secukinumab. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra guselkumab (N=534; 100 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și ulterior la fiecare 8 săptămâni) sau secukinumab (N=514; 300 mg în Săptămânile 0, 1, 2, 3, 4 și ulterior la fiecare 4 săptămâni). Ultima doză a fost administrată în Săptămâna 44 pentru ambele grupuri de tratament.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost constante în cadrul unei populații cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, cu o mediană a BSA de 20%, o mediană a scorului PASI de 18 și prezența scorului IGA sever la 24% dintre pacienți.

Guselkumab a fost superior față de secukinumab pe baza măsurării criteriului final de evaluare constând în răspunsul PASI 90 în Săptămâna 48 (84,5% comparativ cu 70,0%, $p < 0,001$). Ratele comparative ale răspunsului PASI sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Ratele răspunsului PASI în cadrul studiului ECLIPSE

	Număr de pacienți (%)	
	guselkumab (N=534)	secukinumab (N=514)
Criteriu final principal de evaluare		
Răspunsul PASI 90 în Săptămâna 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Criterii finale secundare majore de evaluare		
Răspunsul PASI 75 atât în Săptămâna 12 cât și în Săptămâna 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Răspunsul PASI 75 în Săptămâna 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Răspunsul PASI 90 în Săptămâna 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Răspunsul PASI 100 în Săptămâna 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

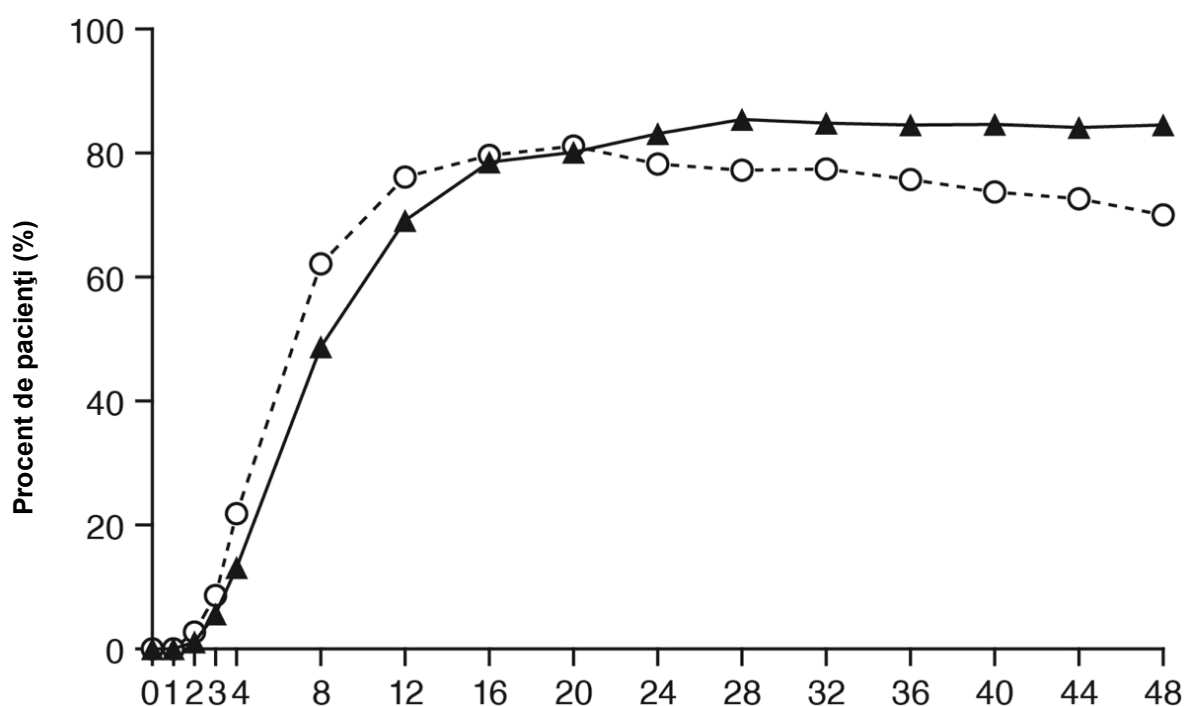
^a $p < 0,001$ pentru superioritate

^b $p < 0,001$ pentru non-inferioritate, $p=0,062$ pentru superioritate

^c nu a fost efectuată testarea statistică formală

Ratele răspunsului PASI 90 pentru guselkumab și secukinumab până în Săptămâna 48 sunt prezentate în Figura 4.

Figura 4: Procentul de pacienți care au obținut un răspuns PASI 90 până în Săptămâna 48 per vizită (pacienți randomizați în Săptămâna 0) în cadrul studiului ECLIPSE



Săptămâna



Guselkumab (n=534)



Secukinumab (n=514)

Artrita psoriazică (PSA)

S-a demonstrat că Guselkumab îmbunătățește semnele și simptomele, funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate și reduce rata de progresie a leziunilor articulare periferice la pacienții adulți cu PsA activă

DISCOVER 1 și DISCOVER 2

Două studii randomizate, dublu orb, controlate cu placebo, de Fază III (DISCOVER 1 și DISCOVER 2), au evaluat eficacitatea și siguranța guselkumab comparativ cu placebo la pacienții adulți cu PsA activă (≥ 3 articulații umflate și ≥ 3 articulații sensibile și un nivel de proteină C-reactivă (CRP) de $\geq 0,3$ mg/dl în DISCOVER 1 și ≥ 5 articulații umflate și ≥ 5 articulații sensibile și un nivel CRP de $\geq 0,6$ mg/dL în DISCOVER 2), în pofida administrării de DMARD sintetic (cs) convențional, apremilast sau tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Pacienții din aceste studii au avut un diagnostic de PsA pe baza criteriilor de clasificare pentru artrita psoriazică [CASPAR]) pe o durată mediană de 4 ani. La ambele studii au participat pacienți cu diferite subtipuri de PsA, inclusiv artrita poliarticulară cu absența nodulilor reumatoizi (40%), spondilita cu artrită periferică (30%), artrita periferică asimetrică (23%), afectarea interfalangiană distală (7%) și artrita mutilantă (1%). Peste 65%, respectiv 42% dintre pacienți au prezentat entezită și dactilită la momentul inițial, iar peste 75% dintre pacienți au avut psoriazis cu $\geq 3\%$ din suprafața corporală afectată. În cadrul DISCOVER 1 și DISCOVER 2 au fost evaluați 381 și, respectiv, 739 de pacienți, cărora li s-a administrat tratament cu guselkumab 100 mg în săptămânile 0 și 4, apoi la fiecare 8 săptămâni (la interval de 8 săptămâni), sau guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni (la interval de 4 săptămâni), sau placebo. În săptămâna 24, pacienții din grupul cu administrare de placebo din ambele studii au trecut la administrarea de guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni. Aproximativ 58% dintre pacienții din ambele studii au continuat cu doze stabile de MTX (≤ 25 mg/săptămână).

În ambele studii, peste 90% dintre pacienți au utilizat anterior csDMARD. În studiul DISCOVER 1, 31% dintre pacienți au primit anterior tratament anti-TNF α . În studiul DISCOVER 2, niciunul dintre pacienți nu a primit anterior tratament biologic.

Semne și simptome

Tratamentul cu guselkumab a condus la îmbunătățiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii în comparație cu placebo în Săptămâna 24. Criteriul principal în ambele studii a fost procentul de pacienți care au obținut răspunsul ACR 20 prevăzut de Colegiul American de Reumatologie (ACR) în Săptămâna 24. Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8: Răspunsuri clinice în studiile DISCOVER 1 și DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni (N=127)	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni (N=248)	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni (N=245)
Răspuns ACR 20						
Săpt. 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	26,7 (15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)	-	21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
Săpt. 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	29,8 (18,6, 41,1)	37,1 (26,1, 48,2)	-	31,2 (22,9, 39,5)	30,8 (22,4, 39,1)

Răspuns ACR 50						
Săpt. 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)	-	19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
Săpt. 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	21,4 (12,1, 30,7)	27,2 (17,6, 36,8)	-	17,2 (10,0, 24,4)	18,8 (11,5, 26,1)
Răspuns ACR 70						
Săpt. 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	6,4 (-0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)	-	14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
Modificare medie LSⁱ DAS 28 (CRP) comparativ cu momentul inițial						
Săpt. 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	-0,73 (-0,98, -0,48)	-0,91 (-1,16, -0,66)	-	-0,61 (-0,80, -0,43)	-0,65 (-0,83, -0,47)
Activitate minimă a bolii (AMB)						
Săpt. 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)	-	18,9 (12,8, 25,0)	12,7 (7,0, 18,4)
Pacienți cu $\geq 3\%$ BSA și IGA ≥ 2						
	n=78	N=82	N=89	n=183	n=176	n=184
Răspunsul IGA^h						
Săpt. 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	42,0 (28,9, 55,1)	60,0 (48,3, 71,8)	-	50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
Răspunsul PASI 90						
Săpt. 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
Săpt. 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Diferență față de placebo (95% ÎI)	-	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 $p < 0.001$ (obiectiv primar)
- ^b $p < 0.001$ (obiectiv secundar major)
- ^c $p = 0.006$ (obiectiv secundar major)
- ^d $p = 0,086$ nesemnificativ statistic (obiectiv secundar major)
- ^e $p_{\text{nominal}} < 0.001$
- ^f $p_{\text{nominal}} = 0.012$
- ^g netestat formal în procedura ierarhică de testare, $p_{\text{nominal}} < 0.001$ (obiectiv secundar major)
- ^h definit ca răspuns IGA 0 (-curat) sau 1 (minim) și ≥ 2 grade reducere comparativ cu momentul inițial în scorul de psoriazis IGA
- ⁱ modificare medie LS = modificarea mediei celor mai mici pătrate

Răspunsul clinic a fost menținut până în săptămâna 52 conform evaluărilor ratelor de răspuns ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA și PASI 90 din DISCOVER 1 și DISCOVER 2 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9: Răspunsuri clinice în studiile DISCOVER 1 și DISCOVER 2 în săptămâna 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% răspuns	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% răspuns	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% răspuns	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Modificare DAS 28 (CRP) comparativ cu momentul inițial				
N ^c	112	123	234	227
Medie (DS)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% răspuns	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
<i>Pacienți cu $\geq 3\%$ BSA și IGA ≥ 2 la momentul inițial</i>				
Răspuns IGA				
N ^b	75	88	170	173
% răspuns	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% răspuns	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Nu a existat un braț cu administrare de placebo după Săptămâna 24.

^b Pacienți care pot fi evaluați, cu stare a răspunsului care poate fi observată.

^c Pacienții prezintă o modificare observabilă comparativ cu momentul inițial.

Răspunsul clinic a fost menținut până în săptămâna 100 conform evaluărilor ratelor de răspuns ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA și PASI 90 din DISCOVER 1 și DISCOVER 2 (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10: Răspunsuri clinice în studiul clinic DISCOVER 2 în Săptămâna 100^a

	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni
ACR 20		
N ^b	223	219
% răspuns	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% răspuns	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% răspuns	39,3%	38,6%
Modificare DAS 28 (CRP) comparativ cu momentul inițial		
N ^c	223	219
Medie (DS)	-2,37 (1.215)	-2,36 (1.120)
MDA		
N ^b	224	220
% răspuns	44,6%	42,7%
Pacienți cu $\geq 3\%$ BSA și IGA ≥ 2 la momentul inițial		
Răspuns IGA		
N ^b	165	170
% răspuns	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% răspuns	75,0%	80,0%

^a Nu a existat un braț cu administrare de placebo după Săptămâna 24.

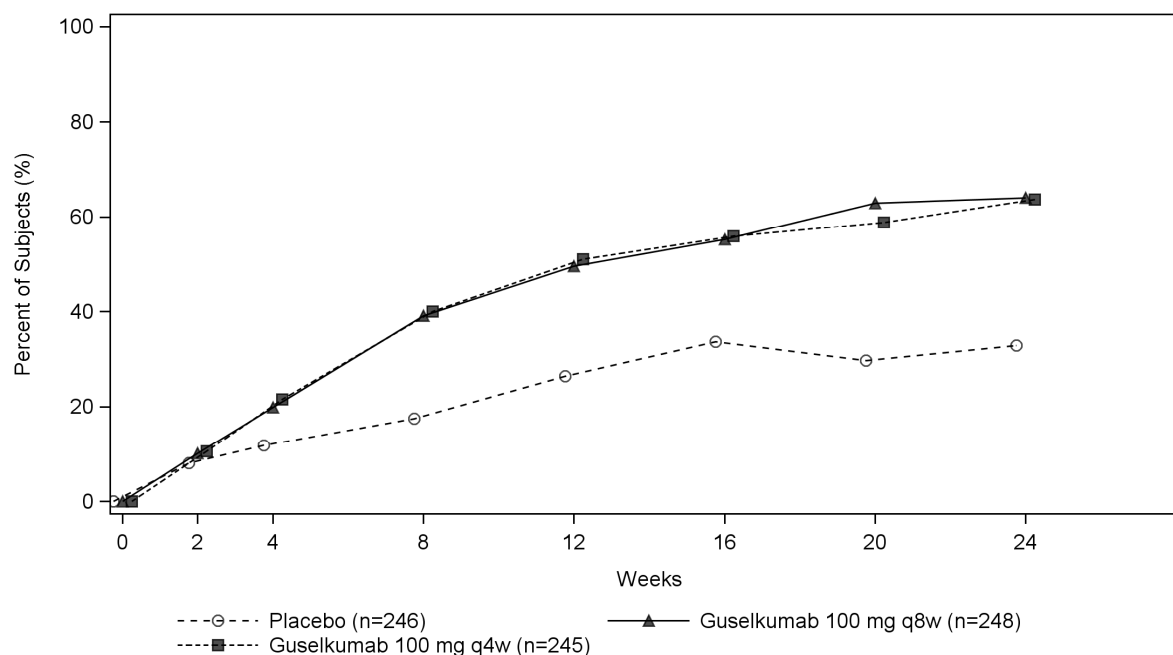
^b Pacienți care pot fi evaluați, cu stare a răspunsului care poate fi observată.

^c Pacienții prezintă o modificare observabilă comparativ cu momentul inițial.

Răspunsul în timp

În studiul DISCOVER 2 a fost observat un răspuns ACR 20 mai bun la ambele grupuri guselkumab comparativ cu placebo încă din Săptămâna 4, iar diferența de tratament a continuat să crească în timp până la Săptămâna 24 (Figura 5).

Figura 5: Răspunsul ACR 20 pe vizite până la Săptămâna 24 în studiul DISCOVER 2



În studiul DISCOVER 2, pentru pacienții care utilizează tratament continuu cu guselkumab după săptămâna 24, răspunsul ACR 20 a fost menținut din săptămâna 24 până în săptămâna 52 (vezi Figura 6). Pentru pacienții care au primit tratament continuu cu guselkumab după săptămâna 52, nivelul răspunsului ACR 20 a fost menținut din Săptămâna 52 până în Săptămâna 100 (vezi Figura 7).

Figura 6: Răspunsul ACR 20 pe vizite din Săptămâna 24 până în Săptămâna 52 în DISCOVER 2

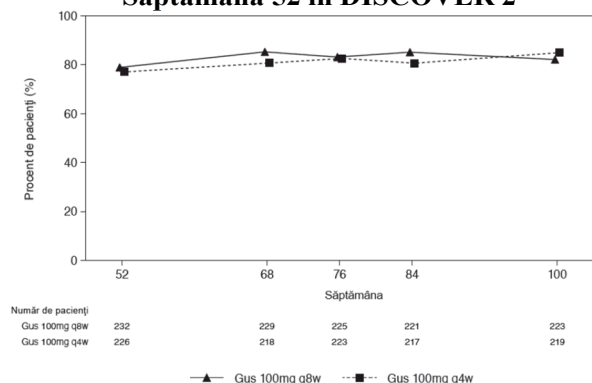
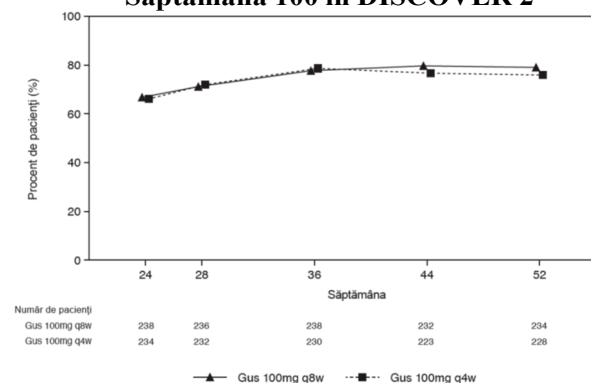


Figura 7: Răspunsul ACR 20 pe vizite din Săptămâna 52 până în Săptămâna 100 în DISCOVER 2



Răspunsurile observate la grupurile guselkumab au fost similare indiferent de utilizarea concomitentă a csDMARD, inclusiv MTX (DISCOVER 1 și 2). În plus, la examinarea vârstei, sexului, rasei, greutatei corporale și utilizării csDMARD anterioare (DISCOVER 1 și 2) și a utilizării anterioare de anti-TNF α (DISCOVER 1) nu au fost identificate diferențe de răspuns la guselkumab între aceste subgrupuri.

În studiile DISCOVER 1 și 2 au fost constatate ameliorări la toate componentele scorurilor ACR, inclusiv evaluarea durerii de către pacienți. În Săptămâna 24 din ambele studii, procentul pacienților care au obținut un răspuns al criteriilor modificate PsA (PsARC) a fost mai mare în grupurile cu guselkumab comparativ cu placebo. Răspunsurile PsARC s-au menținut din Săptămâna 24 până în Săptămâna 52 în cadrul studiului DISCOVER 1 și până în Săptămâna 100 în cadrul studiului DISCOVER 2.

Dactilitele și entezitele au fost evaluate pe baza datelor colectate în cursul DISCOVER 1 și 2. În Săptămâna 24, printre pacienții cu dactilită la momentul inițial, procentul de pacienți cu rezoluție de dactilită a fost mai mare în grupul cu guselkumab la interval de 8 săptămâni (59,4%, p nominal $<0,001$) și grupul la interval de 4 săptămâni (63,5%, $p = 0,006$) comparativ cu grupul placebo (42,2%). În săptămâna 24, în rândul pacienților cu entezită la momentul inițial, procentul de pacienți cu rezoluție a entezitei a fost mai mare în grupul guselkumab la interval de 8 săptămâni (49,6%, p nominal $<0,001$) și grupul la interval de 4 săptămâni (44,9%, $p = 0,006$) comparativ cu placebo (29,4%). În Săptămâna 52 s-au menținut procentele de pacienți cu rezoluție a dactilitei (81,2% în grupul la interval de 8 săptămâni și 80,4% în grupul la interval de 4 săptămâni) și cu rezoluție a entezitei (62,7% în grupul la interval de 8 săptămâni și 60,9% în grupul la interval de 4 săptămâni). În cadrul DISCOVER 2, printre pacienții cu dactilită și entezită la momentul inițial, procentul de pacienți cu rezoluție a dactilitei (91,1% din grupul la interval de 8 săptămâni și 82,9% din grupul la interval de 4 săptămâni) și cu rezoluție a entezitei (77,5% din grupul la interval de 8 săptămâni și 67,7% din grupul la interval de 4 săptămâni) s-au menținut în Săptămâna 100.

În studiile DISCOVER 1 și 2, pacienții tratați cu guselkumab care prezentau spondilită cu artrită periferică ca manifestare primară au demonstrat o ameliorare mai mare față de valoarea inițială a indicelui Bath al activității bolii în spondilita anchilozantă (BASDAI) comparativ cu placebo în săptămâna 24. Ameliorarea BASDAI s-a menținut din săptămâna 24 până în săptămâna 52 în cadrul studiului DISCOVER 1 și până în Săptămâna 100 în cadrul studiului DISCOVER 2.

Răspunsul radiologic

În studiul DISCOVER 2, inhibarea progresiei daunelor structurale a fost măsurată radiologic și exprimată ca modificarea medie față de valoarea inițială a scorului total modificat van der Heijde-Sharp (vdH-S). În săptămâna 24, grupul guselkumab la interval de 4 săptămâni a demonstrat o progresie radiologică semnificativ mai redusă din punct de vedere statistic, iar grupul guselkumab la interval de 8 săptămâni a prezentat o progresie numerică mai mică decât în cazul placebo (Tabelul 11). Beneficiul observat în inhibarea progresiei radiologice cu regimul de dozare guselkumab la interval de 4 săptămâni (de exemplu, modificarea medie mai mică față de valoarea inițială în scorul total modificat vdH-S la grupul la interval de 4 săptămâni comparativ cu placebo) a fost cel mai pronunțat la pacienții cu o valoare a proteinei C-reactive ridicată și cu un număr mare de articulații cu eroziuni la momentul inițial.

Tabelul 11: Modificare față de momentul inițial a scorului vdH-S total modificat la Săptămâna 24 în studiul DISCOVER 2

	N	Modificarea medie LS ^c (95% Î ^d) față de nivelul de bază a scorului vdH-S modificat la Săptămâna 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a p = 0,068 statistic nesemnificativ (obiectiv secundar major)

^b p = 0,006 (obiectiv secundar major)

^c Modificarea medie LS = modificarea mediei celor mai mici pătrate

^d Î = intervalul de încredere

În Săptămâna 52 și Săptămâna 100, modificarea medie față de valoarea inițială a scorului vdH-S total modificat a fost similară la grupurile guselkumab la interval de 8 săptămâni și la interval de 4 săptămâni (Tabelul 12).

Tabelul 12: Modificarea față de valoarea inițială a scorului vdH-S în Săptămâna 52 și în Săptămâna 100 în DISCOVER 2

	N ^a	Modificarea medie (DS ^b) de la valoarea inițială la scorul vdH-S modificat total
Săptămâna 52		
guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni	229	1,07 (3,843)
Săptămâna 100		
guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni	216	1,50 (4.393)
guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni	211	1,68 (7.018)

^a Pacienții care au putut fi evaluați au observat o modificare pentru perioada de timp specificată

^b DS = deviația standard

Notă: nu există grup placebo după Săptămâna 24

Funcția fizică și calitatea sănătății vieții corelate cu sănătatea

În DISCOVER 1 și 2, pacienții tratați cu guselkumab au prezentat o îmbunătățire semnificativă (p < 0,001) a funcției fizice comparativ cu placebo, astfel cum a fost evaluată prin Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate - Indicele de dizabilitate (HAQ-DI) în săptămâna 24. Îmbunătățirile HAQ-DI s-au menținut din săptămâna 24 până în săptămâna 52 în cadrul studiului DISCOVER 1 și până în Săptămâna 100 în cadrul studiului DISCOVER 2.

O îmbunătățire semnificativ mai mare față de valoarea inițială a scorului Componentei Fizice SF-36 (PCS *Physical Component Summary*) a fost observată la pacienții tratați cu guselkumab comparativ cu

placebo în Săptămâna 24 în DISCOVER 1 ($p < 0,001$ pentru ambele grupuri de dozaj) și DISCOVER 2 ($p = 0,006$ pentru grupul la interval de 4 săptămâni). În Săptămâna 24 a fost observată o creștere mai mare față de valoarea inițială a scorului de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii cronice-Fatigabilitate (FACIT-F) la pacienții tratați cu guselkumab comparativ cu placebo în ambele studii. În DISCOVER 2, îmbunătățiri mai mari ale calității vieții corelate cu sănătatea, măsurate prin indicele calității vieții dermatologice (DLQI), au fost observate la pacienții tratați cu guselkumab comparativ cu placebo în Săptămâna 24. Îmbunătățirile scorurilor SF-36 PCS, FACIT-F și DLQI s-au menținut din săptămâna 24 până în săptămâna 52 în cadrul studiului DISCOVER 1 și până în Săptămâna 100 în cadrul studiului DISCOVER 2.

Colită ulcerativă

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul a trei studii multicentrice de Fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (studiul cu tratament de inducție cu administrare intravenoasă QUASAR, studiul cu tratament de întreținere QUASAR și studiul cu tratament de inducție cu administrare subcutanată ASTRO) la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au avut intoleranță la tratamentul cu corticosteroizi, imunomodulatoare convenționale (AZA, 6-MP), terapie biologică (blocați TNF, vedolizumab), un inhibitor al kinazei Janus (JAK) și/sau modulatori ai receptorilor sfingozin-1-fosfat (S1PRM), aplicabili numai pentru ASTRO. În plus, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul unui studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție, de Fază IIB, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR), care a înrolat o populație de pacienți cu colită ulcerativă similară celei din studiul de inducție de Fază III.

Activitatea bolii a fost evaluată prin intermediul scorului Mayo modificat (mMS), un scor Mayo cu 3 componente (0-9) care constă în suma următoarelor subscoruri (de la 0 la 3 pentru fiecare subscor): frecvența scaunelor (FS), sângerarea rectală (SR) și rezultatele endoscopiei revizuite la nivel central (ES). Colita ulcerativă activă, formele moderate până la severe, a fost definită ca având scor mMS între 5 și 9, subscor SR ≥ 1 și un subscor ES de 2 (caracterizat de eritem marcat, dispariția desenului vascular, friabilitate și/sau eroziuni) sau un subscor ES de 3 (caracterizat de hemoragii spontane și ulceratii).

Studiu cu tratament de inducție: QUASAR IS

În studiul cu tratament de inducție QUASAR IS, pacienții au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi fie tratament cu guselkumab 200 mg, fie placebo, cu administrare prin perfuzie intravenoasă în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8. Au fost evaluați, în total, 701 pacienți. La momentul inițial, mediana scorului mMS a fost de 7, cu 35,5% dintre pacienți având un scor mMS inițial de 5-6 și 64,5% având un scor mMS inițial de 7-9, iar 67,9% dintre pacienți având un subscor ES inițial de 3. Vârsta mediană a fost de 39 de ani (variind de la 18 la 79 de ani); 43,1% au fost femei; iar 72,5% dintre pacienți s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,4% ca fiind asiatici și 1% ca fiind de culoare.

Pacienților înrolați li s-a permis să utilizeze doze stabile de aminosalicilați cu administrare orală, MTX, 6-MP, AZA și/sau corticosteroizi cu administrare orală. La momentul inițial, 72,5% dintre pacienți primeau aminosalicilați, 20,8% dintre pacienți primeau imunomodulatoare (MTX, 6-MP sau AZA), iar 43,1% dintre pacienți primeau corticosteroizi. Nu a fost permisă administrarea concomitentă de terapii biologice sau inhibitori JAK.

În total, un procent de 49,1% dintre pacienți prezentaseră eșec la cel puțin un tratament biologic și/sau tratament cu inhibitor JAK anterior. Dintre acești pacienți, 87,5%, 54,1% și 18% prezentaseră anterior eșec la tratamentul cu blocant TNF, cu vedolizumab sau, respectiv, cu un inhibitor JAK, iar 47,4% prezentaseră eșec la tratamentul cu 2 sau mai multe dintre aceste opțiuni terapeutice. În total, un procent de 48,4% dintre pacienți nu primiseră anterior tratament biologic și inhibitor JAK, iar 2,6% primiseră anterior tratament biologic sau tratament cu inhibitor JAK, la care nu prezentaseră eșec.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, definită conform scorului mMS în Săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare în Săptămâna 12 au inclus remisiunea

simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic, vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ (Tabelul 13).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au prezentat remisiune clinică în Săptămâna 12 în grupul cu tratament cu guselkumab comparativ cu grupul cu placebo.

Tabelul 13: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în Săptămâna 12 în studiul QUASAR IS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 200 mg, tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %	Diferența de tratament (95% ÎI)
Remisiune clinică^b			
Populație totală	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Remisiune simptomatică^f			
Populație totală	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Vindecare endoscopică^g			
Populație totală	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Răspuns clinic^h			
Populație totală	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Vindecare histologică și endoscopică a mucoaseiⁱ			
Populație totală	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Răspuns privind fatigabilitatea^j			
Populație totală	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c

Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisiune IBDQ^k			
Populație totală	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

^a Guselkumab 200 mg administrat intravenos ca tratament de inducție în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8.

^b Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1, fără friabilitate.

^c $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel (ajustată în funcție de factorii de stratificare: statusul eșecului la tratamentul biologic și/sau cu inhibitor JAK și utilizarea concomitentă a corticosteroizilor la momentul inițial).

^d Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo și 11 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament cu un medicament biologic sau inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

^e Include răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) și/sau tratament cu un inhibitor al kinazei Janus (JAK) pentru colită ulcerativă.

^f Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0.

^g Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.

^h Scăderea scorului Mayo modificat față de valoarea inițială la inducție cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, cu o scădere ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

ⁱ O asociere de vindecare histologică [infiltrare cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes] și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.

^j Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare cu ≥ 7 puncte față de valoarea inițială, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

^k Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).

Studiul QUASAR IS și studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR au înrolat, de asemenea, 48 de pacienți cu un scor mMS inițial de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 . La pacienții cu scor mMS inițial de 4, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în Săptămâna 12, a fost în concordanță cu cea din populația totală cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe.

Subscorurile de sângerare rectală și de frecvență a scaunelor

Scăderi ale subscorurilor de sângerare rectală și de frecvență a scaunelor au fost observate încă din Săptămâna 2 la pacienții tratați cu guselkumab și au continuat să scadă până în Săptămâna 12.

Studiu cu tratament de întreținere: QUASAR MS

Studiul QUASAR MS a evaluat 568 de pacienți care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab, fie în studiul QUASAR IS, fie în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. În cadrul studiului QUASAR MS, acești pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament de întreținere cu administrare subcutanată, fie guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni, fie guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, fie placebo, timp de 44 săptămâni.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, conform scorului mMS în Săptămâna 44. Criteriile finale de evaluare secundare în Săptămâna 44 au inclus, fără a se limita la acestea, remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, remisiunea clinică fără corticosteroizi, vindecarea

histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ (Tabelul 14).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au fost în remisiune clinică în Săptămâna 44 în ambele grupuri care au primit tratament cu guselkumab comparativ cu placebo.

Tabelul 14: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în Săptămâna 44 în studiul QUASAR MS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament (95% ÎÎ)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisiune clinică ^c					
Populație totală ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Remisiune simptomatică ^h					
Populație totală ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisiune clinică fără corticosteroizi ⁱ					
Populație totală ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Vindecare endoscopică ^j					
Populație totală ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)

Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei^k					
Populație totală ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Răspuns clinic^l					
Populație totală ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Menținerea remisiunii clinice în Săptămâna 44 la pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după inducție					
Populație totală ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizare endoscopicăⁿ					
Populație totală ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Răspuns privind fatigabilitatea^o					
Populație totală ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)

Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisiune IBDQ^p					
Populație totală ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Guselkumab 100 mg ca injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.
- ^b Guselkumab 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 4 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.
- ^c Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^d Pacienții care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării.
- ^f Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo, 6 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 6 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab) și/sau cu un inhibitor de kinază Janus [JAK] pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducției și un subscor de sângerare rectală de 0.
- ⁱ Să nu necesite tratament cu corticosteroizi timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de Săptămâna 44 și să îndeplinească, de asemenea, criteriile pentru remisiune clinică în Săptămâna 44.
- ^j Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^k O asociere de vindecare histologică [infiltrație cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes] și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.
- ^l Scădere față de valoarea inițială la inducției a scorului Mayo modificat cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, fie cu o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
- ^m $p < 0,01$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării
- ⁿ Un subscor endoscopic de 0.
- ^o Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare ≥ 7 puncte față de valoarea inițială la inducție, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.
- ^p Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).
- ^q Pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.
- ^r Un număr suplimentar de 3 pacienți din grupul placebo, 3 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 3 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

În studiile QUASAR IS și QUASAR MS, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate în mod constant, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală și tratament biologic sau cu un inhibitor JAK anterior.

În studiul QUASAR MS, pacienții cu povară inflamatorie ridicată după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție au obținut beneficii suplimentare în urma administrării de guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu doza de 100 mg subcutanat la

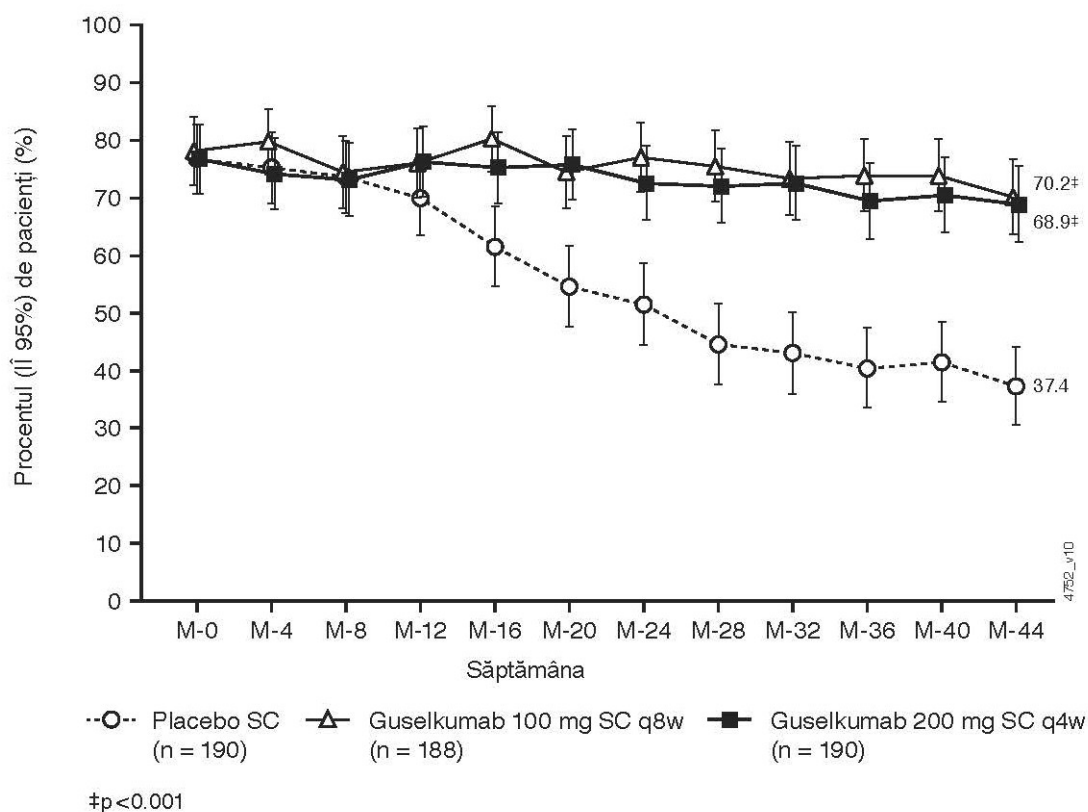
interval de 8 săptămâni. Au fost observate diferențe numerice semnificative din punct de vedere clinic, de > 15%, între cele două grupuri de doze de guselkumab în rândul pacienților cu o valoare a CRP >3 mg/l după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție pentru următoarele criterii finale de evaluare în Săptămâna 44: remisiune clinică (48% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni), menținerea remisiunii clinice (88% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 50% 100 mg la interval de 8 săptămâni), remisiunea clinică fără corticosteroizi (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni), vindecare endoscopică (52% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 35% 100 mg la interval de 8 săptămâni) și vindecare histologică și endoscopică a mucoasei (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 29% 100 mg la interval de 8 săptămâni).

QUASAR MS a înrolat 31 de pacienți cu un scor mMS inițial la inducție de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 , care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în studiul QUASAR IS sau în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. La acești pacienți, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în Săptămâna 44, a fost în concordanță cu cea din cadrul populației totale.

Remisiunea simptomatică în timp

În studiul QUASAR MS, remisiunea simptomatică definită ca subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0, s-a menținut până în Săptămâna 44 în ambele grupuri de tratament cu guselkumab, în timp ce s-a observat o scădere în grupul placebo (Figura 8).

Figura 8: Procentul de pacienți cu remisiune simptomatică până în Săptămâna 44 în studiul QUASAR MS



Respondenți în Săptămâna 24 la tratamentul extins cu guselkumab

Pacienții tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în Săptămâna 12, au primit guselkumab 200 mg subcutanat în Săptămânile 12, 16 și 20. În studiul

QUASAR IS, 66/120 (55%) pacienți tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în Săptămâna 12 au obținut răspuns clinic în Săptămâna 24. Respondenții la tratamentul cu guselkumab în Săptămâna 24 au intrat în studiul QUASAR MS și au primit guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni. În Săptămâna 44 din studiul QUASAR MS, 83/123 (67%) dintre acești pacienți au menținut răspunsul clinic și 37/123 (30%) au obținut remisiune clinică.

Recuperarea eficacității după pierderea răspunsului la guselkumab

Nouăsprezece pacienți care au primit guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și care au prezentat o primă pierdere a răspunsului (10%) între Săptămânile 8 și 32 din studiul QUASAR MS au primit o schemă de tratament cu guselkumab în regim orb, și anume guselkumab cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni, iar 11 dintre acești pacienți (58%) au obținut răspuns simptomatic și 5 pacienți (26%) au obținut remisiune simptomatică după 12 săptămâni.

Evaluare histologică și endoscopică

Remisiunea histologică a fost definită ca fiind un scor histologic Geboes ≤ 2 B.0 (absența neutrofilelor de la nivelul mucoasei [atât laminei propria, cât și epitelului], fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație, în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes). În studiul QUASAR IS, remisiunea histologică în Săptămâna 12 a fost obținută de 40% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 19% dintre pacienții din grupul placebo. În studiul QUASAR MS, remisiunea histologică în Săptămâna 44 a fost obținută de 59% și 61% dintre pacienții tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni și de 27% dintre pacienții din grupul placebo.

Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca fiind un subscor ES de 0. În studiul QUASAR IS, normalizarea endoscopică în Săptămâna 12 a fost obținută de 15% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 5% dintre pacienții din grupul placebo.

Rezultate compozite histologice-endoscopice la nivelul mucoasei

O asociere de remisiune simptomatică, normalizare endoscopică, remisiune histologică și o valoare a calprotectinei fecale ≤ 250 mg/kg în Săptămâna 44 s-a obținut în cazul unui procent mai mare de pacienți tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni sau 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu placebo (22% și 28% vs., respectiv, 9%).

Calitatea vieții legate de starea de sănătate

În Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, pacienții care au primit guselkumab au prezentat îmbunătățiri mai mari și semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, comparativ cu placebo, în ceea ce privește calitatea vieții în bolile inflamatorii intestinale (BII), evaluată prin scorul total IBDQ și toate subscorurile domeniilor IBDQ (simptome intestinale, inclusiv durere abdominală și urgență intestinală, funcționare sistemică, funcționare emoțională și funcționare socială). Aceste ameliorări s-au menținut la pacienții tratați cu guselkumab în studiul QUASAR MS până în Săptămâna 44.

Spitalizări legate de colita ulcerativă

Până în Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, procente mai mici de pacienți din grupul guselkumab comparativ cu grupul placebo au avut spitalizări legate de colita ulcerativă (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO

În studiul ASTRO, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 pentru a utiliza tratament de inducție cu doza de 400 mg de guselkumab administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratamentul de întreținere cu doza de 100 mg guselkumab administrată subcutanat la interval de 8 săptămâni; sau un tratament de inducție cu doza de 400 mg guselkumab administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratamentul de întreținere cu doza de 200 mg guselkumab administrată subcutanat la interval de 4 săptămâni; sau placebo.

Au fost evaluați în total 418 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 40 de ani (cu un interval între 18 și 80 de ani); 38,8% erau femei; 64,6% s-au identificat ca fiind de rasă albă, 28,9% ca fiind de rasă asiatică și 3,1% ca fiind de rasă neagră.

Pacienții înrolați au avut permisiunea să utilizeze oral doze stabile de aminosalicilați, imunomodulatoare (AZA, 6-MP, MTX) și/sau corticosteroizi cu administrare orală (până la 20 mg/zi prednison sau echivalent). La momentul inițial, 77,3% dintre pacienți utilizau aminosalicilați, 20,1% dintre pacienți utilizau imunomodulatoare și 32,8% dintre pacienți utilizau corticosteroizi. Terapiile biologice concomitente, cu inhibitori JAK sau S1PRM nu au fost permise. Un total de 40,2% dintre pacienți au prezentat eșec anterior la tratamentul cu cel puțin o terapie biologică, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM, 58,1% nu au mai utilizat niciodată terapie biologică, cu inhibitor JAK și S1PRM, iar 1,7% au utilizat anterior, dar nu au prezentat eșec la tratamentul cu terapie biologică, cu inhibitor JAK sau cu S1PRM.

În studiul ASTRO, criteriul final principal de evaluare a fost remisiunea clinică la săptămâna 12, astfel cum a fost definită de mMS. Criteriile finale secundare de evaluare la săptămâna 12 au inclus remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic și vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei (vezi Tabelul 15). Criteriile finale secundare de evaluare la săptămâna 24 au inclus remisiunea clinică și vindecarea endoscopică (vezi Tabelul 16).

Tabelul 15: Proporția pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400 mg, tratament de inducție cu administrare subcutanată ^a %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (Î 95%) ^b
Remisiune clinică^c			
Populație totală	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisiune simptomatică^d			
Populație totală	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Vindecare endoscopică^h			
Populație totală	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Răspuns clinicⁱ			
Populație totală	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)

Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei^j			
Populație totală	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg, tratament de inducție administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8

^b Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-au bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).

^c Un subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea de la momentul inițial, un subscor pentru sângerarea rectală de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

^d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție, precum și un subscor al sângerării rectale de 0.

^e $p < 0.001$

^f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo și 3 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament

^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab), cu inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.

^h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

ⁱ Scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo modificat cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, fie cu o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

^j Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate și un scor Geboes ≤ 3.1 (indicând infiltrarea cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație)

Tabelul 16: Proporția pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 24 în cadrul studiului ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400 mg tratament de inducție administrat s.c. → 100 mg la interval de 8 săptămâni Injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 400 mg tratament de inducție administrat s.c. → 200 mg la interval de 4 săptămâni Injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (ÎI 95%) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisiune clinică ^d					
Populație totală	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Vindecare endoscopică ^h					
Populație totală	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)

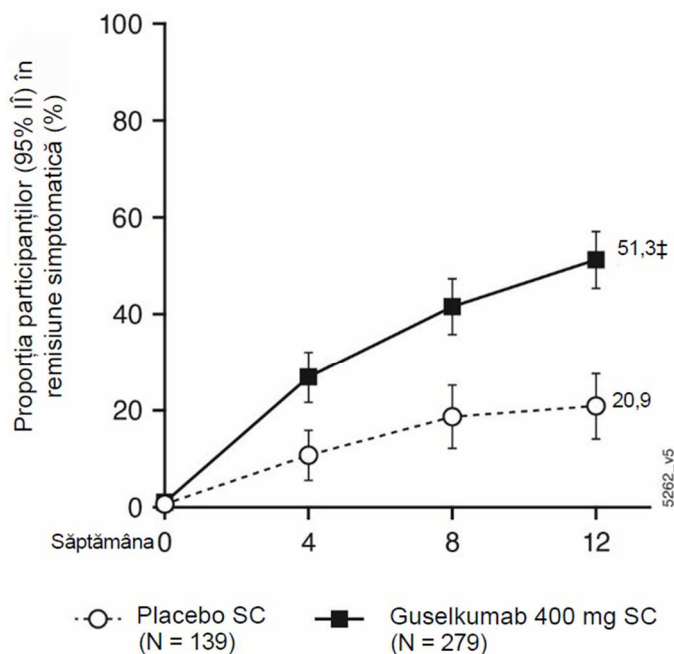
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)
---	-----------	------------	------------	---------------	----------------

- ^a Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 100 mg administrat subcutanat la fiecare 8 săptămâni
- ^b Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 200 mg administrat subcutanat la fiecare 4 săptămâni
- ^c Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-a bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).
- ^d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor al sângerării rectale de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^e $p < 0.001$
- ^f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo, 1 pacient din grupul guselkumab 100 mg și 2 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab), cu un inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

Remisiune simptomatică în timp

În studiul ASTRO, remisiunea simptomatică, definită ca subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială și subscor pentru sângerarea rectală de 0, observată până în săptămâna 12, a fost obținută de o proporție mai mare de pacienți din grupurile tratate cu guselkumab, în comparație cu grupul cu administrare de placebo (Figura 9):

Figura 9: Proporția pacienților aflați în remisiune simptomatică până în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO



† $p < 0,001$

Subscoruri pentru sângerarea rectală și frecvența scaunelor

La pacienții tratați cu guselkumab, s-a observat o scădere a subscorurilor pentru sângerarea rectală și frecvența scaunelor încă din săptămâna 2, comparativ cu placebo.

Evaluarea histologică și endoscopică

Remisiunea histologică la săptămâna 12 a fost obținută la 44% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu 400 mg guselkumab administrat subcutanat, comparativ cu 20% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Normalizarea endoscopică la săptămâna 24 a fost atinsă la 21% și respectiv 26% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu guselkumab 400 mg, administrat subcutanat, urmat de tratament cu guselkumab 100 mg, administrat prin injecție subcutanată la săptămâna 16 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, sau tratament cu guselkumab 200 mg administrat prin injecție subcutanată în săptămâna 12 și, ulterior, la interval de 4 săptămâni, comparativ cu 4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Dureri abdominale și urgență intestinală

O proporție mai mare de pacienți cu tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat, comparativ cu placebo, nu au prezentat dureri abdominale (56% comparativ cu 31%) și nici urgență intestinală (49% comparativ cu 24%) în săptămâna 12.

Calitatea vieții legată de sănătate

Calitatea vieții legată de sănătate specifică bolii a fost evaluată cu ajutorul IBDQ. O proporție mai mare de pacienți din grupul de tratament combinat de guselkumab 400 mg s.c. (61%) a obținut remisiune IBDQ în săptămâna 12, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (34%).

Boala Crohn

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în trei studii clinice de Fază III la pacienți adulți cu forme moderate până la severe ale bolii Crohn active, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță la tratamentul cu corticosteroizi cu administrare orală, imunomodulatoare convenționale (AZA, 6-MP, MTX) și/sau terapie biologică (blocant TNF sau vedolizumab): două studii cu grupuri paralele (GALAXI 2 și GALAXI 3), cu protocol identic, multicentrice, cu durata de 48 de săptămâni, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo și cu comparator activ (ustekinumab), și un studiu cu grup paralel (GRAVITI), multicentric, cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Toate cele trei studii au avut un protocol de tip „treat-through”: pacienții randomizați pentru tratament cu guselkumab (sau ustekinumab în cazul studiilor GALAXI 2 și GALAXI 3) au menținut această repartizare la tratament pe întreaga durată a studiului.

GALAXI 2 și GALAXI 3

În studiile de Fază III GALAXI 2 și GALAXI 3, formele moderate până la severe ale bolii Crohn active au fost definite printr-un scor al indicelui de activitate a bolii Crohn [CDAI] ≥ 220 și ≤ 450 și un scor endoscopic simplu pentru BC (SES-CD) ≥ 6 (sau ≥ 4 pentru pacienții cu boală ileală izolată). Criteriile suplimentare pentru GALAXI 2/3 au inclus o medie a frecvenței zilnice a scaunelor (FS) >3 sau o medie a scorului zilnic al durerii abdominale (DA) >1 .

În studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:2:2:1 pentru tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni; sau tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni; sau tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu ustekinumab în doză de aproximativ 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni; sau placebo. La non-răspondenții din grupul cu administrare de placebo s-a instituit tratament cu ustekinumab începând cu Săptămâna 12.

Un total de 1021 de pacienți au fost evaluați în cadrul studiilor GALAXI 2 (n=508) și GALAXI 3 (n=513). Vârsta mediană a fost de 34 de ani (interval cuprins între 18 și 83 de ani), 57,6% au fost de sex masculin; 74,3% s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,3% mongoloizi și 1,5% aparținând rasei negre.

În studiul GALAXI 2, 52,8% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior (50,6% au prezentat intoleranță sau eșec la cel puțin un tratament anti-TNF α anterior, 7,5% au prezentat intoleranță sau eșec la tratamentul anterior cu vedolizumab), 41,9% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 5,3% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 37,4% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 29,9% dintre pacienți erau tratați cu imunomodulatoare convenționale.

În GALAXI 3, 51,9% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior (50,3% au prezentat intoleranță sau eșec la cel puțin un tratament anti-TNF α anterior, 9,6% au prezentat intoleranță sau eșec la tratamentul anterior cu vedolizumab), 41,5% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 6,6% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 36,1% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 30,2% dintre pacienți erau tratați cu imunomodulatoare convenționale.

Rezultatele criteriilor finale de evaluare co-principale și a celor secundare majore, în comparație cu placebo, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, sunt prezentate în Tabelul 17 (Săptămâna 12) și Tabelul 18 (Săptămâna 48). Rezultatele criteriilor finale de evaluare secundare majore în Săptămâna 48, în comparație cu tratamentul cu ustekinumab, sunt prezentate în Tabelul 19 și Tabelul 20.

Tabelul 17: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității și criteriile finale secundare majore de evaluarea a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu placebo în Săptămâna 12, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %	Placebo %	Guselkumab tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %
Criterii finale de evaluare co-principale				
Remisiune clinică^b în Săptămâna 12				
Populație totală	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Răspuns endoscopic^e în Săptămâna 12				
Populație totală	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Criterii finale de evaluare secundare majore				
Remisiune PRO-2^f în Săptămâna 12				
Populație totală	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Răspuns privind fatigabilitatea^g în Săptămâna 12				
Populație totală	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)

Eșec la tratament biologic anterior ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisiune endoscopică^h în Săptămâna 12				
Populație totală	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8 - Două grupuri de tratament cu guselkumab au fost combinate pentru această coloană, deoarece pacienții au urmat aceeași schemă de tratament de inducție cu administrare intravenoasă înainte de Săptămâna 12.

^b Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI <150.

^c Un număr suplimentar de 9 pacienți din grupul cu administrare de placebo și 38 de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg cu administrare intravenoasă nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.

^d Include răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.

^e Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .

^f Remisiunea PRO-2 este definită printr-un scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.

^g Răspunsul privind fatigabilitatea este definit ca o îmbunătățire cu ≥ 7 puncte a scorului PROMIS Fatigue Short Form 7a.

^h Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabelul 18: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab, în comparație cu placebo, în Săptămâna 48, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^b
Remisiune clinică fără corticosteroizi^c în Săptămâna 48^f						
Populație totală	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Răspuns endoscopic^d în Săptămâna 48^f						
Populație totală	7% (N=76)	38% ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^c Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi este definită printr-un scor CDAI <150 în Săptămâna 48 și fără tratament cu corticosteroizi în Săptămâna 48.
- ^d Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Participanții care au îndeplinit criteriile de răspuns inadecvat în Săptămâna 12 au fost considerați non-respondenți în Săptămâna 48, indiferent de brațul de tratament.

Tabelul 19: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab, în comparație cu tratamentul cu ustekinumab, în Săptămâna 48, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg → injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^c	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg → injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^c
Remisiune clinică în Săptămâna 48 și răspuns endoscopic^d în Săptămâna 48						
Populație totală	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Răspuns endoscopic^e în Săptămâna 48^l						
Populație totală	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Remisiune endoscopică^f în Săptămâna 48						
Populație totală	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Remisiune clinică^g în Săptămâna 48						
Populație totală	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisiune clinică fără corticosteroizi^h în Săptămâna 48^l						
Populație totală	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Remisiune clinică durabilăⁱ în Săptămâna 48						
Populație totală	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisiune PRO-2^j în Săptămâna 48						
Populație totală	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de ustekinumab 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament cu administrare subcutanată de ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^c Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^d O asociere între remisiune clinică și răspuns endoscopic, așa cum sunt definite mai jos.
- ^e Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^g Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150 .
- ^h Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi este definită printr-un scor CDAI < 150 în Săptămâna 48 și fără tratament cu corticosteroizi în Săptămâna 48.
- ⁱ Remisiunea clinică durabilă este definită printr-un scor CDAI < 150 pentru $\geq 80\%$ din numărul total de vizite efectuate între Săptămâna 12 și Săptămâna 48 (cel puțin 8 din 10 vizite), care trebuie să includă Săptămâna 48.
- ^j Remisiunea PRO-2 este definită printr-un scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Răspunsurile în Săptămâna 48 au fost evaluate indiferent de răspunsul clinic din Săptămâna 12

Tabelul 20: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu tratamentul cu ustekinumab în Săptămâna 48, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3 cumulate

	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg → injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni^c
Remisiune clinică în Săptămâna 48 și răspuns endoscopic^d în Săptămâna 48			
Populație totală	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Răspuns endoscopic^g în Săptămâna 48			
Populație totală	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisiune endoscopică^h în Săptămâna 48			
Populație totală	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisiune clinicăⁱ în Săptămâna 48			
Populație totală	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)

Fără tratament biologic anterior ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de ustekinumab 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament cu administrare subcutanată de ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^c Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^d O asociere între remisiune clinică și răspuns endoscopic, așa cum sunt definite mai jos.
- ^e Un număr suplimentar de 14 pacienți din grupul de tratament cu ustekinumab, 21 de pacienți din grupul cu guselkumab 200 mg cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni, și 17 pacienți din grupul cu guselkumab 100 mg cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni, nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.
- ^f Include răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.
- ^g Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^h Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150 .

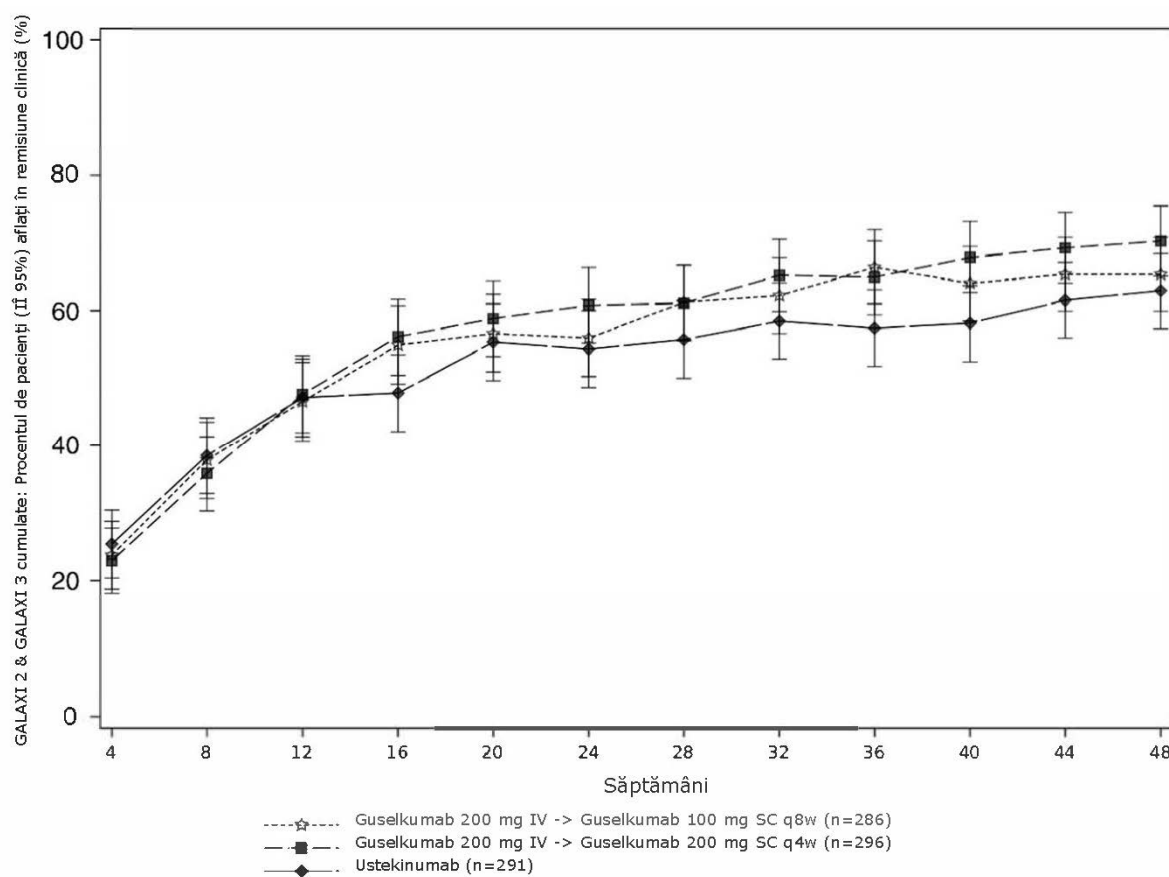
În studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate în mod constant, indiferent de vârstă, sex, rasă și greutate corporală.

În analiza cumulată a subpopulațiilor din studiile de Fază III GALAXI, pacienții cu încărcătură inflamatorie crescută după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție au obținut beneficii suplimentare în urma administrării subcutanate de guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, comparativ schemele de tratament cu doză de întreținere de 100 mg cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni. S-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere clinic între cele două grupuri în funcție de doză de guselkumab, în rândul pacienților cu o valoare a CRP > 5 mg/l după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție, pentru criteriile finale de evaluare a remisiunii clinice în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 54,1% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 71,0%); răspuns endoscopic în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 36,5% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 50,5%); și remisiune PRO-2 în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 51,8% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 61,7%).

Remisiunea clinică în timp

Scorurile CDAI au fost înregistrate la fiecare vizită a pacientului. Procentul de pacienți aflați în remisiune clinică până în Săptămâna 48 este prezentat în Figura 10.

Figura 10: Procentul de pacienți aflați în remisiune clinică până în Săptămâna 48 în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3 cumulate



Calitatea vieții legate starea de sănătate

Au fost observate îmbunătățiri mai importante în Săptămâna 12 față de momentul inițial în grupurile de tratament cu guselkumab, comparativ cu placebo, în ceea ce privește calitatea vieții specifică bolii inflamatorii intestinale (BII), evaluată prin scorul total IBDQ. Îmbunătățirile s-au menținut până în Săptămâna 48 în ambele studii.

GRAVITI

În studiul de Fază III GRAVITI, formele moderate până la severe ale bolii Crohn active au fost definite printr-un scor CDAI ≥ 220 și ≤ 450 și un scor specific BC (SES-CD) ≥ 6 (sau ≥ 4 pentru pacienții cu boală ileală izolată) și o medie a scorului zilnic FS ≥ 4 sau o medie a scorului zilnic DA ≥ 2 .

În studiul GRAVITI, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 pentru tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu doza de guselkumab 200 mg, administrată subcutanat la interval de 4 săptămâni sau administrare de placebo. Toți pacienții din grupul cu administrare de placebo care au îndeplinit criteriile de salvare au urmat tratament de inducție cu administrare subcutanată cu doza de guselkumab 400 mg în Săptămânile 16, 20 și 24, urmat de tratament cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni.

Au fost evaluați, în total, 347 de pacienți. Vârsta mediană a pacienților a fost de 36 de ani (interval cuprins între 18 și 83 de ani), 58,5% au fost de sex masculin, 66% s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,9% mongoloizi și 2,6% aparținând rasei negre.

În studiul GRAVITI, 46,4% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior, 46,4% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 7,2% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 29,7% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 28,5% dintre pacienți utilizau tratament cu imunomodulatoare convenționale.

Rezultatele criteriilor finale de evaluare co-principale și ale criteriilor secundare majore de eficacitate, comparativ cu placebo, în Săptămâna 12 sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității și criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab, în comparație cu placebo în Săptămâna 12, în studiul GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg injecție subcutanată ^a
Criterii finale co-principale de evaluare a eficacității		
Remisiune clinică^b în Săptămâna 12		
Populație totală	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Răspuns endoscopic^f în Săptămâna 12		
Populație totală	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Criterii finale secundare majore de evaluare a eficacității		
Răspuns clinic^g în Săptămâna 12		
Populație totală	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisiune PRO-2^h în Săptămâna 12		
Populație totală	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg, cu administrare subcutanată, în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8

^b Remisiune clinică: scor CDAI <150

^c p < 0,001

^d Un număr suplimentar de 8 pacienți din grupul cu administrare de placebo și 17 pacienți din grupul de tratament cu guselkumab 400 mg, cu administrare subcutanată, nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.

^e Include răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.

^f Răspuns endoscopic: îmbunătățire ≥50% față de valoarea inițială a scorului SES-CD.

^g Răspuns clinic: reducere cu ≥100 de puncte față de valoarea inițială a scorului CDAI sau scor CDAI <150.

^h Remisiunea PRO-2: scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.

Remisiunea clinică în Săptămâna 24 a fost obținută de un procent semnificativ mai mare de pacienți cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni sau 200 mg, la interval de 4 săptămâni, comparativ cu placebo (60,9% și 58,3% comparativ cu, respectiv, 21,4%, ambele valori p < 0,001). Remisiunea clinică în Săptămâna 48 a fost obținută de 60% și 66,1% dintre pacienții cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau, respectiv, doza de 200 mg, administrată subcutanat, la interval de 4 săptămâni (ambele valori p < 0,001, comparativ cu placebo).

Răspunsul endoscopic în Săptămâna 48 a fost obținut de 44,3% și 51,3% dintre pacienții cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu doza de

guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau, respectiv, doza de 200 mg, administrată subcutanat, la interval de 4 săptămâni (ambele valori $p < 0,001$, comparativ cu placebo).

Calitatea vieții legate de starea de sănătate

În studiul GRAVITI, s-au observat îmbunătățiri semnificative, din punct de vedere clinic, în ceea ce privește calitatea vieții specifice BII, evaluată prin intermediul scorului total IBDQ în Săptămâna 12 și în Săptămâna 24, comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu guselkumab la una sau mai multe subgrupe de populații de copii și adolescenți pentru psoriazisul în plăci, artrita psoriazică, colita ulcerativă și boala Crohn (vezi pct. 4.2 pentru utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 mg la pacienți sănătoși, guselkumab a atins o medie ($\pm$ DS) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) ($\pm$ DS) de $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ în aproximativ 5,5 zile după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a guselkumab după o singură injecție subcutanată de 100 mg a fost estimată la aproximativ 49% la subiecții sănătoși.

La pacienții cu psoriazis în plăci, după administrările subcutanate ale dozei de guselkumab 100 mg în Săptămânile 0 și 4 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale guselkumab la starea de echilibru au fost atinse în Săptămâna 20. Concentrațiile plasmatice medii ($\pm$ DS) la starea de echilibru ale guselkumab în două studii de Fază III la pacienți cu psoriazis în plăci au fost de $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ și de $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$.

Farmacocinetica guselkumab la pacienții cu artrită psoriazică a fost similară cu cea a pacienților cu psoriazis. După administrarea subcutanată a guselkumab 100 mg în Săptămânile 0, 4 și la fiecare 8 săptămâni ulterior, concentrația plasmatică medie de guselkumab la starea de echilibru a fost tot de aproximativ $1,2 \mu\text{g/ml}$. După administrarea subcutanată a guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, concentrația plasmatică medie de guselkumab la starea de echilibru a fost de aproximativ $3,8 \mu\text{g/ml}$.

Farmacocinetica guselkumab a fost similară la pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn. În urma administrării schemei recomandate de dozare intravenoasă de inducție cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, media concentrației plasmatice maxime de guselkumab în Săptămâna 8 a fost de $68,27 \mu\text{g/ml}$ la pacienții cu colită ulcerativă și de $70,5 \mu\text{g/ml}$ la pacienții cu boală Crohn.

În urma administrării schemei recomandate de tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, media concentrației plasmatice maxime de guselkumab în săptămâna 8 a fost estimată la $28,8 \mu\text{g/ml}$ la pacienții cu colită ulcerativă și la $27,7 \mu\text{g/ml}$ la pacienții cu boală Crohn. Expunerea sistemică totală (ASC) după schema recomandată de tratament de inducție a fost similară după tratamentul de inducție cu administrare subcutanată și cel cu administrare intravenoasă.

După administrarea subcutanată a tratamentului de întreținere cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni sau guselkumab 200 mg la fiecare 4 săptămâni la pacienții cu colită ulcerativă, concentrațiile plasmatice medii de guselkumab la starea de echilibru au fost de aproximativ $1,4 \mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $10,7 \mu\text{g/ml}$.

La pacienții cu boală Crohn, după administrarea subcutanată a tratamentului de întreținere cu doza de guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni sau cu doza de guselkumab 200 mg la interval de 4

săptămâni, concentrațiile plasmatice medii de guselkumab la starea de echilibru au fost de aproximativ 1,2 µg/ml și, respectiv, 10,1 µg/ml.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție de fază terminală (V_z) după administrarea intravenoasă a unei doze unice la subiecții sănătoși a variat între 7 și 10 l, în toate studiile.

Metabolizare

Nu sunt disponibile date despre modul exact de metabolizare a guselkumab. Fiind un anticorp monoclonal uman IgG, se anticipează că guselkumab se descompune în peptide mici și aminoacizi pe căile catabolice, în același mod cu IgG endogenă.

Eliminare

Clearance-ul (Cl) sistemic mediu după administrarea intravenoasă a unei doze unice la subiecții sănătoși a variat între 0,288 și 0,479 l/zi, în toate studiile. Timpul de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) mediu al guselkumab a fost de aproximativ 17 zile la voluntari sănătoși și de aproximativ 15 până la 18 zile la pacienții cu psoriazis în plăci, în toate studiile, și de aproximativ 17 zile la pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn.

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat că utilizarea concomitentă de AINS, AZA, 6-MP, corticosteroizi orali și csDMARD precum MTX nu a afectat clearance-ul guselkumab

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică la guselkumab (C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ASC) a crescut într-o manieră aproximativ proporțională cu doza, după administrarea subcutanată a unei doze unice variind între 10 mg și 300 mg la voluntari sănătoși sau pacienți cu psoriazis în plăci. Concentrațiile plasmatice de guselkumab au fost aproximativ proporționale cu doza după administrarea intravenoasă la pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica guselkumab nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții vârstnici. Din 1384 de pacienți cu psoriazis în plăci expuși la guselkumab în studii clinice de Fază III și incluși în analiza farmacocinetică populațională, 70 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, inclusiv 4 pacienți care aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Dintre cei 746 de pacienți cu artrită psoriazică expuși la guselkumab în studiile clinice de Fază III, un total de 38 de pacienți aveau cel puțin 65 de ani și niciun pacient nu avea o vârstă mai mare de 75 de ani. Dintre cei 859 de pacienți cu colită ulcerativă expuși la guselkumab în studii clinice de Fază II/III și incluși în analiza farmacocinetică a populației, un total de 52 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 9 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Dintre cei 1009 pacienți cu boală Crohn, expuși la guselkumab în studii clinice de Fază III și incluși în analiza farmacocinetică a populației, un total de 39 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 5 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste.

Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu psoriazis în plăci, artrită psoriazică, colită ulcerativă sau boală Crohn au indicat faptul că nu au existat modificări evidente ale Cl/F estimat la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani, sugerând că nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a stabili efectul insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii guselkumab. Eliminarea pe cale renală a guselkumab ca atare, un anticorp monoclonal (mAB) IgG, se anticipează a fi redusă și de importanță minoră; în mod similar, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să influențeze clearance-ul guselkumab, deoarece anticorpii monoclonali IgG sunt eliminați, în principal, prin catabolism intracelular. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, clearance-ul creatininei sau funcția hepatică nu au avut un impact semnificativ asupra clearance-ului guselkumab.

Greutatea corporală

Clearance-ul și volumul de distribuție ale guselkumab cresc odată cu creșterea greutatei corporale, cu toate acestea, datele observate din studiile clinice indică faptul că nu se justifică ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special pentru om, conform studiilor convenționale asupra siguranței farmacologice, a toxicității după doze repetate și a toxicității asupra funcției de reproducere și de dezvoltare pre- și postnatală.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la maimuțe *cynomolgus*, guselkumab a fost bine tolerat atunci când a fost administrat intravenos și subcutanat. Administrarea subcutanată săptămânală a unei doze de 50 mg/kg la maimuțe a avut ca rezultat valori de expunere (ASC) de cel puțin 23 de ori mai mari decât expunerile clinice maxime după o doză de 200 mg administrată intravenos. De asemenea, nu au fost observate reacții adverse de imunotoxicitate sau farmacologice de siguranță cardiovasculară pe durata efectuării studiilor privind toxicitatea după doze repetate sau într-un studiu de farmacologie ținut pe siguranța cardiovasculară, efectuat la maimuțele *cynomolgus*.

Nu au fost observate modificări pre-neoplazice în evaluările histopatologice la animalele tratate timp de până la 24 de săptămâni sau după perioada de recuperare de 12 săptămâni în care substanța activă a putut fi depistată în plasmă.

Nu au fost efectuate studii privind mutagenicitatea sau carcinogenicitatea guselkumab.

Guselkumab nu a putut fi depistat în laptele maimuțelor *cynomolgus* la măsurarea în ziua 28 după parturiție.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Monohidrat monoclorhidrat de histidină
Polisorbat 80 (E433)
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută, stiloul injector (pen) preumplut OnePress sau stiloul injector (pen) preumplut PushPen în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1 ml de soluție în seringă preumplută din sticlă cu dop din cauciuc bromobutil, cu ac fix și scut pentru ac, asamblate într-un dispozitiv automat de protecție.

Tremfya este disponibil în ambalaje care conțin o seringă preumplută și în ambalaje multiple conținând 2 seringi preumplute (2 cutii a câte 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 ml de soluție în seringă preumplută din sticlă cu dop din cauciuc bromobutil, asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut cu un dispozitiv automat de protecție.

Tremfya este disponibil într-un ambalaj care conține un stilou injector (pen) preumplut și într-un ambalaj multiplu conținând 2 stilouri injectoare (pen) preumplute (2 cutii a câte 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 ml de soluție în seringă preumplută din sticlă cu dop din cauciuc bromobutil, asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut cu un dispozitiv automat de protecție.

Tremfya este disponibil într-un ambalaj care conține un stilou injector (pen) preumplut și într-un ambalaj multiplu conținând 2 stilouri injectoare (pen) preumplute (2 cutii a câte 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

După scoaterea seringii preumplute, a stiloului injector (pen) preumplut OnePress sau a stiloului injector (pen) preumplut PushPen din frigider, se ține seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut în ambalaj și se lasă să ajungă la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de injectarea Tremfya. Seringă preumplută sau stilourile injectoare (pen) preumplute nu trebuie agitată(e).

Înainte de utilizare, se recomandă o inspectare vizuală a seringii preumplute sau a stilourilor injectoare (pen) preumplute. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la gălbuie și poate conține câteva particule mici albe sau translucide. Tremfya nu trebuie utilizat dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari.

Fiecare ambalaj este furnizat împreună cu prospectul care conține „Instrucțiuni de utilizare”, ce descriu integral pregătirea seringii preumplute sau a stilourilor injectoare (pen) preumplute și modul de administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/17/1234/001 1 seringă preumplută
EU/1/17/1234/004 2 seringi preumplute

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1234/002 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/17/1234/003 2 stilouri injectoare (pen) preumplute

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1234/010 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/17/1234/011 2 stilouri injectoare (pen) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017
Data ultimei reînnoiri: 15 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 200 mg în 2 ml de soluție.

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 200 mg în 2 ml de soluție.

Guselkumab este un anticorp monoclonal uman complet (mAb) de tip imunoglobulină G1 lambda (IgG1λ) exprimat pe celulele ovarene de hamster chinezesc (CHO), prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut (PushPen)

Soluția este limpede și incoloră spre gălbuie, cu un pH țintă de 5,8 și o osmolaritate aproximativă de 367,5 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Colită ulcerativă

Tremfya este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele cu medicamente biologice.

Boală Crohn

Tremfya este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe ale bolii Crohn active, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele cu medicamente biologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie utilizat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care acesta se indică.

Doze

Colită ulcerativă

Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.*
sau
- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injectare subcutanată la interval de 8 săptămâni. Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și, ulterior, la un interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). *Pentru doza de 100 mg, a se vedea RCP-ul pentru Tremfya 100 mg soluție injectabilă.*

Tratamentul cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuat pe parcursul tratamentului cu guselkumab. La pacienții care au avut răspuns la tratamentul cu guselkumab, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

Boală Crohn

Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.*
sau
- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive, a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injectare subcutanată la interval de 8 săptămâni. Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și, ulterior, la un interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). *Pentru doza de 100 mg, a se vedea RCP-ul pentru Tremfya 100 mg soluție injectabilă.*

Tratamentul cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuat pe parcursul tratamentului cu guselkumab. La pacienții care au avut răspuns la tratamentul cu guselkumab, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, doza trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, schema de administrare a dozelor trebuie reluată conform programului obișnuit.

Populații speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Datele privind pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt limitate, și foarte limitate în cazul pacienților peste 75 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică sau renală

Tremfya nu a fost studiat la aceste populații de pacienți. În general, nu se consideră că aceste afecțiuni ar avea un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și nu se consideră necesare ajustări ale dozei. Nu se pot face recomandări asupra dozei. Pentru mai multe informații privind eliminarea guselkumab, vezi pct. 5.2.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite aspecte legate de siguranța și eficacitatea Tremfya la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar administrare subcutanată. Locurile de injectare includ abdomenul, coapsele și partea posterioară a brațelor. Tremfya nu trebuie injectat în zone unde pielea este sensibilă, prezintă echimoze, eritem, este întărită, îngroșată sau prezintă descumări.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacienții își pot autoinjecta Tremfya, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure urmărirea medicală corespunzătoare. Pacienții trebuie instruiți să își injecteze întreaga cantitate de soluție conform „Instrucțiunilor de utilizare” furnizate în ambalaj.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate gravă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active importante clinic (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot ale medicamentului administrat trebuie înregistrate cu exactitate.

Infecții

Guselkumab poate crește riscul de infecții. Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții care au orice infecție activă importantă clinic, până când infecția nu este vindecată sau tratată adecvat.

Pacienții tratați cu guselkumab trebuie instruiți să se prezinte la medic dacă apar semne sau simptome de infecție cronică sau acută, importantă clinic. Dacă un pacient dezvoltă o infecție importantă clinic sau o infecție gravă sau dacă nu răspunde la terapia standard, acesta trebuie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie întrerupt până când infecția este vindecată.

Evaluarea înainte de tratament pentru depistarea tuberculozei

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea infecției de tuberculoză (TB). Pacienții cărora li se administrează guselkumab trebuie monitorizați pentru depistarea oricărui semne și simptome de tuberculoză activă pe durata tratamentului și după încetarea acestuia. Tratamentul antituberculos trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă, pentru care nu se poate confirma un curs corespunzător al tratamentului.

Hipersensibilitate

Ulterior punerii pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia (vezi pct. 4.8). Unele reacții grave de hipersensibilitate au apărut la mai multe zile de la tratamentul cu guselkumab incluzând urticare și dispnee. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate gravă, tratamentul cu guselkumab trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiată o terapie adecvată.

Creșteri ale transaminazelor hepatice

În studiile clinice privind artrita psoriazică s-a observat o incidență crescută a creșterii enzimelor hepatice la pacienții tratați cu guselkumab la interval de 4 săptămâni comparativ cu pacienții tratați cu guselkumab la interval de 8 săptămâni sau placebo (vezi pct. 4.8).

La prescrierea guselkumab la 4 săptămâni în artrita psoriazică, se recomandă evaluarea enzimelor hepatice la momentul inițial și ulterior în cadrul monitorizării de rutină a pacientului. Dacă se observă creșteri ale alanin aminotransferazei [ALT] sau ale aspartat aminotransferazei [AST] și sunt suspectate leziuni hepatice induse de medicament, tratamentul trebuie întrerupt temporar până la excluderea acestui diagnostic.

Imunizări

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie avută în vedere finalizarea tuturor imunizărilor adecvate, în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea. Vaccinurile cu virus viu nu trebuie administrate concomitent la pacienții tratați cu guselkumab. Nu sunt disponibile date cu privire la răspunsul la vaccinurile cu virus viu sau inactiv.

Înainte de vaccinarea cu virusuri vii sau cu bacterii vii, tratamentul trebuie întrerupt timp de cel puțin 12 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat după cel puțin 2 săptămâni de la vaccinare. Profesionișii din domeniul sănătății care prescriu medicamentul trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului al vaccinului respectiv pentru informații și îndrumări suplimentare privind utilizarea concomitentă a substanțelor imunosupresoare după vaccinare.

Excipienți cu efect cunoscut

Conținutul de polisorbat 80

Acest medicament conține 1 mg de polisorbat 80 (E433) per seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu substraturile CYP450

Într-un studiu de Fază I, efectuat la pacienți cu psoriazis în plăci, formele moderate până la severe, modificările expunerilor sistemice (C_{max} și ASC_{inf}) ale midazolamului, S-warfarinei, omeprazolului, dextrometorfanului și cafeinei, după administrarea concomitentă a unei doze unice de guselkumab nu au fost relevante din punct de vedere clinic, ceea ce indică faptul că interacțiunile între guselkumab și substraturile diferitelor enzime CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP1A2) sunt improbabile. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când guselkumab este administrat concomitent cu substraturi ale CYP450.

Terapie imunosupresoare concomitentă sau fototerapie

În studiile din psoriazis, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării guselkumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau cu fototerapie. În studiile din artrita psoriazică, utilizarea concomitentă a metotrexatului (MTX) nu a părut să influențeze siguranța sau eficacitatea guselkumab.

În studiile pentru indicațiile de colită ulcerativă și boală Crohn, utilizarea concomitentă de imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină [AZA], 6-mercaptopurină [6-MP]) sau corticosteroizi nu a părut să influențeze siguranța sau eficacitatea guselkumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 12 săptămâni după încetarea acestuia.

Sarcina

Datele privind utilizarea guselkumab la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la gestație, dezvoltare embrionară/fetală, parturiție sau dezvoltare postnatală (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tremfya în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă guselkumab se excretă în laptele uman. Se știe că IgG umane se excretă în laptele matern în primele zile după naștere și la scurt timp scad până la concentrații mici; în consecință, în această perioadă nu poate fi exclus un risc pentru sugarii alăptați. Trebuie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea, fie de a nu lua tratamentul cu Tremfya, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil comparativ cu beneficiul tratamentului pentru mamă. Vezi pct. 5.3 pentru informații privind excretația guselkumab în lapte la animale (maimuță *cynomolgus*).

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul guselkumab asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tremfya nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este reprezentată de infecțiile tractului respirator aproximativ 8% dintre pacienții din studiile clinice pentru colită ulcerativă, 11% dintre pacienții din studiile clinice pentru indicația de boală Crohn și 15% dintre pacienții din studiile clinice pentru psoriazis și artrită psoriazică).

Profilul general de siguranță la pacienții cu tratament cu Tremfya este similar pentru pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 conține o listă cu reacțiile adverse din studiile clinice efectuate cu privire la psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn, precum și reacțiile adverse raportate din experiența ulterioară punerii pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și frecvență conform MeDRA, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare

(< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse observate

Aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator
	Mai puțin frecvente	Infecții cu virus herpes simplex
	Mai puțin frecvente	Infecții cu tinea
	Mai puțin frecvente	Gastroenterită
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate
	Rare	Anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Reacții la locul injectării
Investigații	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor
	Mai puțin frecvente	Scădere a numărului neutrofilelor

Descrierea anumitor reacții adverse

Creștere a valorilor serice ale transaminazelor

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III, pe parcursul perioadei controlate cu placebo, reacțiile adverse de creștere a transaminazelor (include creșterea ALT, creșterea AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică, hipertransaminazemie) au fost raportate mai frecvent în grupurile tratate cu guselkumab (8,6% în grupul cu 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni și 8,3% în grupul cu 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni) decât în grupul placebo (4,6%). Până la 1 an, reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (precum cele de mai sus) au fost raportate la 12,9% dintre pacienții din grupul la interval de 4 săptămâni și la 11,7% dintre pacienții din grupul la interval de 8 săptămâni.

Pe baza evaluărilor de laborator, majoritatea creșterilor transaminazelor (ALT și AST) au fost $\leq 3 \times$ limita superioară normală (LSN). Creșterile transaminazelor de la > 3 la $\leq 5 \times$ LSN și $> 5 \times$ LSN au avut o frecvență redusă, producându-se mai des în grupul guselkumab la interval de 4 săptămâni decât în grupul guselkumab la interval de 8 săptămâni (Tabelul 2). Un model similar al frecvenței în funcție de gravitate și grupul de tratament a fost observat la o perioadă de urmărire de 2 ani a studiului clinic de fază III pentru artrită psoriazică.

Tabel 2: Frecvența pacienților cu creșteri ale transaminazelor față de nivelul inițial în două studii clinice de fază III de artrită psoriazică

	La săptămâna 24 ^a			La un an ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni N=373 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni N=371 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni N=373 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni N=371 ^c
ALT					
>1 to $\leq 3 \times$ LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%

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

^a perioadă controlată placebo.

^b pacienții randomizați pe placebo la începutul studiului și care au trecut pe guselkumab nu sunt incluși.

^c numărul de pacienți cu cel puțin o evaluare a testelor specifice de laborator în intervalul de timp de după momentul inițial.

În studiile clinice efectuate pentru indicația de psoriazis, cu durata de 1 an, frecvența creșterilor valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) la administrarea dozei de guselkumab la interval de 8 săptămâni a fost similară cu frecvența observată la administrarea dozei de guselkumab la interval de 8 săptămâni în studiile clinice efectuate pentru indicația de artrită psoriazică. Pe parcursul a 5 ani, incidența creșterilor valorilor serice ale transaminazelor nu a crescut per an de tratament cu guselkumab. Cel mai frecvent, valorile serice ale transaminazelor au avut valori ≤ 3 x LSN.

În majoritatea cazurilor, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost temporară și nu a necesitat întreruperea tratamentului.

În studiile clinice de Fază II și de Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei de inducție controlată cu placebo (săptămânile 0-12), reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (include creșterea ALT, creșterea AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică) au fost raportate mai frecvent în grupurile tratate cu guselkumab (1,7% dintre pacienți) decât în grupul cu administrare de placebo (0,6% dintre pacienți). În studii clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, în perioada de raportare de aproximativ un an, reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (include creșterea ALT, creșterea AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, funcționare hepatică anormală, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică) au fost raportate la 3,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni și la 4,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni, în comparație cu 2,4% în grupul cu administrare de placebo.

Pe baza analizelor de laborator din studiile clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, frecvența creșterilor valorilor serice ale ALT sau AST a fost mai scăzută decât cea observată în studiile clinice de Fază III pentru indicația de artrită psoriazică. În studiile clinice de Fază II și de Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei controlate cu placebo (săptămâna 12), s-au raportat creșteri ale ALT (<1% dintre pacienți) și AST (<1% dintre pacienți) ≥3x LSN la pacienții tratați cu guselkumab. În studiile clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei de raportare de aproximativ un an, s-au raportat creșteri ale ALT și/sau AST ≥3x LSN la 2,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni și 2,6% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni, în comparație cu 1,9% în grupul cu administrare de placebo. În majoritatea cazurilor, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost tranzitorie și nu a condus la întreruperea tratamentului.

Scădere a numărului de neutrofile

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III, în perioada controlată cu placebo, reacția adversă de scădere a numărului de neutrofile a fost raportat mai frecvent în grupul tratat cu guselkumab (0,9%) decât în grupul placebo (0%). Până la 1 an, reacția adversă de scădere a numărului

de neutrofile a fost raportat la 0,9% dintre pacienții tratați cu guselkumab. În majoritatea cazurilor, scăderea numărului de neutrofile din sânge a fost ușoară, temporară, neasociată cu o infecție și nu a dus la întreruperea tratamentului.

Gastroenterită

În două studii clinice de Fază III la pacienții cu psoriazis, în perioada controlată cu placebo, gastroenterita a apărut mai frecvent în grupul tratat cu guselkumab (1,1%), decât în grupul la care s-a administrat placebo (0,7%). Până în Săptămâna 264, 5,8% dintre toți pacienții tratați cu guselkumab au raportat gastroenterită. Reacțiile adverse de tip gastroenterită nu au fost severe și nu au dus la întreruperea tratamentului cu guselkumab până în Săptămâna 264. Frecvența cazurilor de gastroenterită observate în studiile clinice de artrită psoriazică în perioada controlată cu placebo a fost similară cu cea observată în studiile clinice pe pacienți cu psoriazis.

Reacții la locul injectării

În două studii clinice de Fază III pentru psoriazis, până în Săptămâna 48, 0,7% dintre injecțiile cu guselkumab și 0,3% dintre injecțiile cu placebo au fost asociate cu reacții la locul injectării. Până în Săptămâna 264, 0,4% din injecțiile cu guselkumab au fost asociate cu reacții la locul injectării. Reacțiile la locul injectării au avut, în general, un grad de severitate de la ușor până la moderat; niciuna nu a fost severă și într-un singur caz a fost necesară întreruperea tratamentului cu guselkumab.

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III până în Săptămâna 24, numărul pacienților care au raportat una sau mai multe reacții la locul injectării a fost unul redus și ușor mai mare la grupurile guselkumab decât în grupul placebo; 5 pacienți (1,3%) din grupul Tremfya la interval de 8 săptămâni, patru pacienți (1,1%) din grupul guselkumab la interval de 4 săptămâni și un (0,3%) pacient în grupul placebo. Un pacient a întrerupt tratamentul cu guselkumab din cauza unei reacții la locul injectării în timpul perioadei controlate placebo a studiilor clinice de artrită psoriazică. Până la 1 an, procentul de pacienți care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul injectării a fost de 1,6% și 2,4% în grupurile de tratament cu guselkumab la interval de 8 săptămâni și, respectiv, la interval de 4 săptămâni. În general, numărul injecțiilor asociate cu reacții la locul injectării în studiile clinice de artrită psoriazică pe parcursul perioadei controlate cu placebo a fost similar cu cel observat în studiile clinice de psoriazis.

În studiul clinic de Fază III de întreținere pentru colită ulcerativă până în Săptămâna 44, procentul de pacienți care au raportat una sau mai multe reacții la locul injectării cu guselkumab a fost de 7,9% (2,5% din injecții) în grupul guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni (guselkumab 200 mg a fost administrat ca două injecții de 100 mg în studiul clinic de Fază III de întreținere pentru colită ulcerativă) și nicio reacție la locul injectării în grupul guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni. Majoritatea reacțiilor la locul injectării au fost ușoare și niciuna nu a fost gravă.

În studiile clinice de Fază II și Fază III pentru boală Crohn, până în săptămâna 48, procentul de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul de injectare a fost de 4,1% (0,8% din injecții) în grupul la care s-a administrat intravenos doza de inducție guselkumab 200 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 4 săptămâni a dozei de guselkumab 200 mg și de 1,4% (0,6% din injecții) dintre pacienții din grupul la care s-a administrat intravenos doza de inducție guselkumab 200 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 8 săptămâni a dozei de guselkumab 100 mg. În general, reacțiile la locul de injectare au fost ușoare; niciuna nu a fost gravă.

Într-un studiu clinic de Fază III pentru boală Crohn, până în săptămâna 48, procentul de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul de injectare a fost de 7% (1,3% din injecții) în grupul la care s-a administrat subcutanat doza de inducție guselkumab 400 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 4 săptămâni a dozei de guselkumab 200 mg și de 4,3% (0,7% din injecții) din pacienții la care s-a administrat subcutanat doza de inducție guselkumab 400 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 8 săptămâni a dozei de guselkumab 100 mg. Majoritatea reacțiilor la locul injectării au fost ușoare; niciuna nu a fost gravă.

Imunogenitate

Imunogenicitatea guselkumab a fost evaluată cu ajutorul unui imunotest sensibil și tolerant la medicament.

În analizele cumulate de Fază II și III la pacienții cu psoriazis și artrită psoriazică, 5% (n=145) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament în decurs de până la 52 de săptămâni de tratament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 8% (n=12) aveau anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 0,4% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. În analizele agregate ale studiilor de Fază III efectuate la pacienții cu psoriazis, aproximativ 15% dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament în până la 264 săptămâni de tratament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 5% au dezvoltat anticorpi neutralizanți, ceea ce reprezintă un procent de 0,76% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. Anticorpilor anti-medicament nu au fost asociați cu o eficacitate mai scăzută sau cu dezvoltarea de reacții la locul injectării.

În analizele cumulate de Fază II și III la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare intravenoasă urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 12% (n=58) dintre pacienții tratați cu guselkumab timp de până la 56 de săptămâni au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 16% (n=9) au avut anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 2% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. Într-o analiză de Fază III până în săptămâna 24 la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare subcutanată, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 9% (n=24) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, 13% (n=3) aveau anticorpi clasificați ca anticorpi neutralizanți, ceea ce echivalează cu 1% dintre pacienții tratați cu guselkumab. Anticorpilor anti-medicament nu au fost asociați cu o eficacitate mai scăzută sau cu dezvoltarea de reacții la locul injectării.

În analizele cumulate de Fază II și Fază III până în Săptămâna 48, la pacienții cu boală Crohn cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare intravenoasă urmat de schema de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 5% (n=30) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 7% (n=2) au prezentat anticorpi care au fost clasificați anticorpi neutralizanți, ceea ce echivalează cu 0,3% din pacienții tratați cu guselkumab. Într-o analiză de Fază III până la Săptămâna 48, la pacienții cu boala Crohn cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare subcutanată urmat de schema de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 9% (n=24) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre acești pacienți, 13% (n=3) au prezentat anticorpi care au fost clasificați anticorpi neutralizanți, ceea ce echivalează cu 1% dintre pacienții tratați cu guselkumab. Anticorpilor anti-medicament nu s-au asociat cu scăderea eficacității sau cu apariția de reacții la locul de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studii clinice fără toxicitate care să determine limitarea dozei, au fost administrate intravenos doze de guselkumab de până la 1200 mg, și subcutanat doze de până la 400 mg, în cadrul unei singure vizite de administrare a dozei. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse și trebuie administrat imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC16.

Mecanism de acțiune

Guselkumab este un anticorp monoclonal uman (mAb) IgG1 λ , care se leagă selectiv de proteina interleukină 23 (IL-23), cu grad înalt de specificitate și afinitate prin intermediul domeniului de legare a antigenului. IL-23 este o citokină implicată în procesele inflamatorii și răspunsurile imune. Prin blocarea legării IL-23 de receptorul său, guselkumab inhibă semnalizarea celulară mediată de IL-23 și eliberarea de citokine proinflamatorii.

La pacienții cu psoriazis în plăci, concentrațiile de IL-23 la nivel cutanat sunt mari. La pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, concentrațiile de IL-23 sunt crescute la nivelul țesutului colonic. La modelele *in vitro*, s-a constatat că guselkumab inhibă bioactivitatea IL-23 prin blocarea interacțiunii acestuia cu receptorul IL-23 exprimat pe suprafața celulei, întrerupând semnalizarea mediată de IL-23, activarea și cascadele de citokine. Guselkumab produce efecte clinice în psoriazisul în plăci, artrita psoriazică, colita ulcerativă și boala Crohn prin blocarea căii citokinei IL-23.

Celulele mieloide care exprimă receptorul 1 Fc-gamma (CD64) s-au dovedit a fi o sursă principală de IL-23 la nivelul țesuturilor inflamate în psoriazis, colita ulcerativă și boala Crohn. Guselkumab a demonstrat blocarea IL-23 și legarea de CD64, *in vitro*. Aceste rezultate indică faptul că guselkumab este capabil să neutralizeze IL-23 la nivelul sursei celulare a proceselor inflamatorii.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu de Fază I, tratamentul cu guselkumab a determinat exprimarea redusă a genelor din calea IL-23/Th17 și a profilurilor de exprimare a genelor asociate cu psoriazisul, așa cum arată analizele ARNm obținut din biopsiile efectuate pe probele cutanate cu leziuni ale pacienților cu psoriazis în plăci în Săptămâna 12, comparativ cu momentul inițial. În același studiu de Fază I, tratamentul cu guselkumab a dus la îmbunătățirea parametrilor histologici ai psoriazisului în Săptămâna 12, inclusiv la reduceri ale grosimii epidermului și ale densității celulelor T. De asemenea, au fost observate concentrații plasmatice reduse de IL-17A, IL-17F și IL-22, comparativ cu placebo, la pacienții tratați cu guselkumab în studiile de Fază II și III la pacienții cu psoriazis în plăci. Aceste rezultate corespund beneficiului clinic observat în tratamentul cu guselkumab în psoriazisul în plăci.

La pacienții cu artrită psoriazică din studiile de Fază III, nivelurile serice ale proteinei C-reactivă de fază acută, amiloidului seric A și IL-6 și a citokinelor efectoare Th17 IL-17A, IL-17F și IL-22 erau crescute la momentul inițial. Guselkumab a scăzut nivelul acestor proteine în decurs de 4 săptămâni de la începerea tratamentului. Guselkumab a continuat să reducă nivelurile acestor proteine până în săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial și cu placebo.

La pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, tratamentul cu guselkumab a dus la scăderea markerilor inflamației, inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale până în săptămâna 12 din cadrul inducției, care s-au menținut pe parcursul unui an de tratament de întreținere. Concentrațiile serice ale proteinelor IL-17A, IL-22 și IFN γ au scăzut încă din săptămâna 4 și au continuat să scadă până în săptămâna 12 din cadrul inducției. Guselkumab a redus, de asemenea, concentrațiile de ARN corespunzător IL-17A, IL-22 și IFN γ , obținut din biopsiile efectuate la nivelul mucoasei colonice în săptămâna 12.

Eficacitate și siguranță clinică

Colită ulcerativă

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul a trei studii multicentrice de Fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (studiul cu tratament de inducție cu administrare intravenoasă QUASAR, studiul cu tratament de întreținere QUASAR și studiul cu tratament de inducție cu administrare subcutanată ASTRO) la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au avut intoleranță la tratamentul cu corticosteroizi, imunomodulatoare convenționale (AZA, 6-MP), terapie biologică (blocați TNF, vedolizumab), un inhibitor al kinazei Janus (JAK) și/sau modulatori ai receptorilor sfingozin-1-fosfat (S1PRM), aplicabili numai pentru ASTRO. În plus, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul unui studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție, de Fază IIB, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR), care a înrolat o populație de pacienți cu colită ulcerativă similară celei din studiul de inducție de Fază III.

Activitatea bolii a fost evaluată prin intermediul scorului Mayo modificat (mMS), un scor Mayo cu 3 componente (0-9) care constă în suma următoarelor subscoruri (de la 0 la 3 pentru fiecare subscor): frecvența scaunelor (FS), sângerarea rectală (SR) și rezultatele endoscopiei revizuite la nivel central (ES). Colita ulcerativă activă, formele moderate până la severe, a fost definită ca având scor mMS între 5 și 9, subscor SR ≥ 1 și un subscor ES de 2 (caracterizat de eritem marcat, dispariția desenului vascular, friabilitate și/sau eroziuni) sau un subscor ES de 3 (caracterizat de hemoragii spontane și ulcerații).

Studiu cu tratament de inducție: QUASAR IS

În studiul cu tratament de inducție QUASAR IS, pacienții au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi fie tratament cu guselkumab 200 mg, fie placebo, cu administrare prin perfuzie intravenoasă în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8. Au fost evaluați, în total, 701 pacienți. La momentul inițial, mediana scorului mMS a fost de 7, cu 35,5% dintre pacienți având un scor mMS inițial de 5-6 și 64,5% având un scor mMS inițial de 7-9, iar 67,9% dintre pacienți având un subscor ES inițial de 3. Vârsta mediană a fost de 39 de ani (variind de la 18 la 79 de ani); 43,1% au fost femei; iar 72,5% dintre pacienți s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,4% ca fiind asiatici și 1% ca fiind de culoare.

Pacienților înrolați li s-a permis să utilizeze doze stabile de aminosalicilați cu administrare orală, MTX, 6-MP, AZA și/sau corticosteroizi cu administrare orală. La momentul inițial, 72,5% dintre pacienți primeau aminosalicilați, 20,8% dintre pacienți primeau imunomodulatoare (MTX, 6-MP sau AZA), iar 43,1% dintre pacienți primeau corticosteroizi. Nu a fost permisă administrarea concomitentă de terapii biologice sau inhibitori JAK.

În total, un procent de 49,1% dintre pacienți prezentaseră eșec la cel puțin un tratament biologic și/sau tratament cu inhibitor JAK anterior. Dintre acești pacienți, 87,5%, 54,1% și 18% prezentaseră anterior eșec la tratamentul cu blocant TNF, cu vedolizumab sau, respectiv, cu un inhibitor JAK, iar 47,4% prezentaseră eșec la tratamentul cu 2 sau mai multe dintre aceste opțiuni terapeutice. În total, un procent de 48,4% dintre pacienți nu primiseră anterior tratament biologic și inhibitor JAK, iar 2,6% primiseră anterior tratament biologic sau tratament cu inhibitor JAK, la care nu prezentaseră eșec.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, definită conform scorului mMS în Săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare în Săptămâna 12 au inclus remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic, vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ (Tabelul 3).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au prezentat remisiune clinică în Săptămâna 12 în grupul cu tratament cu guselkumab comparativ cu grupul cu placebo.

Tabelul 3: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în Săptămâna 12 în studiul QUASAR IS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 200 mg, tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %	Diferența de tratament (95% ÎI)
Remisiune clinică^b			
Populație totală	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Remisiune simptomatică^f			
Populație totală	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Vindecare endoscopică^g			
Populație totală	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Răspuns clinic^h			
Populație totală	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Vindecare histologică și endoscopică a mucoaseiⁱ			
Populație totală	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Răspuns privind fatigabilitatea^j			
Populație totală	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)

Remisiune IBDQ^k			
Populație totală	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

^a Guselkumab 200 mg administrat intravenos ca tratament de inducție în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8.

^b Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1, fără friabilitate.

^c $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel (ajustată în funcție de factorii de stratificare: statusul eșecului la tratamentul biologic și/sau cu inhibitor JAK și utilizarea concomitentă a corticosteroizilor la momentul inițial).

^d Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo și 11 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament cu un medicament biologic sau inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

^e Include răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) și/sau tratament cu un inhibitor al kinazei Janus (JAK) pentru colită ulcerativă.

^f Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0.

^g Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.

^h Scăderea scorului Mayo modificat față de valoarea inițială la inducție cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, cu o scădere ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

ⁱ O asociere de vindecare histologică [infiltrare cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes] și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.

^j Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare ≥ 7 puncte față de valoarea inițială, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

^k Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).

Studiul QUASAR IS și studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR au înrolat, de asemenea, 48 de pacienți cu un scor mMS inițial de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 . La pacienții cu scor mMS inițial de 4, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în Săptămâna 12, a fost în concordanță cu cea din populația totală cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe.

Subscorurile de sângerare rectală și de frecvență a scaunelor

Scăderi ale subscorurilor de sângerare rectală și de frecvență a scaunelor au fost observate încă din Săptămâna 2 la pacienții tratați cu guselkumab și au continuat să scadă până în Săptămâna 12.

Studiu cu tratament de întreținere: QUASAR MS

Studiul QUASAR MS a evaluat 568 de pacienți care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab, fie în studiul QUASAR IS, fie în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. În cadrul studiului QUASAR MS, acești pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament de întreținere cu administrare subcutanată, fie guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni, fie guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, fie placebo, timp de 44 săptămâni.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, conform scorului mMS în Săptămâna 44. Criteriile finale de evaluare secundare în Săptămâna 44 au inclus, fără a se limita la acestea, remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, remisiunea clinică fără corticosteroizi, vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ (Tabelul 4).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au fost în remisiune clinică în Săptămâna 44 în ambele grupuri care au primit tratament cu guselkumab comparativ cu placebo.

Tabelul 4: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în Săptămâna 44 în studiul QUASAR MS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament (95% ÎI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisiune clinică ^c					
Populație totală ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Remisiune simptomatică ^h					
Populație totală ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisiune clinică fără corticosteroizi ⁱ					
Populație totală ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Vindecare endoscopică ^j					
Populație totală ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei ^k					
Populație totală ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e

Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Răspuns clinic^l					
Populație totală ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Menținerea remisiunii clinice în Săptămâna 44 la pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după inducție					
Populație totală ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizare endoscopicăⁿ					
Populație totală ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Răspuns privind fatigabilitatea^o					
Populație totală ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15 (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisiune IBDQ^p					
Populație totală ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e

Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Guselkumab 100 mg ca injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.
- ^b Guselkumab 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 4 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.
- ^c Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^d Pacienții care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎÎ) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării.
- ^f Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo, 6 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 6 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocanți TNF, vedolizumab) și/sau cu un inhibitor de kinază Janus [JAK] pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducției și un subscor de sângerare rectală de 0.
- ⁱ Să nu necesite tratament cu corticosteroizi timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de Săptămâna 44 și să îndeplinească, de asemenea, criteriile pentru remisiune clinică în Săptămâna 44.
- ^j Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^k O asociere de vindecare histologică [infiltrație cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes] și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.
- ^l Scădere față de valoarea inițială la inducției a scorului Mayo modificat cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, fie cu o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
- ^m $p < 0,01$, diferența de tratament ajustată (95% ÎÎ) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării
- ⁿ Un subscor endoscopic de 0.
- ^o Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare ≥ 7 puncte față de valoarea inițială la inducție, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.
- ^p Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).
- ^q Pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.
- ^r Un număr suplimentar de 3 pacienți din grupul placebo, 3 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 3 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

În studiile QUASAR IS și QUASAR MS, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate în mod constant, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală și tratament biologic sau cu un inhibitor JAK anterior.

În studiul QUASAR MS, pacienții cu povară inflamatorie ridicată după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție au obținut beneficii suplimentare în urma administrării de guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu doza de 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni. Au fost observate diferențe numerice semnificative din punct de vedere clinic, de $> 15\%$, între cele două grupuri de doze de guselkumab în rândul pacienților cu o valoare a CRP > 3 mg/l după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție pentru următoarele criterii finale de evaluare în Săptămâna 44: remisiune clinică (48% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni), menținerea remisiunii clinice (88% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 50% 100 mg la interval de 8 săptămâni), remisiunea clinică fără corticosteroizi (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni), vindecare endoscopică

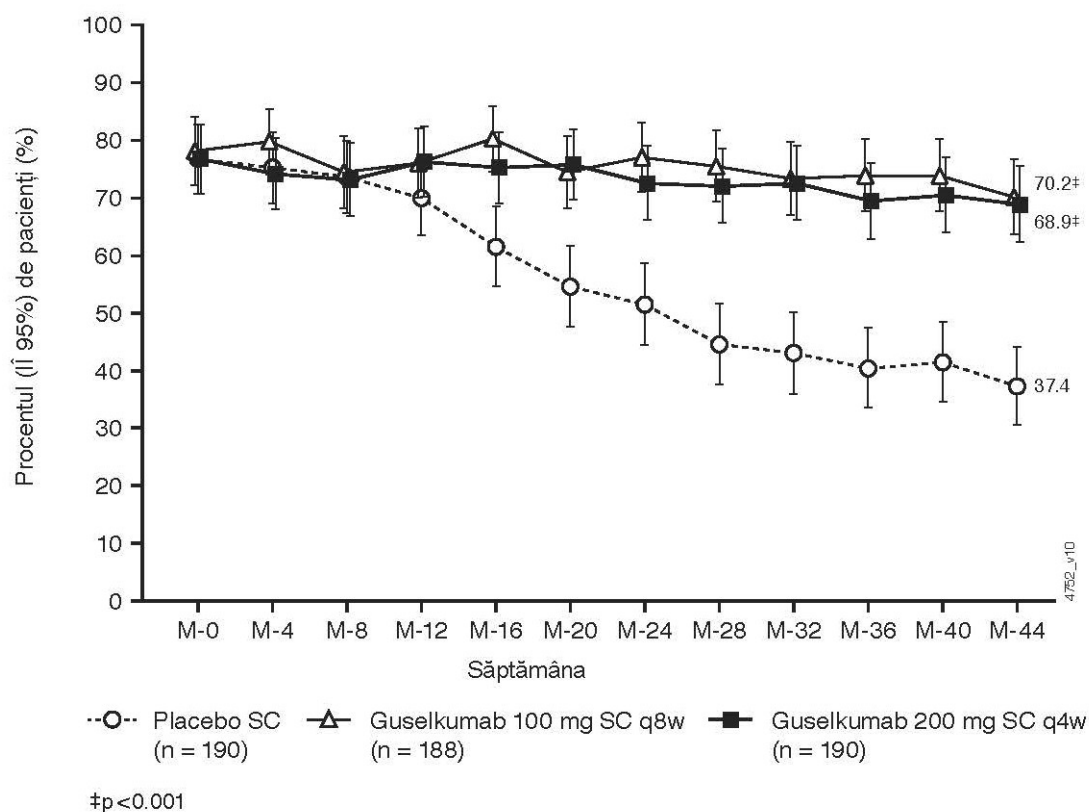
(52% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 35% 100 mg la interval de 8 săptămâni) și vindecare histologică și endoscopică a mucoasei (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 29% 100 mg la interval de 8 săptămâni).

QUASAR MS a înrolat 31 de pacienți cu un scor mMS inițial la inducție de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 , care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în studiul QUASAR IS sau în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. La acești pacienți, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în Săptămâna 44, a fost în concordanță cu cea din cadrul populației totale.

Remisiunea simptomatică în timp

În studiul QUASAR MS, remisiunea simptomatică definită ca subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0, s-a menținut până în Săptămâna 44 în ambele grupuri de tratament cu guselkumab, în timp ce s-a observat o scădere în grupul placebo (Figura 1).

Figura 1: Procentul de pacienți cu remisiune simptomatică până în Săptămâna 44 în studiul QUASAR MS



Respondenții în Săptămâna 24 la tratamentul extins cu guselkumab

Pacienții tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în Săptămâna 12, au primit guselkumab 200 mg subcutanat în Săptămânile 12, 16 și 20. În studiul QUASAR IS, 66/120 (55%) pacienți tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în Săptămâna 12 au obținut răspuns clinic în Săptămâna 24. Respondenții la tratamentul cu guselkumab în Săptămâna 24 au intrat în studiul QUASAR MS și au primit guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni. În Săptămâna 44 din studiul QUASAR MS, 83/123 (67%) dintre acești pacienți au menținut răspunsul clinic și 37/123 (30%) au obținut remisiune clinică.

Recuperarea eficacității după pierderea răspunsului la guselkumab

Nouăsprezece pacienți care au primit guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și care au prezentat o primă pierdere a răspunsului (10%) între Săptămânile 8 și 32 din studiul QUASAR MS au primit o schemă de tratament cu guselkumab în regim orb, și anume guselkumab cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni, iar 11 dintre acești pacienți (58%) au obținut răspuns simptomatic și 5 pacienți (26%) au obținut remisiune simptomatică după 12 săptămâni.

Evaluare histologică și endoscopică

Remisiunea histologică a fost definită ca fiind un scor histologic Geboes ≤ 2 B.0 (absența neutrofilelor de la nivelul mucoasei [atât laminei propria, cât și epitelului], fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație, în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes). În studiul QUASAR IS, remisiunea histologică în Săptămâna 12 a fost obținută de 40% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 19% dintre pacienții din grupul placebo. În studiul QUASAR MS, remisiunea histologică în Săptămâna 44 a fost obținută de 59% și 61% dintre pacienții tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni și de 27% dintre pacienții din grupul placebo.

Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca fiind un subscor ES de 0. În studiul QUASAR IS, normalizarea endoscopică în Săptămâna 12 a fost obținută de 15% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 5% dintre pacienții din grupul placebo.

Rezultate compozite histologice-endoscopice la nivelul mucoasei

O asociere de remisiune simptomatică, normalizare endoscopică, remisiune histologică și o valoare a calprotectinei fecale ≤ 250 mg/kg în Săptămâna 44 s-a obținut în cazul unui procent mai mare de pacienți tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni sau 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu placebo (22% și 28% vs., respectiv, 9%).

Calitatea vieții legate de starea de sănătate

În Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, pacienții care au primit guselkumab au prezentat îmbunătățiri mai mari și semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, comparativ cu placebo, în ceea ce privește calitatea vieții în bolile inflamatorii intestinale (BII), evaluată prin scorul total IBDQ și toate subscorurile domeniilor IBDQ (simptome intestinale, inclusiv durere abdominală și urgență intestinală, funcționare sistemică, funcționare emoțională și funcționare socială). Aceste ameliorări s-au menținut la pacienții tratați cu guselkumab în studiul QUASAR MS până în Săptămâna 44.

Spitalizări legate de colita ulcerativă

Până în Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, procente mai mici de pacienți din grupul guselkumab comparativ cu grupul placebo au avut spitalizări legate de colita ulcerativă (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO

În studiul ASTRO, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 pentru a utiliza tratament de inducție cu doza de 400 mg de guselkumab administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratamentul de întreținere cu doza de 100 mg guselkumab administrată subcutanat la interval de 8 săptămâni; sau un tratament de inducție cu doza de 400 mg guselkumab administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratamentul de întreținere cu doza de 200 mg guselkumab administrată subcutanat la interval de 4 săptămâni; sau placebo.

Au fost evaluați în total 418 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 40 de ani (cu un interval între 18 și 80 de ani); 38,8% erau femei; 64,6% s-au identificat ca fiind de rasă albă, 28,9% ca fiind de rasă asiatică și 3,1% ca fiind de rasă neagră.

Pacienții înrolați au avut permisiunea să utilizeze oral doze stabile de aminosalicilați, imunomodulatoare (AZA, 6-MP, MTX) și/sau corticosteroizi cu administrare orală (până la 20 mg/zi prednison sau echivalent). La momentul inițial, 77,3% dintre pacienți utilizau aminosalicilați, 20,1% dintre pacienți utilizau imunomodulatoare și 32,8% dintre pacienți utilizau corticosteroizi. Terapiile

biologice concomitente, cu inhibitori JAK sau S1PRM nu au fost permise. Un total de 40,2% dintre pacienți au prezentat eșec anterior la tratamentul cu cel puțin o terapie biologică, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM, 58,1% nu au mai utilizat niciodată terapie biologică, cu inhibitor JAK și S1PRM, iar 1,7% au utilizat anterior, dar nu au prezentat eșec la tratamentul cu terapie biologică, cu inhibitor JAK sau cu S1PRM.

În studiul ASTRO, criteriul final principal de evaluare a fost remisiunea clinică la săptămâna 12, astfel cum a fost definită de mMS. Criteriile finale secundare de evaluare la săptămâna 12 au inclus remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic și vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei (vezi Tabelul 5). Criteriile finale secundare de evaluare la săptămâna 24 au inclus remisiunea clinică și vindecarea endoscopică (vezi Tabelul 6).

Tabelul 5: Proportia pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400 mg, tratament de inducție cu administrare subcutanată ^a %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (ÎI 95%) ^b
Remisiune clinică^c			
Populație totală	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisiune simptomatică^d			
Populație totală	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Vindecare endoscopică^h			
Populație totală	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Răspuns clinicⁱ			
Populație totală	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei^j			
Populație totală	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg, tratament de inducție administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8

- ^b Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-au bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).
- ^c Un subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea de la momentul inițial, un subscor pentru sângerarea rectală de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate
- ^d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție, precum și un subscor al sângerării rectale de 0.
- ^e $p < 0.001$
- ^f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo și 3 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocanți TNF, vedolizumab), cu inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate
- ⁱ Scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo modificat cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, fie cu o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
- ^j Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate și un scor Geboes ≤ 3.1 (indicând infiltrarea cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație)

Tabelul 6: Proporția pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 24 în cadrul studiului ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400 mg tratament de inducție administrat s.c. → 100 mg la interval de 8 săptămâni Injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 400 mg tratament de inducție administrat s.c. → 200 mg la interval de 4 săptămâni Injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (Î 95%) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisiune clinică ^d					
Populație totală	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Vindecare endoscopică ^h					
Populație totală	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

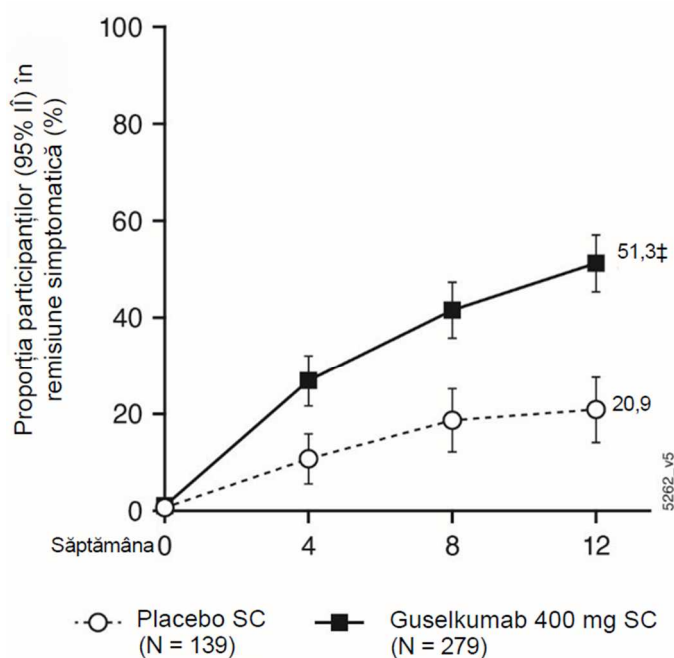
^a Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 100 mg administrat subcutanat la fiecare 8 săptămâni

- ^b Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 200 mg administrat subcutanat la fiecare 4 săptămâni
- ^c Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-a bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).
- ^d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor al sângerării rectale de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^e $p < 0.001$
- ^f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo, 1 pacient din grupul guselkumab 100 mg și 2 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab), cu un inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

Remisiune simptomatică în timp

În studiul ASTRO, remisiunea simptomatică, definită ca subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială și subscor pentru sângerarea rectală de 0, observată până în săptămâna 12, a fost obținută de o proporție mai mare de pacienți din grupurile tratate cu guselkumab în comparație cu grupul cu administrare de placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporția pacienților aflați în remisiune simptomatică până în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO



† $p < 0,001$

Subscoruri pentru sângerarea rectală și frecvența scaunelor

La pacienții tratați cu guselkumab, s-a observat o scădere a subscorurilor pentru sângerarea rectală și frecvența scaunelor încă din săptămâna 2, comparativ cu placebo.

Evaluarea histologică și endoscopică

Remisiunea histologică la săptămâna 12 a fost obținută la 44% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu 400 mg guselkumab administrat subcutanat, comparativ cu 20% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Normalizarea endoscopică la săptămâna 24 a fost atinsă la 21% și respectiv 26% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu guselkumab 400 mg, administrat subcutanat, urmat de tratament cu guselkumab 100 mg, administrat prin injecție subcutanată la săptămâna 16 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, sau tratament cu guselkumab 200 mg administrat prin injecție subcutanată în

săptămâna 12 și, ulterior, la interval de 4 săptămâni, comparativ cu 4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Dureri abdominale și urgență intestinală

O proporție mai mare de pacienți cu tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat, comparativ cu placebo, nu au prezentat dureri abdominale (56% comparativ cu 31%) și nici urgență intestinală (49% comparativ cu 24%) în săptămâna 12.

Calitatea vieții legată de sănătate

Calitatea vieții legată de sănătate specifică bolii a fost evaluată cu ajutorul IBDQ. O proporție mai mare de pacienți din grupul de tratament combinat de guselkumab 400 mg s.c. (61%) a obținut remisiune IBDQ în săptămâna 12, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (34%).

Boala Crohn

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în trei studii clinice de Fază III la pacienți adulți cu forme moderate până la severe ale bolii Crohn active, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță la tratamentul cu corticosteroizi cu administrare orală, imunomodulatoare convenționale (AZA, 6-MP, MTX) și/sau terapie biologică (blocant TNF sau vedolizumab): două studii cu grupuri paralele (GALAXI 2 și GALAXI 3), cu protocol identic, multicentrice, cu durata de 48 de săptămâni, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo și cu comparator activ (ustekinumab), și un studiu cu grup paralel (GRAVITI), multicentric, cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Toate cele trei studii au avut un protocol de tip „treat-through”: pacienții randomizați pentru tratament cu guselkumab (sau ustekinumab în cazul studiilor GALAXI 2 și GALAXI 3) au menținut această repartizare la tratament pe întreaga durată a studiului.

GALAXI 2 și GALAXI 3

În studiile de Fază III GALAXI 2 și GALAXI 3, formele moderate până la severe ale bolii Crohn active au fost definite printr-un scor al indicelui de activitate a bolii Crohn [CDAI] ≥ 220 și ≤ 450 și un scor endoscopic simplu pentru BC (SES-CD) ≥ 6 (sau ≥ 4 pentru pacienții cu boală ileală izolată). Criteriile suplimentare pentru GALAXI 2/3 au inclus o medie a frecvenței zilnice a scaunelor (FS) > 3 sau o medie a scorului zilnic al durerii abdominale (DA) > 1 .

În studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:2:2:1 pentru tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni; sau tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni; sau tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu ustekinumab în doză de aproximativ 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni; sau placebo. La non-răspondenții din grupul cu administrare de placebo s-a instituit tratament cu ustekinumab începând cu Săptămâna 12.

Un total de 1021 de pacienți au fost evaluați în cadrul studiilor GALAXI 2 (n=508) și GALAXI 3 (n=513). Vârsta mediană a fost de 34 de ani (interval cuprins între 18 și 83 de ani), 57,6% au fost de sex masculin; 74,3% s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,3% de mongoloizi și 1,5% aparținând rasei negre.

În studiul GALAXI 2, 52,8% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior (50,6% au prezentat intoleranță sau eșec la cel puțin un tratament anti-TNF α anterior, 7,5% au prezentat intoleranță sau eșec la tratamentul anterior cu vedolizumab), 41,9% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 5,3% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 37,4% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 29,9% dintre pacienți erau tratați cu imunomodulatoare convenționale.

În GALAXI 3, 51,9% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior (50,3% au prezentat intoleranță sau eșec la cel puțin un tratament anti-TNF α anterior, 9,6% au prezentat intoleranță sau eșec la tratamentul anterior cu vedolizumab), 41,5% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 6,6% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 36,1% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 30,2% dintre pacienți erau tratați cu imunomodulatoare convenționale.

Rezultatele criteriilor finale de evaluare co-principale și a celor secundare majore, în comparație cu placebo, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, sunt prezentate în Tabelul 7 (Săptămâna 12) și Tabelul 8 (Săptămâna 48). Rezultatele criteriilor finale de evaluare secundare majore în Săptămâna 48, în comparație cu tratamentul cu ustekinumab, sunt prezentate în Tabelul 9 și Tabelul 10.

Tabelul 7: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității și criteriile finale secundare majore de evaluarea a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu placebo în Săptămâna 12, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %	Placebo %	Guselkumab tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %
Criterii finale de evaluare co-principale				
Remisiune clinică^b în Săptămâna 12				
Populație totală	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Răspuns endoscopic^e în Săptămâna 12				
Populație totală	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Criterii finale de evaluare secundare majore				
Remisiune PRO-2^f în Săptămâna 12				
Populație totală	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Răspuns privind fatigabilitatea^g în Săptămâna 12				
Populație totală	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisiune endoscopică^h în Săptămâna 12				
Populație totală	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8 - Două grupuri de tratament cu guselkumab au fost combinate pentru această coloană, deoarece pacienții au urmat aceeași schemă de tratament de inducție cu administrare intravenoasă înainte de Săptămâna 12.
- ^b Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI <150.
- ^c Un număr suplimentar de 9 pacienți din grupul cu administrare de placebo și 38 de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg cu administrare intravenoasă nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.
- ^d Include răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.
- ^e Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisiunea PRO-2 este definită printr-un scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.
- ^g Răspunsul privind fatigabilitatea este definit ca o îmbunătățire cu ≥ 7 puncte a scorului PROMIS Fatigue Short Form 7a.
- ^h Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabelul 8: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu placebo în Săptămâna 48 în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^b
Remisiune clinică fără corticosteroizi^c în Săptămâna 48^f						
Populație totală	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Răspuns endoscopic^d în Săptămâna 48^f						
Populație totală	7% (N=76)	38 % ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^c Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi este definită printr-un scor CDAI <150 în Săptămâna 48 și fără tratament cu corticosteroizi în Săptămâna 48.
- ^d Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Participanții care au îndeplinit criteriile de răspuns inadecvat în Săptămâna 12 au fost considerați non-respondenți în Săptămâna 48, indiferent de brațul de tratament.

Tabelul 9: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu tratamentul cu ustekinumab în Săptămâna 48, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg→ injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^c	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg→ injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^c
Remisiune clinică în Săptămâna 48 și răspuns endoscopic^d în săptămâna 48						
Populație totală	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Răspuns endoscopic^e în Săptămâna 48^f						
Populație totală	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Remisiune endoscopică^f în Săptămâna 48						
Populație totală	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Remisiune clinică^g în Săptămâna 48						
Populație totală	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisiune clinică fără corticosteroizi^h în Săptămâna 48ⁱ						
Populație totală	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Remisiune clinică durabilăⁱ în Săptămâna 48						
Populație totală	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisiune PRO-2^j în Săptămâna 48						
Populație totală	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de ustekinumab 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament cu administrare subcutanată de ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.

^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.

^c Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.

^d O asociere între remisiune clinică și răspuns endoscopic, așa cum sunt definite mai jos.

^e Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .

^f Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .

^g Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150 .

^h Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi este definită printr-un scor CDAI < 150 în Săptămâna 48 și fără tratament cu corticosteroizi în Săptămâna 48.

ⁱ Remisiunea clinică durabilă este definită printr-un scor CDAI < 150 pentru $\geq 80\%$ din numărul total de vizite efectuate între Săptămâna 12 și Săptămâna 48 (cel puțin 8 din 10 vizite), care trebuie să includă Săptămâna 48.

^j Remisiunea PRO-2 este definită printr-un scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.

^k $p < 0,05$

^l Răspunsurile în Săptămâna 48 au fost evaluate indiferent de răspunsul clinic din Săptămâna 12

Tabelul 10: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu tratamentul cu ustekinumab în Săptămâna 48, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3 cumulate

	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg→ injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă→ injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă→ injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni^c
Remisiune clinică în Săptămâna 48 și răspuns endoscopic^d în Săptămâna 48			
Populație totală	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Răspuns endoscopic^g în Săptămâna 48			
Populație totală	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisiune endoscopică^h în Săptămâna 48			
Populație totală	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisiune clinicăⁱ în Săptămâna 48			
Populație totală	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de ustekinumab 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament cu administrare subcutanată de ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
 - ^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
 - ^c Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
 - ^d O asociere între remisiune clinică și răspuns endoscopic, așa cum sunt definite mai jos.
 - ^e Un număr suplimentar de 14 pacienți din grupul de tratament cu ustekinumab, 21 de pacienți din grupul cu guselkumab 200 mg cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni, și 17 pacienți din grupul cu guselkumab 100 mg cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni, nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.
 - ^f Include răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.
 - ^g Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
 - ^h Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150 .

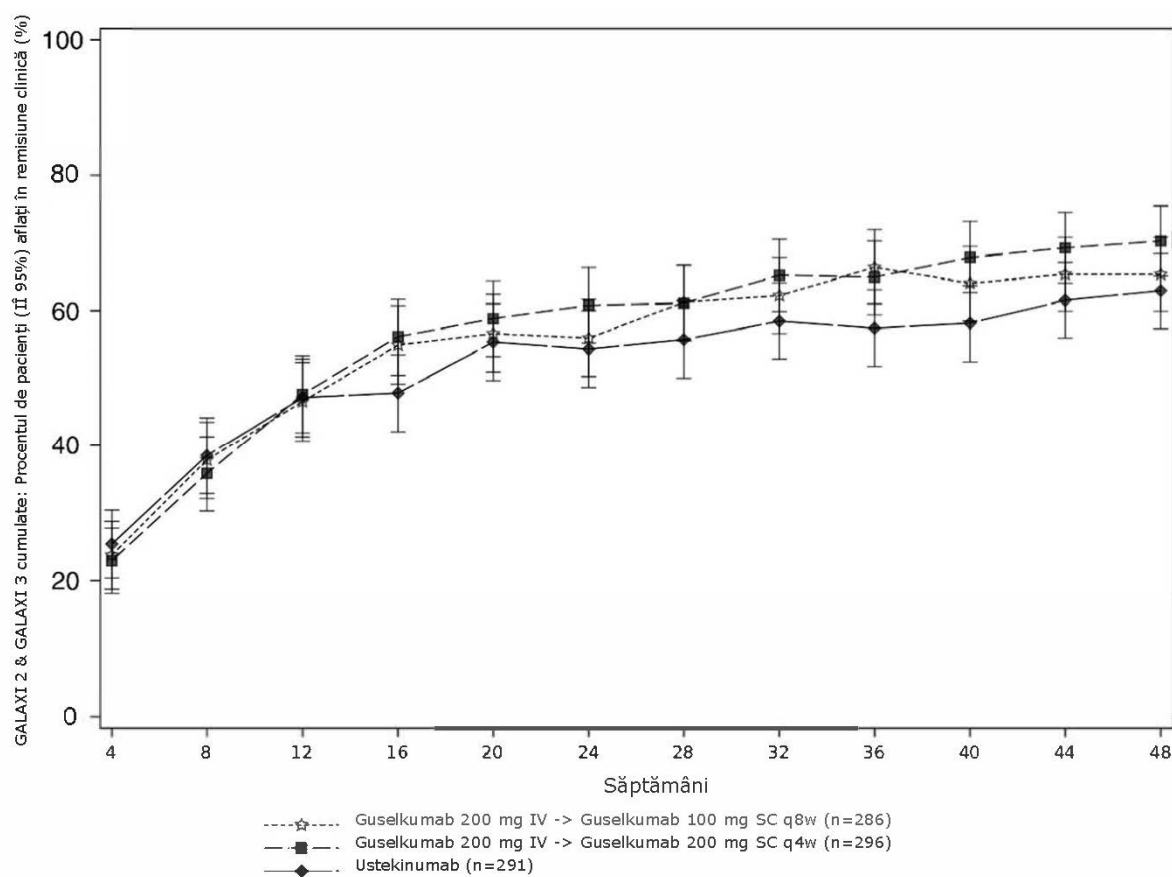
În studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate în mod constant indiferent de vârstă, sex, rasă și greutate corporală.

În analiza cumulată a subpopulațiilor din studiile de Fază III GALAXI, pacienții cu încărcătură inflamatorie crescută după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție au obținut beneficii suplimentare în urma administrării subcutanate de guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, comparativ schemele de tratament cu doză de întreținere de 100 mg cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni. S-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere clinic între cele două grupuri în funcție de doză de guselkumab, în rândul pacienților cu o valoare a CRP > 5 mg/l după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție, pentru criteriile finale de evaluare a remisiunii clinice în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 54,1% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 71,0%); răspuns endoscopic în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 36,5% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 50,5%); și remisiune PRO-2 în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 51,8% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 61,7%).

Remisiunea clinică în timp

Scorurile CDAI au fost înregistrate la fiecare vizită a pacientului. Procentul de pacienți aflați în remisiune clinică până în Săptămâna 48 este prezentat în Figura 3.

Figura 3: Procentul de pacienți aflați în remisiune clinică până în Săptămâna 48 în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3 cumulate



Calitatea vieții legate starea de sănătate

Au fost observate îmbunătățiri mai importante în Săptămâna 12 față de momentul inițial în grupurile de tratament cu guselkumab, comparativ cu placebo, în ceea ce privește calitatea vieții specifică bolii inflamatorii intestinale (BII), evaluată prin scorul total IBDQ. Îmbunătățirile s-au menținut până în Săptămâna 48 în ambele studii.

GRAVITI

În studiul de Fază III GRAVITI, formele moderate până la severe ale bolii Crohn active au fost definite printr-un scor CDAI ≥ 220 și ≤ 450 și un scor specific BC (SES-CD) ≥ 6 (sau ≥ 4 pentru pacienții cu boală ileală izolată) și o medie a scorului zilnic FS ≥ 4 sau o medie a scorului zilnic DA ≥ 2 .

În studiul GRAVITI, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 pentru tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu doza de guselkumab 200 mg, administrată subcutanat la interval de 4 săptămâni sau administrare de placebo. Toți pacienții din grupul cu administrare de placebo care au îndeplinit criteriile de salvare au urmat tratament de inducție cu administrare subcutanată cu doza de guselkumab 400 mg în Săptămânile 16, 20 și 24, urmat de tratament cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni.

Au fost evaluați, în total, 347 de pacienți. Vârsta mediană a pacienților a fost de 36 de ani (interval cuprins între 18 și 83 de ani), 58,5% au fost de sex masculin, 66% s-au identificat ca fiind de rasă caucazieni, 21,9% mongoloizi și 2,6% aparținând rasei negre.

În studiul GRAVITI, 46,4% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior, 46,4% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 7,2% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 29,7% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 28,5% dintre pacienți utilizau tratament cu imunomodulatoare convenționale.

Rezultatele criteriilor finale de evaluare co-principale și ale criteriilor secundare majore de eficacitate comparativ cu placebo în Săptămâna 12 sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității și criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu placebo în Săptămâna 12, în studiul GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg injecție subcutanată ^a
Criterii finale co-principale de evaluare a eficacității		
Remisiune clinică^b în Săptămâna 12		
Populație totală	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Răspuns endoscopic^f în Săptămâna 12		
Populație totală	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Criterii finale secundare majore de evaluare a eficacității		
Răspuns clinic^g în Săptămâna 12		
Populație totală	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisiune PRO-2^h în Săptămâna 12		
Populație totală	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg, cu administrare subcutanată, în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8

^b Remisiune clinică: scor CDAI <150

^c p < 0,001

^d Un număr suplimentar de 8 pacienți din grupul cu administrare de placebo și 17 pacienți din grupul de tratament cu guselkumab 400 mg, cu administrare subcutanată, nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.

^e Include răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.

^f Răspuns endoscopic: îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD.

^g Răspuns clinic: reducere cu ≥ 100 de puncte față de valoarea inițială a scorului CDAI sau scor CDAI <150.

^h Remisiunea PRO-2: scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.

Remisiunea clinică în Săptămâna 24 a fost obținută de un procent semnificativ mai mare de pacienți cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni sau 200 mg, la interval de 4 săptămâni, comparativ cu placebo (60,9% și 58,3% comparativ cu, respectiv, 21,4%, ambele valori p < 0,001). Remisiunea clinică în Săptămâna 48 a fost obținută de 60% și 66,1% dintre pacienții cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau, respectiv, doza de 200 mg, administrată subcutanat, la interval de 4 săptămâni (ambele valori p < 0,001 comparativ cu placebo).

Răspunsul endoscopic în Săptămâna 48 a fost obținut de 44,3% și 51,3% dintre pacienții cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu doza de

guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau, respectiv, doza de 200 mg, administrată subcutanat, la interval de 4 săptămâni (ambele valori $p < 0,001$, comparativ cu placebo).

Calitatea vieții legate de starea de sănătate

În studiul GRAVITI, s-au observat îmbunătățiri semnificative, din punct de vedere clinic, în ceea ce privește calitatea vieții specifice BII, evaluată prin intermediul scorului total IBDQ în Săptămâna 12 și în Săptămâna 24, comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu guselkumab la una sau mai multe subgrupe de populații de copii și adolescenți pentru colita ulcerativă și boala Crohn (vezi pct. 4.2 pentru utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 mg la pacienți sănătoși, guselkumab a atins o medie ($\pm$ DS) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) ($\pm$ DS) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ în aproximativ 5,5 zile după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a guselkumab după o singură injecție subcutanată de 100 mg a fost estimată la aproximativ 49% la subiecții sănătoși.

La pacienții cu psoriazis în plăci, după administrările subcutanate ale dozei de guselkumab 100 mg în Săptămânile 0 și 4 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale guselkumab la starea de echilibru au fost atinse în Săptămâna 20. Concentrațiile plasmatice medii ($\pm$ DS) la starea de echilibru ale guselkumab în două studii de Fază III la pacienți cu psoriazis în plăci au fost de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ și de $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmacocinetica guselkumab la pacienții cu artrită psoriazică a fost similară cu cea a pacienților cu psoriazis. După administrarea subcutanată a guselkumab 100 mg în Săptămânile 0, 4 și la fiecare 8 săptămâni ulterior, concentrația plasmatică medie de guselkumab la starea de echilibru a fost tot de aproximativ 1,2 $\mu\text{g/ml}$. După administrarea subcutanată a guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, concentrația plasmatică medie de guselkumab la starea de echilibru a fost de aproximativ 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmacocinetica guselkumab a fost similară la pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn. În urma administrării schemei recomandate de dozare intravenoasă de inducție cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, media concentrației plasmatice maxime de guselkumab în Săptămâna 8 a fost de 68,27 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu colită ulcerativă și de 70,5 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu boală Crohn.

În urma administrării schemei recomandate de tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, media concentrației plasmatice maxime de guselkumab în săptămâna 8 a fost estimată la 28,8 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu colită ulcerativă și la 27,7 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu boală Crohn. Expunerea sistemică totală (ASC) după schema recomandată de tratament de inducție a fost similară după tratamentul de inducție cu administrare subcutanată și cel cu administrare intravenoasă.

După administrarea subcutanată a tratamentului de întreținere cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni sau guselkumab 200 mg la fiecare 4 săptămâni la pacienții cu colită ulcerativă, concentrațiile plasmatice medii de guselkumab la starea de echilibru au fost de aproximativ 1,4 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 10,7 $\mu\text{g/ml}$.

La pacienții cu boală Crohn, după administrarea subcutanată a tratamentului de întreținere cu doza de guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni sau cu doza de guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, concentrațiile plasmatice medii de guselkumab la starea de echilibru au fost de aproximativ 1,2 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 10,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție de fază terminală (V_z) după administrarea intravenoasă a unei doze unice la subiecții sănătoși a variat între 7 și 10 l, în toate studiile.

Metabolizare

Nu sunt disponibile date despre modul exact de metabolizare a guselkumab. Fiind un anticorp monoclonal uman IgG, se anticipează că guselkumab se descompune în peptide mici și aminoacizi pe căile catabolice, în același mod cu IgG endogenă.

Eliminare

Clearance-ul (Cl) sistemic mediu după administrarea intravenoasă a unei doze unice la subiecții sănătoși a variat între 0,288 și 0,479 l/zi, în toate studiile. Timpul de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) mediu al guselkumab a fost de aproximativ 17 zile la voluntari sănătoși și de aproximativ 15 până la 18 zile la pacienții cu psoriazis în plăci, în toate studiile, și de aproximativ 17 zile la pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn.

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat că utilizarea concomitentă de AINS, AZA, 6-MP, corticosteroizi orali și csDMARD precum MTX nu a afectat clearance-ul guselkumab

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică la guselkumab (C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ASC) a crescut într-o manieră aproximativ proporțională cu doza, după administrarea subcutanată a unei doze unice variind între 10 mg și 300 mg la voluntari sănătoși sau pacienți cu psoriazis în plăci. Concentrațiile plasmatice de guselkumab au fost aproximativ proporționale cu doza după administrarea intravenoasă la pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica guselkumab nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții vârstnici. Din 1384 de pacienți cu psoriazis în plăci expuși la guselkumab în studii clinice de Fază III și incluși în analiza farmacocinetică populațională, 70 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, inclusiv 4 pacienți care aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Dintre cei 746 de pacienți cu artrită psoriazică expuși la guselkumab în studiile clinice de Fază III, un total de 38 de pacienți aveau cel puțin 65 de ani și niciun pacient nu avea o vârstă mai mare de 75 de ani. Dintre cei 859 de pacienți cu colită ulcerativă expuși la guselkumab în studii clinice de Fază II/III și incluși în analiza farmacocinetică a populației, un total de 52 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 9 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Dintre cei 1009 pacienți cu boală Crohn expuși la guselkumab în studii clinice de Fază III și incluși în analiza farmacocinetică a populației, un total de 39 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 5 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste.

Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu psoriazis în plăci, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn au indicat faptul că nu au existat modificări evidente ale Cl/F estimat la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani, sugerând că nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a stabili efectul insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii guselkumab. Eliminarea pe cale renală a guselkumab ca atare, un anticorp monoclonal (mAB) IgG, se anticipează a fi redusă și de importanță minoră; în mod similar, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să influențeze clearance-ul guselkumab, deoarece anticorpii monoclonali IgG sunt eliminați, în principal, prin catabolism intracelular. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, clearance-ul creatininei sau funcția hepatică nu au avut un impact semnificativ asupra clearance-ului guselkumab.

Greutatea corporală

Clearance-ul și volumul de distribuție ale guselkumab cresc odată cu creșterea greutății corporale, cu toate acestea, datele observate din studiile clinice indică faptul că nu se justifică ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special pentru om, conform studiilor convenționale asupra siguranței farmacologice, a toxicității după doze repetate și a toxicității asupra funcției de reproducere și de dezvoltare pre- și postnatală.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la maimuțe *cynomolgus*, guselkumab a fost bine tolerat atunci când a fost administrat intravenos și subcutanat. Administrarea subcutanată săptămânală a unei doze de 50 mg/kg la maimuțe a avut ca rezultat valori de expunere (ASC) de cel puțin 23 de ori mai mari decât expunerile clinice maxime după o doză de 200 mg administrată intravenos. De asemenea, nu au fost observate reacții adverse de imunotoxicitate sau farmacologice de siguranță cardiovasculară pe durata efectuării studiilor privind toxicitatea după doze repetate sau într-un studiu de farmacologie ținut pe siguranța cardiovasculară, efectuat la maimuțele *cynomolgus*.

Nu au fost observate modificări pre-neoplazice în evaluările histopatologice la animalele tratate timp de până la 24 de săptămâni sau după perioada de recuperare de 12 săptămâni în care substanța activă a putut fi depistată în plasmă.

Nu au fost efectuate studii privind mutagenicitatea sau carcinogenicitatea guselkumab.

Guselkumab nu a putut fi depistat în laptele maimuțelor *cynomolgus* la măsurarea în ziua 28 după parturiție.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Monohidrat monoclorhidrat de histidină
Polisorbat 80 (E433)
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2 ml de soluție în seringă preumplută din sticlă cu dop din cauciuc bromobutil, cu ac fix și scut pentru ac, asamblate într-un dispozitiv automat de protecție pentru ac.

Tremfya este disponibil în ambalaje care conțin o seringă preumplută și în ambalaje multiple conținând 2 seringi preumplute (2 cutii a câte 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2 ml de soluție în seringă preumplută din sticlă cu dop din cauciuc bromobutil, asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut, cu un dispozitiv automat de protecție pentru ac.

Tremfya este disponibil într-un ambalaj care conține un stilou injector (pen) preumplut și într-un ambalaj multiplu conținând 2 stilouri injectoare (pen) preumplute (2 cutii a câte 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

După scoaterea seringii preumplute sau a stiloului injector (pen) preumplut din frigider, se ține seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut în ambalaj și se lasă să ajungă la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de injectarea Tremfya. Seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie agitat(ă).

Înainte de utilizare, se recomandă o inspectare vizuală a seringii preumplute sau a stiloului injector (pen) preumplut. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la gălbuie și poate conține câteva particule mici albe sau translucide. Tremfya nu trebuie utilizat dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari.

Fiecare ambalaj este furnizat împreună cu prospectul care conține „Instrucțiuni de utilizare“, ce descriu integral pregătirea seringii preumplute sau a stiloului injector (pen) preumplut și modul de administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/17/1234/006 1 seringă preumplută

EU/1/17/1234/007 2 seringi preumplute

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1234/008 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/17/1234/009 2 stilouri injectoare (pen) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017

Data ultimei reînnoiri: 15 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 200 mg de guselkumab în 20 ml soluție (10 mg/ml). După diluare, fiecare ml conține 0,8 mg de guselkumab.

Guselkumab este un anticorp monoclonal uman complet (mAb) de tip imunoglobulină G1 lambda (IgG1λ) exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția este limpede și incoloră spre gălbuie, cu un pH țintă de 5,8 și o osmolaritate aproximativă de 302,7 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Colită ulcerativă

Tremfya este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele cu medicamente biologice.

Boală Crohn

Tremfya este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe ale bolii Crohn active, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele cu medicamente biologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie utilizat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care acesta se indică.

Guselkumab 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizat doar pentru doza de tratament de inducție.

Doze

Colită ulcerativă

Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

sau

- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive, a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă.*

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni. Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și, ulterior, la un interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 100 mg soluție injectabilă și 200 mg soluție injectabilă.*

Tratamentul cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuat pe parcursul tratamentului cu guselkumab. La pacienții care au avut răspuns la tratamentul cu guselkumab, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

Boală Crohn

Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

sau

- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive, a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. *A se vedea RCP-ul pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă.*

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni. Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și, ulterior, la un interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). *A se vedea RCP-urile pentru Tremfya 100 mg soluție injectabilă și 200 mg soluție injectabilă.*

Tratamentul cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuat pe parcursul tratamentului cu guselkumab. La pacienții care au avut răspuns la tratamentul cu guselkumab, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, doza trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, schema de administrare a dozelor trebuie reluată conform programului obișnuit.

Populații speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Datele privind pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt limitate, și foarte limitate în cazul pacienților peste 75 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică sau renală

Tremfya nu a fost studiat la aceste populații de pacienți. În general, nu se consideră că aceste afecțiuni ar avea un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și nu se consideră necesare ajustări ale dozei. Nu se pot face recomandări asupra dozei. Pentru mai multe informații privind eliminarea guselkumab, vezi pct. 5.2.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite aspecte legate de siguranța și eficacitatea Tremfya la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se utilizează doar pentru administrare intravenoasă. Acesta trebuie administrat într-un interval de timp de cel puțin o oră. Fiecare flacon este pentru o singură utilizare. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate gravă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active importante clinic (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot ale medicamentului administrat trebuie înregistrate cu exactitate.

Infecții

Guselkumab poate crește riscul de infecții. Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții care au orice infecție activă importantă clinic, până când infecția nu este vindecată sau tratată adecvat.

Pacienții tratați cu guselkumab trebuie instruiți să se prezinte la medic dacă apar semne sau simptome de infecție cronică sau acută, importantă clinic. Dacă un pacient dezvoltă o infecție importantă clinic sau o infecție gravă sau dacă nu răspunde la terapia standard, acesta trebuie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie întrerupt până când infecția este vindecată.

Evaluarea înainte de tratament pentru depistarea tuberculozei

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea infecției de tuberculoză (TB). Pacienții cărora li se administrează guselkumab trebuie monitorizați pentru depistarea oricăror semne și simptome de tuberculoză activă pe durata tratamentului și după încetarea acestuia. Tratamentul antituberculos trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă, pentru care nu se poate confirma un curs corespunzător al tratamentului.

Hipersensibilitate

Ulterior punerii pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia (vezi pct. 4.8). Unele reacții grave de hipersensibilitate au apărut la mai multe zile de la tratamentul cu guselkumab incluzând urticare și dispnee. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate gravă, tratamentul cu guselkumab trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiată o terapie adecvată.

Creșteri ale transaminazelor hepatice

În studiile clinice privind artrita psoriazică s-a observat o incidență crescută a creșterii enzimelor hepatice la pacienții tratați cu guselkumab la interval de 4 săptămâni comparativ cu pacienții tratați cu guselkumab la interval de 8 săptămâni sau placebo (vezi pct. 4.8).

La prescrierea guselkumab la 4 săptămâni în artrita psoriazică, se recomandă evaluarea enzimelor hepatice la momentul inițial și ulterior în cadrul monitorizării de rutină a pacientului. Dacă se observă creșteri ale alanin aminotransferazei [ALT] sau ale aspartat aminotransferazei [AST] și sunt suspectate leziuni hepatice induse de medicament, tratamentul trebuie întrerupt temporar până la excluderea acestui diagnostic.

Imunizări

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie avută în vedere finalizarea tuturor imunizărilor adecvate, în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea. Vaccinurile cu virus viu nu trebuie administrate concomitent la pacienții tratați cu guselkumab. Nu sunt disponibile date cu privire la răspunsul la vaccinurile cu virus viu sau inactiv.

Înainte de vaccinare cu virusuri vii sau cu bacterii vii, tratamentul trebuie întrerupt timp de cel puțin 12 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat după cel puțin 2 săptămâni de la vaccinare. Profesionișii din domeniul sănătății care prescriu medicamentul trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului al vaccinului respectiv pentru informații și îndrumări suplimentare privind utilizarea concomitentă a substanțelor imunosupresoare după vaccinare.

Excipienți cu efect cunoscut

Conținutul de polisorbat 80

Acest medicament conține 10 mg de polisorbat 80 (E433) per flacon, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică, în principiu, „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu substraturile CYP450

Într-un studiu de Fază I, efectuat la pacienți cu psoriazis în plăci, formele moderate până la severe, modificările expunerilor sistemice (C_{max} și ASC_{inf}) ale midazolamului, S-warfarinei, omeprazolului, dextrometorfanului și cafeinei, după administrarea concomitentă a unei doze unice de guselkumab nu au fost relevante din punct de vedere clinic, ceea ce indică faptul că interacțiunile între guselkumab și substraturile diferitelor enzime CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP1A2) sunt improbabile. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când guselkumab este administrat concomitent cu substraturi ale CYP450.

Terapie imunosupresoare concomitentă sau fototerapie

În studiile din psoriazis, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării guselkumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau cu fototerapie. În studiile din artrita psoriazică, utilizarea concomitentă a metotrexatului (MTX) nu a părut să influențeze siguranța sau eficacitatea guselkumab.

În studiile pentru indicațiile de colită ulcerativă și boală Crohn, utilizarea concomitentă de imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină [AZA], 6-mercaptopurină [6-MP]) sau corticosteroizi nu a părut să influențeze siguranța sau eficacitatea guselkumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 12 săptămâni după încetarea acestuia.

Sarcina

Datele privind utilizarea guselkumab la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la gestație, dezvoltare embrionară/fetală, parturiție sau dezvoltare postnatală (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tremfya în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă guselkumab se excretă în laptele uman. Se știe că IgG umane se excretă în laptele matern în primele zile după naștere și la scurt timp scad până la concentrații mici; în consecință, în această perioadă nu poate fi exclus un risc pentru sugarii alăptați. Trebuie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea, fie de a nu lua tratamentul cu Tremfya, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil comparativ cu beneficiul tratamentului pentru mamă. Vezi pct. 5.3 pentru informații privind excretația guselkumab în lapte la animale (mămuță *cynomolgus*).

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul guselkumab asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tremfya nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă la medicament este reprezentată de infecțiile tractului respirator aproximativ 8% dintre pacienții din studiile clinice pentru colită ulcerativă, 11% dintre pacienții din studiile clinice pentru indicația de boală Crohn și 15% dintre pacienții din studiile clinice pentru psoriazis și artrită psoriazică).

Profilul general de siguranță la pacienții cu tratament cu Tremfya este similar pentru pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 conține o listă cu reacțiile adverse din studiile clinice efectuate cu privire la psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn, precum și reacțiile adverse raportate din experiența ulterioară punerii pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și frecvență conform MeDRA, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse observate

Aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator
	Mai puțin frecvente	Infecții cu virus herpes simplex
	Mai puțin frecvente	Infecții cu tinea
	Mai puțin frecvente	Gastroenterită
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate
	Rare	Anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Reacții la locul injectării
Investigații	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor
	Mai puțin frecvente	Scădere a numărului neutrofilelor

Descrierea anumitor reacții adverse*Creștere a valorilor serice ale transaminazelor*

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III, pe parcursul perioadei controlate cu placebo, reacțiile adverse de creștere a transaminazelor (include creșterea ALT, creșterea AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică, hipertransaminazemie) au fost raportate mai frecvent în grupurile tratate cu guselkumab (8,6% în grupul cu 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni și 8,3% în grupul cu 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni) decât în grupul placebo (4,6%). Până la 1 an, reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (precum cele de mai sus) au fost raportate la 12,9% dintre pacienții din grupul la interval de 4 săptămâni și la 11,7% dintre pacienții din grupul la interval de 8 săptămâni.

Pe baza evaluărilor de laborator, majoritatea creșterilor transaminazelor (ALT și AST) au fost $\leq 3 \times$ limita superioară normală (LSN). Creșterile transaminazelor de la > 3 la $\leq 5 \times$ LSN și $> 5 \times$ LSN au avut o frecvență redusă, producându-se mai des în grupul guselkumab la interval de 4 săptămâni decât în grupul guselkumab la interval de 8 săptămâni (Tabelul 2). Un model similar al frecvenței în funcție de gravitate și grupul de tratament a fost observat la o perioadă de urmărire de 2 ani a studiului clinic de fază III pentru artrită psoriazică.

Tabel 2: Frecvența pacienților cu creșteri ale transaminazelor față de nivelul inițial în două studii clinice de fază III de artrită psoriazică

	La săptămâna 24 ^a			La un an ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni N=373 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni N=371 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni N=373 ^c	guselkumab 100 mg la interval de 4 săptămâni N=371 ^c
ALT					
>1 to $\leq 3 \times$ LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 to $\leq 5 \times$ LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$>5 \times$ LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%

AST					
>1 to ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 to ≤5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a perioadă controlată placebo.

^b pacienții randomizați pe placebo la începutul studiului și care au trecut pe guselkumab nu sunt incluși.

^c numărul de pacienți cu cel puțin o evaluare a testelor specifice de laborator în intervalul de timp de după momentul inițial.

În studiile clinice efectuate pentru indicația de psoriazis, cu durata de 1 an, frecvența creșterilor valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) la administrarea dozei de guselkumab la interval de 8 săptămâni a fost similară cu frecvența observată la administrarea dozei de guselkumab la interval de 8 săptămâni în studiile clinice efectuate pentru indicația de artrită psoriazică. Pe parcursul a 5 ani, incidența creșterilor valorilor serice ale transaminazelor nu a crescut per an de tratament cu guselkumab. Cel mai frecvent, valorile serice ale transaminazelor au avut valori ≤ 3 x LSN.

În majoritatea cazurilor, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost temporară și nu a necesitat întreruperea tratamentului.

În studiile clinice de Fază II și de Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei de inducție controlată cu placebo (săptămânile 0-12), reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (include creșterea ALT, creșterea AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică) au fost raportate mai frecvent în grupurile tratate cu guselkumab (1,7% dintre pacienți) decât în grupul cu administrare de placebo (0,6% dintre pacienți). În studii clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, în perioada de raportare de aproximativ un an, reacțiile adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor (include creșterea ALT, creșterea AST, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, funcționare hepatică anormală, valori anormale ale testelor de funcționare hepatică) au fost raportate la 3,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni și la 4,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni, în comparație cu 2,4% în grupul cu administrare de placebo.

Pe baza analizelor de laborator din studiile clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, frecvența creșterilor valorilor serice ale ALT sau AST a fost mai scăzută decât cea observată în studiile clinice de Fază III pentru indicația de artrită psoriazică. În studiile clinice de Fază II și de Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei controlate cu placebo (săptămâna 12), s-au raportat creșteri ale ALT (<1% dintre pacienți) și AST (<1% dintre pacienți) ≥3x LSN la pacienții tratați cu guselkumab. În studiile clinice de Fază II și Fază III cumulate, pentru indicația de boală Crohn, pe parcursul perioadei de raportare de aproximativ un an, s-au raportat creșteri ale ALT și/sau AST ≥3x LSN la 2,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni și 2,6% dintre pacienții din grupul de tratament cu guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni, în comparație cu 1,9% în grupul cu administrare de placebo. În majoritatea cazurilor, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost tranzitorie și nu a condus la întreruperea tratamentului.

Scădere a numărului de neutrofile

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III, în perioada controlată cu placebo, reacția adversă de scădere a numărului de neutrofile a fost raportat mai frecvent în grupul tratat cu guselkumab (0,9%) decât în grupul placebo (0%). Până la 1 an, reacția adversă de scădere a numărului de neutrofile a fost raportat la 0,9% dintre pacienții tratați cu guselkumab. În majoritatea cazurilor, scăderea numărului de neutrofile din sânge a fost ușoară, temporară, neasociată cu o infecție și nu a dus la întreruperea tratamentului.

Gastroenterită

În două studii clinice de Fază III la pacienții cu psoriazis, în perioada controlată cu placebo, gastroenterita a apărut mai frecvent în grupul tratat cu guselkumab (1,1%), decât în grupul la care s-a administrat placebo (0,7%). Până în Săptămâna 264, 5,8% dintre toți pacienții tratați cu guselkumab au raportat gastroenterită. Reacțiile adverse de tip gastroenterită nu au fost severe și nu au dus la întreruperea tratamentului cu guselkumab până în Săptămâna 264. Frecvența cazurilor de gastroenterită observate în studiile clinice de artrită psoriazică în perioada controlată cu placebo a fost similară cu cea observată în studiile clinice pe pacienți cu psoriazis.

Reacții la locul injectării

În două studii clinice de Fază III pentru psoriazis, până în Săptămâna 48, 0,7% dintre injecțiile cu guselkumab și 0,3% dintre injecțiile cu placebo au fost asociate cu reacții la locul injectării. Până în Săptămâna 264, 0,4% din injecțiile cu guselkumab au fost asociate cu reacții la locul injectării. Reacțiile la locul injectării au avut, în general, un grad de severitate de la ușor până la moderat; niciuna nu a fost severă și într-un singur caz a fost necesară întreruperea tratamentului cu guselkumab.

În două studii clinice de artrită psoriazică de Fază III până în Săptămâna 24, numărul pacienților care au raportat una sau mai multe reacții la locul injectării a fost unul redus și ușor mai mare la grupurile guselkumab decât în grupul placebo; 5 pacienți (1,3%) din grupul Tremfya la interval de 8 săptămâni, patru pacienți (1,1%) din grupul guselkumab la interval de 4 săptămâni și un (0,3%) pacient în grupul placebo. Un pacient a întrerupt tratamentul cu guselkumab din cauza unei reacții la locul injectării în timpul perioadei controlate placebo a studiilor clinice de artrită psoriazică. Până la 1 an, procentul de pacienți care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul injectării a fost de 1,6% și 2,4% în grupurile de tratament cu guselkumab la interval de 8 săptămâni și, respectiv, la interval de 4 săptămâni. În general, numărul injecțiilor asociate cu reacții la locul injectării în studiile clinice de artrită psoriazică pe parcursul perioadei controlate cu placebo a fost similar cu cel observat în studiile clinice de psoriazis.

În studiul clinic de Fază III de întreținere pentru colită ulcerativă până în Săptămâna 44, procentul de pacienți care au raportat una sau mai multe reacții la locul injectării cu guselkumab a fost de 7,9% (2,5% din injecții) în grupul guselkumab 200 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni (guselkumab 200 mg a fost administrat ca două injecții de 100 mg în studiul clinic de Fază III de întreținere pentru colită ulcerativă) și nicio reacție la locul injectării în grupul guselkumab 100 mg, cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni. Majoritatea reacțiilor la locul injectării au fost ușoare și niciuna nu a fost gravă.

În studiile clinice de Fază II și Fază III pentru boală Crohn, până în săptămâna 48, procentul de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul de injectare a fost de 4,1% (0,8% din injecții) în grupul la care s-a administrat intravenos doza de inducție guselkumab 200 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 4 săptămâni a dozei de guselkumab 200 mg și de 1,4% (0,6% din injecții) dintre pacienții din grupul la care s-a administrat intravenos doza de inducție guselkumab 200 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 8 săptămâni a dozei de guselkumab 100 mg. În general, reacțiile la locul de injectare au fost ușoare; niciuna nu a fost gravă.

Într-un studiu clinic de Fază III pentru boală Crohn, până în săptămâna 48, procentul de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab care au raportat 1 sau mai multe reacții la locul de injectare a fost de 7% (1,3% din injecții) în grupul la care s-a administrat subcutanat doza de inducție guselkumab 400 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 4 săptămâni a dozei de guselkumab 200 mg și de 4,3% (0,7% din injecții) din pacienții la care s-a administrat subcutanat doza de inducție guselkumab 400 mg, urmată de administrarea subcutanată la interval de 8 săptămâni a dozei de guselkumab 100 mg. Majoritatea reacțiilor la locul injectării au fost ușoare; niciuna nu a fost gravă.

Imunogenitate

Imunogenicitatea guselkumab a fost evaluată cu ajutorul unui imunotest sensibil și tolerant la medicament.

În analizele cumulate de Fază II și III la pacienții cu psoriazis și artrită psoriazică, 5% (n=145) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament în decurs de până la 52 de săptămâni de tratament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 8% (n=12) aveau anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 0,4% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. În analizele agregate ale studiilor de Fază III efectuate la pacienții cu psoriazis, aproximativ 15% dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament în până la 264 săptămâni de tratament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 5% au dezvoltat anticorpi neutralizanți, ceea ce reprezintă un procent de 0,76% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. Anticorpilor anti-medicament nu au fost asociați cu o eficacitate mai scăzută sau cu dezvoltarea de reacții la locul injectării.

În analizele cumulate de Fază II și III la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare intravenoasă urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 12% (n=58) dintre pacienții tratați cu guselkumab timp de până la 56 de săptămâni au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 16% (n=9) au avut anticorpi care erau clasificați ca neutralizanți, ceea ce echivalează cu 2% din totalul pacienților tratați cu guselkumab. Într-o analiză de Fază III până în săptămâna 24 la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare subcutanată, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 9% (n=24) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, 13% (n=3) aveau anticorpi clasificați ca anticorpi neutralizanți, ceea ce echivalează cu 1% dintre pacienții tratați cu guselkumab. Anticorpilor anti-medicament nu au fost asociați cu o eficacitate mai scăzută sau cu dezvoltarea de reacții la locul injectării.

În analizele cumulate de Fază II și Fază III până în Săptămâna 48, la pacienții cu boală Crohn cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare intravenoasă urmat de schema de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 5% (n=30) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproximativ 7% (n=2) au prezentat anticorpi care au fost clasificați anticorpi neutralizanți, ceea ce echivalează cu 0,3% din pacienții tratați cu guselkumab. Într-o analiză de Fază III până la Săptămâna 48, la pacienții cu boala Crohn cărora li s-a administrat tratament de inducție cu administrare subcutanată urmat de schema de tratament de întreținere cu administrare subcutanată, aproximativ 9% (n=24) dintre pacienții tratați cu guselkumab au dezvoltat anticorpi anti-medicament. Dintre acești pacienți, 13% (n=3) au prezentat anticorpi care au fost clasificați anticorpi neutralizanți, ceea ce echivalează cu 1% dintre pacienții tratați cu guselkumab. Anticorpilor anti-medicament nu s-au asociat cu scăderea eficacității sau cu apariția de reacții la locul de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studii clinice fără toxicitate care să determine limitarea dozei, au fost administrate intravenos doze de guselkumab de până la 1200 mg, și subcutanat doze de până la 400 mg, în cadrul unei singure vizite de administrare a dozei. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea oricărui semn sau simptome de reacții adverse și trebuie administrat imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC16.

Mecanism de acțiune

Guselkumab este un anticorp monoclonal uman (mAb) IgG1 λ , care se leagă selectiv de proteina interleukină 23 (IL-23), cu grad înalt de specificitate și afinitate prin intermediul domeniului de legare a antigenului. IL-23 este o citokină implicată în procesele inflamatorii și răspunsurile imune. Prin blocarea legării IL-23 de receptorul său, guselkumab inhibă semnalizarea celulară mediată de IL-23 și eliberarea de citokine proinflamatorii.

La pacienții cu psoriazis în plăci, concentrațiile de IL-23 la nivel cutanat sunt mari. La pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, concentrațiile de IL-23 sunt crescute la nivelul țesutului colonic. La modelele *in vitro*, s-a constatat că guselkumab inhibă bioactivitatea IL-23 prin blocarea interacțiunii acesteia cu receptorul IL-23 exprimat pe suprafața celulei, întrerupând semnalizarea mediată de IL-23, activarea și cascadele de citokine. Guselkumab produce efecte clinice în psoriazisul în plăci, artrita psoriazică, colita ulcerativă și boala Crohn prin blocarea căii citokinei IL-23.

Celulele mieloide care exprimă receptorul 1 Fc-gamma (CD64) s-au dovedit a fi o sursă principală de IL-23 la nivelul țesuturilor inflamate în psoriazis, colită ulcerativă și boală Crohn. Guselkumab a demonstrat blocarea IL-23 și legarea de CD64, *in vitro*. Aceste rezultate indică faptul că guselkumab este capabil să neutralizeze IL-23 la nivelul sursei celulare a proceselor inflamatorii.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu de Fază I, tratamentul cu guselkumab a determinat exprimarea redusă a genelor din calea IL-23/Th17 și a profilurilor de exprimare a genelor asociate cu psoriazisul, așa cum arată analizele ARNm obținut din biopsiile efectuate pe probele cutanate cu leziuni ale pacienților cu psoriazis în plăci în Săptămâna 12, comparativ cu momentul inițial. În același studiu de Fază I, tratamentul cu guselkumab a dus la îmbunătățirea parametrilor histologici ai psoriazisului în Săptămâna 12, inclusiv la reduceri ale grosimii epidermului și ale densității celulelor T. De asemenea, au fost observate concentrații plasmatiche reduse de IL-17A, IL-17F și IL-22, comparativ cu placebo, la pacienții tratați cu guselkumab în studiile de Fază II și III la pacienții cu psoriazis în plăci. Aceste rezultate corespund beneficiului clinic observat în tratamentul cu guselkumab în psoriazisul în plăci.

La pacienții cu artrită psoriazică din studiile de Fază III, nivelurile serice ale proteinei C-reactivă de fază acută, amiloidului seric A și IL-6 și a citokinelor efectoare Th17 IL-17A, IL-17F și IL-22 erau crescute la momentul inițial. Guselkumab a scăzut nivelul acestor proteine în decurs de 4 săptămâni de la începerea tratamentului. Guselkumab a continuat să reducă nivelurile acestor proteine până în săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial și cu placebo.

La pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, tratamentul cu guselkumab a dus la scăderea markerilor inflamației, inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale până în săptămâna 12 din cadrul inducției, care s-au menținut pe parcursul unui an de tratament de întreținere. Concentrațiile serice ale proteinelor IL-17A, IL-22 și IFN γ au scăzut încă din săptămâna 4 și au continuat să scadă până în săptămâna 12 din cadrul inducției. Guselkumab a redus, de asemenea, concentrațiile de ARN corespunzător IL-17A, IL-22 și IFN γ , obținut din biopsiile efectuate la nivelul mucoasei colonice în săptămâna 12.

Eficacitate și siguranță clinică

Colită ulcerativă

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul a trei studii multicentrice de Fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (studiul cu tratament de inducție cu

administrare intravenoasă QUASAR, studiul cu tratament de întreținere QUASAR și studiul cu tratament de inducție cu administrare subcutanată ASTRO) la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au avut intoleranță la tratamentul cu corticosteroizi, imunomodulatoare convenționale (AZA, 6-MP), terapie biologică (blocați TNF, vedolizumab), un inhibitor al kinazei Janus (JAK) și/sau modulatori ai receptorilor sfingozin-1-fosfat (S1PRM), aplicabili numai pentru ASTRO. În plus, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul unui studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție, de Fază IIb, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR), care a înrolat o populație de pacienți cu colită ulcerativă similară celei din studiul de inducție de Fază III.

Activitatea bolii a fost evaluată prin intermediul scorului Mayo modificat (mMS), un scor Mayo cu 3 componente (0-9) care constă în suma următoarelor subscoruri (de la 0 la 3 pentru fiecare subscor): frecvența scaunelor (FS), sângerarea rectală (SR) și rezultatele endoscopiei revizuite la nivel central (ES). Colita ulcerativă activă, formele moderate până la severe, a fost definită ca având scor mMS între 5 și 9, subscor SR ≥ 1 și un subscor ES de 2 (caracterizat de eritem marcat, dispariția desenului vascular, friabilitate și/sau eroziuni) sau un subscor ES de 3 (caracterizat de hemoragii spontane și ulcerații).

Studiu cu tratament de inducție: QUASAR IS

În studiul cu tratament de inducție QUASAR IS, pacienții au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi fie tratament cu guselkumab 200 mg, fie placebo, cu administrare prin perfuzie intravenoasă în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8. Au fost evaluați, în total, 701 pacienți. La momentul inițial, mediana scorului mMS a fost de 7, cu 35,5% dintre pacienți având un scor mMS inițial de 5-6 și 64,5% având un scor mMS inițial de 7-9, iar 67,9% dintre pacienți având un subscor ES inițial de 3. Vârsta mediană a fost de 39 de ani (variind de la 18 la 79 de ani); 43,1% au fost femei; iar 72,5% dintre pacienți s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,4% ca fiind asiatici și 1% ca fiind de culoare.

Pacienților înrolați li s-a permis să utilizeze doze stabile de aminosalicilați cu administrare orală, MTX, 6-MP, AZA și/sau corticosteroizi cu administrare orală. La momentul inițial, 72,5% dintre pacienți primeau aminosalicilați, 20,8% dintre pacienți primeau imunomodulatoare (MTX, 6-MP sau AZA), iar 43,1% dintre pacienți primeau corticosteroizi. Nu a fost permisă administrarea concomitentă de terapii biologice sau inhibitori JAK.

În total, un procent de 49,1% dintre pacienți prezentaseră eșec la cel puțin un tratament biologic și/sau tratament cu inhibitor JAK anterior. Dintre acești pacienți, 87,5%, 54,1% și 18% prezentaseră anterior eșec la tratamentul cu blocați TNF, cu vedolizumab sau, respectiv, cu un inhibitor JAK, iar 47,4% prezentaseră eșec la tratamentul cu 2 sau mai multe dintre aceste opțiuni terapeutice. În total, un procent de 48,4% dintre pacienți nu primiseră anterior tratament biologic și inhibitor JAK, iar 2,6% primiseră anterior tratament biologic sau tratament cu inhibitor JAK, la care nu prezentaseră eșec.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, definită conform scorului mMS în Săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare în Săptămâna 12 au inclus remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic, vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ (Tabelul 3).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au prezentat remisiune clinică în Săptămâna 12 în grupul cu tratament cu guselkumab comparativ cu grupul cu placebo.

Tabelul 3: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în Săptămâna 12 în studiul QUASAR IS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 200 mg, tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %	Diferența de tratament (95% ÎÎ)
Remisiune clinică^b			
Populație totală	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Remisiune simptomatică^f			
Populație totală	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Vindecare endoscopică^g			
Populație totală	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Răspuns clinic^h			
Populație totală	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Vindecare histologică și endoscopică a mucoaseiⁱ			
Populație totală	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Răspuns privind fatigabilitatea^j			
Populație totală	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)

Remisiune IBDQ^k			
Populație totală	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

^a Guselkumab 200 mg administrat intravenos ca tratament de inducție în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8.

^b Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1, fără friabilitate.

^c $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel (ajustată în funcție de factorii de stratificare: statusul eșecului la tratamentul biologic și/sau cu inhibitor JAK și utilizarea concomitentă a corticosteroizilor la momentul inițial).

^d Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo și 11 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament cu un medicament biologic sau inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

^e Include răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) și/sau tratament cu un inhibitor al kinazei Janus (JAK) pentru colită ulcerativă.

^f Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0.

^g Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.

^h Scăderea scorului Mayo modificat față de valoarea inițială la inducție cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, cu o scădere ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

ⁱ O asociere de vindecare histologică [infiltrare cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes] și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.

^j Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare ≥ 7 puncte față de valoarea inițială, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

^k Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).

Studiul QUASAR IS și studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR au înrolat, de asemenea, 48 de pacienți cu un scor mMS inițial de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 . La pacienții cu scor mMS inițial de 4, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în Săptămâna 12, a fost în concordanță cu cea din populația totală cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe.

Subscorurile de sângerare rectală și de frecvență a scaunelor

Scăderi ale subscorurilor de sângerare rectală și de frecvență a scaunelor au fost observate încă din Săptămâna 2 la pacienții tratați cu guselkumab și au continuat să scadă până în Săptămâna 12.

Studiu cu tratament de întreținere: QUASAR MS

Studiul QUASAR MS a evaluat 568 de pacienți care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab, fie în studiul QUASAR IS, fie în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. În cadrul studiului QUASAR MS, acești pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament de întreținere cu administrare subcutanată, fie guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni, fie guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, fie placebo, timp de 44 săptămâni.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, conform scorului mMS în Săptămâna 44. Criteriile finale de evaluare secundare în Săptămâna 44 au inclus, fără a se limita la acestea, remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, remisiunea clinică fără corticosteroizi, vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ (Tabelul 4).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au fost în remisiune clinică în Săptămâna 44 în ambele grupuri care au primit tratament cu guselkumab comparativ cu placebo.

Tabelul 4: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în Săptămâna 44 în studiul QUASAR MS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament (95% ÎI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisiune clinică ^c					
Populație totală ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Remisiune simptomatică ^h					
Populație totală ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisiune clinică fără corticosteroizi ⁱ					
Populație totală ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Vindecare endoscopică ^j					
Populație totală ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei ^k					
Populație totală ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e

Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Răspuns clinic^l					
Populație totală ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Menținerea remisiunii clinice în Săptămâna 44 la pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după inducție					
Populație totală ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizare endoscopicăⁿ					
Populație totală ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Răspuns privind fatigabilitatea^o					
Populație totală ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisiune IBDQ^p					
Populație totală ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e

Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Guselkumab 100 mg ca injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.
- ^b Guselkumab 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 4 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.
- ^c Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^d Pacienții care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎÎ) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării.
- ^f Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo, 6 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 6 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocanți TNF, vedolizumab) și/sau cu un inhibitor de kinază Janus [JAK] pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducției și un subscor de sângerare rectală de 0.
- ⁱ Să nu necesite tratament cu corticosteroizi timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de Săptămâna 44 și să îndeplinească, de asemenea, criteriile pentru remisiune clinică în Săptămâna 44.
- ^j Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^k O asociere de vindecare histologică [infiltrație cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes] și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.
- ^l Scădere față de valoarea inițială la inducției a scorului Mayo modificat cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, fie cu o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
- ^m $p < 0,01$, diferența de tratament ajustată (95% ÎÎ) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării
- ⁿ Un subscor endoscopic de 0.
- ^o Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare ≥ 7 puncte față de valoarea inițială la inducție, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.
- ^p Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).
- ^q Pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.
- ^r Un număr suplimentar de 3 pacienți din grupul placebo, 3 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 3 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

În studiile QUASAR IS și QUASAR MS, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate în mod constant, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală și tratament biologic sau cu un inhibitor JAK anterior.

În studiul QUASAR MS, pacienții cu povară inflamatorie ridicată după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție au obținut beneficii suplimentare în urma administrării de guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu doza de 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni. Au fost observate diferențe numerice semnificative din punct de vedere clinic, de $> 15\%$, între cele două grupuri de doze de guselkumab în rândul pacienților cu o valoare a CRP > 3 mg/l după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție pentru următoarele criterii finale de evaluare în Săptămâna 44: remisiune clinică (48% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni), menținerea remisiunii clinice (88% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 50% 100 mg la interval de 8 săptămâni), remisiunea clinică fără corticosteroizi (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni), vindecare endoscopică

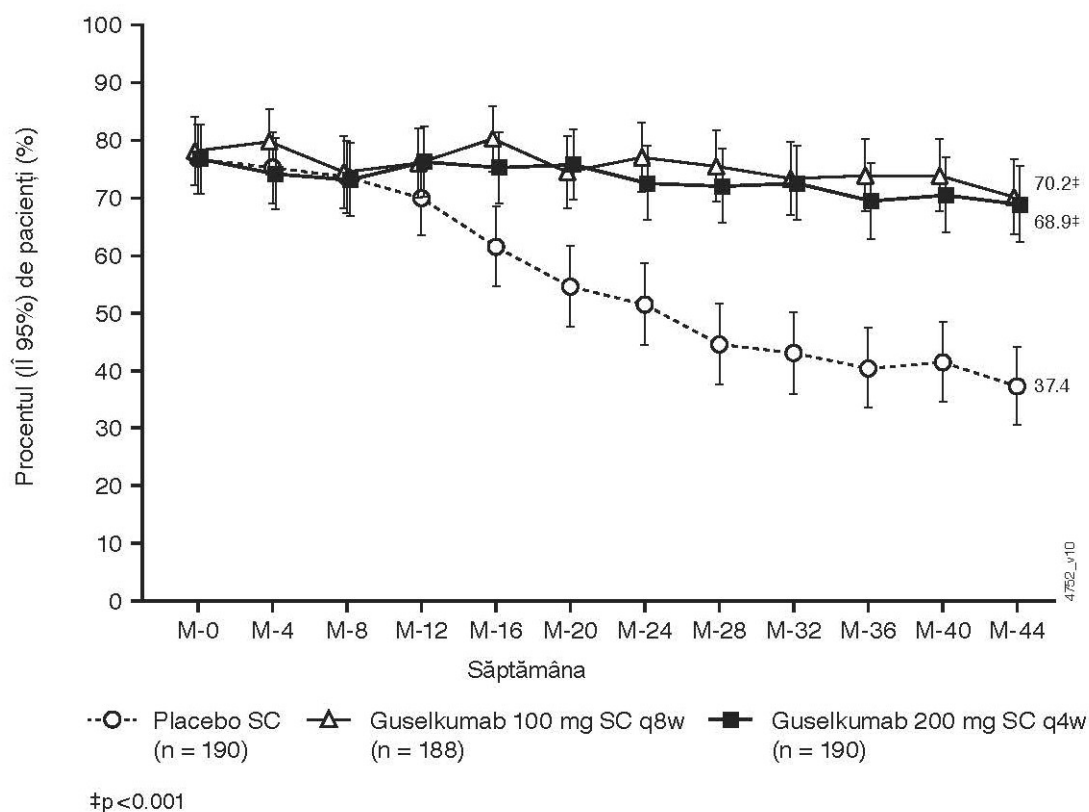
(52% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 35% 100 mg la interval de 8 săptămâni) și vindecare histologică și endoscopică a mucoasei (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 29% 100 mg la interval de 8 săptămâni).

QUASAR MS a înrolat 31 de pacienți cu un scor mMS inițial la inducție de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 , care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în studiul QUASAR IS sau în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. La acești pacienți, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în Săptămâna 44, a fost în concordanță cu cea din cadrul populației totale.

Remisiunea simptomatică în timp

În studiul QUASAR MS, remisiunea simptomatică definită ca subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0, s-a menținut până în Săptămâna 44 în ambele grupuri de tratament cu guselkumab, în timp ce s-a observat o scădere în grupul placebo (Figura 1).

Figura 1: Procentul de pacienți cu remisiune simptomatică până în Săptămâna 44 în studiul QUASAR MS



Respondenții în Săptămâna 24 la tratamentul extins cu guselkumab

Pacienții tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în Săptămâna 12, au primit guselkumab 200 mg subcutanat în Săptămânile 12, 16 și 20. În studiul QUASAR IS, 66/120 (55%) pacienți tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în Săptămâna 12 au obținut răspuns clinic în Săptămâna 24. Respondenții la tratamentul cu guselkumab în Săptămâna 24 au intrat în studiul QUASAR MS și au primit guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni. În Săptămâna 44 din studiul QUASAR MS, 83/123 (67%) dintre acești pacienți au menținut răspunsul clinic și 37/123 (30%) au obținut remisiune clinică.

Recuperarea eficacității după pierderea răspunsului la guselkumab

Nouăsprezece pacienți care au primit guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și care au prezentat o primă pierdere a răspunsului (10%) între Săptămânile 8 și 32 din studiul QUASAR MS au primit o schemă de tratament cu guselkumab în regim orb, și anume guselkumab cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni, iar 11 dintre acești pacienți (58%) au obținut răspuns simptomatic și 5 pacienți (26%) au obținut remisiune simptomatică după 12 săptămâni.

Evaluare histologică și endoscopică

Remisiunea histologică a fost definită ca fiind un scor histologic Geboes ≤ 2 B.0 (absența neutrofilelor de la nivelul mucoasei [atât laminei propria, cât și epitelului], fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație, în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes). În studiul QUASAR IS, remisiunea histologică în Săptămâna 12 a fost obținută de 40% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 19% dintre pacienții din grupul placebo. În studiul QUASAR MS, remisiunea histologică în Săptămâna 44 a fost obținută de 59% și 61% dintre pacienții tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni și de 27% dintre pacienții din grupul placebo.

Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca fiind un subscor ES de 0. În studiul QUASAR IS, normalizarea endoscopică în Săptămâna 12 a fost obținută de 15% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 5% dintre pacienții din grupul placebo.

Rezultate compozite histologice-endoscopice la nivelul mucoasei

O asociere de remisiune simptomatică, normalizare endoscopică, remisiune histologică și o valoare a calprotectinei fecale ≤ 250 mg/kg în Săptămâna 44 s-a obținut în cazul unui procent mai mare de pacienți tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni sau 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu placebo (22% și 28% vs., respectiv, 9%).

Calitatea vieții legate de starea de sănătate

În Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, pacienții care au primit guselkumab au prezentat îmbunătățiri mai mari și semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, comparativ cu placebo, în ceea ce privește calitatea vieții în bolile inflamatorii intestinale (BII), evaluată prin scorul total IBDQ și toate subscorurile domeniilor IBDQ (simptome intestinale, inclusiv durere abdominală și urgență intestinală, funcționare sistemică, funcționare emoțională și funcționare socială). Aceste ameliorări s-au menținut la pacienții tratați cu guselkumab în studiul QUASAR MS până în Săptămâna 44.

Spitalizări legate de colita ulcerativă

Până în Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, procente mai mici de pacienți din grupul guselkumab comparativ cu grupul placebo au avut spitalizări legate de colita ulcerativă (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

ASTRO

În studiul ASTRO, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 pentru a utiliza tratament de inducție cu doza de 400 mg de guselkumab administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratamentul de întreținere cu doza de 100 mg guselkumab administrată subcutanat la interval de 8 săptămâni; sau un tratament de inducție cu doza de 400 mg guselkumab administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratamentul de întreținere cu doza de 200 mg guselkumab administrată subcutanat la interval de 4 săptămâni; sau placebo.

Au fost evaluați în total 418 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 40 de ani (cu un interval între 18 și 80 de ani); 38,8% erau femei; 64,6% s-au identificat ca fiind de rasă albă, 28,9% ca fiind de rasă asiatică și 3,1% ca fiind de rasă neagră.

Pacienții înrolați au avut permisiunea să utilizeze oral doze stabile de aminosalicilați, imunomodulatoare (AZA, 6-MP, MTX) și/sau corticosteroizi cu administrare orală (până la 20 mg/zi prednison sau echivalent). La momentul inițial, 77,3% dintre pacienți utilizau aminosalicilați, 20,1% dintre pacienți utilizau imunomodulatoare și 32,8% dintre pacienți utilizau corticosteroizi. Terapiile

biologice concomitente, cu inhibitori JAK sau S1PRM nu au fost permise. Un total de 40,2% dintre pacienți au prezentat eșec anterior la tratamentul cu cel puțin o terapie biologică, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM, 58,1% nu au mai utilizat niciodată terapie biologică, cu inhibitor JAK și S1PRM, iar 1,7% au utilizat anterior, dar nu au prezentat eșec la tratamentul cu terapie biologică, cu inhibitor JAK sau cu S1PRM.

În studiul ASTRO, criteriul final principal de evaluare a fost remisiunea clinică la săptămâna 12, astfel cum a fost definită de mMS. Criteriile finale secundare de evaluare la săptămâna 12 au inclus remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic și vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei (vezi Tabelul 5). Criteriile finale secundare de evaluare la săptămâna 24 au inclus remisiunea clinică și vindecarea endoscopică (vezi Tabelul 6).

Tabelul 5: Proportia pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400 mg, tratament de inducție cu administrare subcutanată ^a %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (ÎI 95%) ^b
Remisiune clinică^c			
Populație totală	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisiune simptomatică^d			
Populație totală	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Vindecare endoscopică^h			
Populație totală	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Răspuns clinicⁱ			
Populație totală	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei^j			
Populație totală	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg, tratament de inducție administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8

- ^b Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-au bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).
- ^c Un subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea de la momentul inițial, un subscor pentru sângerarea rectală de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate
- ^d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție, precum și un subscor al sângerării rectale de 0.
- ^e $p < 0.001$
- ^f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo și 3 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocanți TNF, vedolizumab), cu inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate
- ⁱ Scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo modificat cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, fie cu o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
- ^j Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate și un scor Geboes ≤ 3.1 (indicând infiltrarea cu neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație)

Tabelul 6: Proporția pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 24 în cadrul studiului ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400 mg tratament de inducție administrat s.c. → 100 mg la interval de 8 săptămâni Injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 400 mg tratament de inducție administrat s.c. → 200 mg la interval de 4 săptămâni Injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (Î 95%) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisiune clinică ^d					
Populație totală	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Vindecare endoscopică ^h					
Populație totală	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

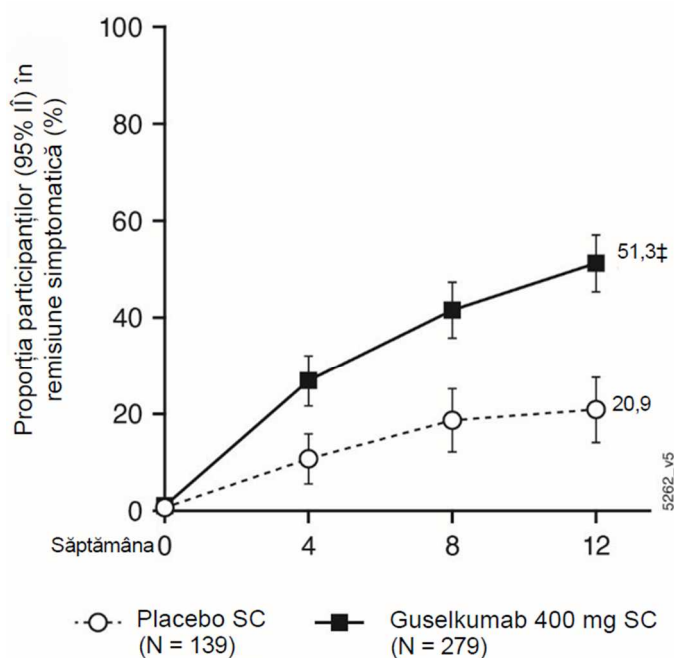
^a Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 100 mg administrat subcutanat la fiecare 8 săptămâni

- ^b Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat la săptămâna 0, săptămâna 4, și săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 200 mg administrat subcutanat la fiecare 4 săptămâni
- ^c Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-a bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).
- ^d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor al sângerării rectale de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1 fără friabilitate.
- ^e $p < 0.001$
- ^f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo, 1 pacient din grupul guselkumab 100 mg și 2 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament
- ^g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab), cu un inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.
- ^h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

Remisiune simptomatică în timp

În studiul ASTRO, remisiunea simptomatică, definită ca subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială și subscor pentru sângerarea rectală de 0, observată până în săptămâna 12, a fost obținută de o proporție mai mare de pacienți din grupurile tratate cu guselkumab în comparație cu grupul cu administrare de placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporția pacienților aflați în remisiune simptomatică până în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO



† $p < 0,001$

Subscoruri pentru sângerarea rectală și frecvența scaunelor

La pacienții tratați cu guselkumab, s-a observat o scădere a subscorurilor pentru sângerarea rectală și frecvența scaunelor încă din săptămâna 2, comparativ cu placebo.

Evaluarea histologică și endoscopică

Remisiunea histologică la săptămâna 12 a fost obținută la 44% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu 400 mg guselkumab administrat subcutanat, comparativ cu 20% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Normalizarea endoscopică la săptămâna 24 a fost atinsă la 21% și respectiv 26% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu guselkumab 400 mg, administrat subcutanat, urmat de tratament cu guselkumab 100 mg, administrat prin injecție subcutanată la săptămâna 16 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, sau tratament cu guselkumab 200 mg administrat prin injecție subcutanată în

săptămâna 12 și, ulterior, la interval de 4 săptămâni, comparativ cu 4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Dureri abdominale și urgență intestinală

O proporție mai mare de pacienți cu tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat, comparativ cu placebo, nu au prezentat dureri abdominale (56% comparativ cu 31%) și nici urgență intestinală (49% comparativ cu 24%) în săptămâna 12.

Calitatea vieții legată de sănătate

Calitatea vieții legată de sănătate specifică bolii a fost evaluată cu ajutorul IBDQ. O proporție mai mare de pacienți din grupul de tratament combinat de guselkumab 400 mg s.c. (61%) a obținut remisiune IBDQ în săptămâna 12, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (34%).

Boala Crohn

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în trei studii clinice de Fază III la pacienți adulți cu forme moderate până la severe ale bolii Crohn active, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță la tratamentul cu corticosteroizi cu administrare orală, imunomodulatoare convenționale (AZA, 6-MP, MTX) și/sau terapie biologică (blocant TNF sau vedolizumab): două studii cu grupuri paralele (GALAXI 2 și GALAXI 3), cu protocol identic, multicentrice, cu durata de 48 de săptămâni, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo și cu comparator activ (ustekinumab), și un studiu cu grup paralel (GRAVITI), multicentric, cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Toate cele trei studii au avut un protocol de tip „treat-through”: pacienții randomizați pentru tratament cu guselkumab (sau ustekinumab în cazul studiilor GALAXI 2 și GALAXI 3) au menținut această repartizare la tratament pe întreaga durată a studiului.

GALAXI 2 și GALAXI 3

În studiile de Fază III GALAXI 2 și GALAXI 3, formele moderate până la severe ale bolii Crohn active au fost definite printr-un scor al indicelui de activitate a bolii Crohn [CDAI] ≥ 220 și ≤ 450 și un scor endoscopic simplu pentru BC (SES-CD) ≥ 6 (sau ≥ 4 pentru pacienții cu boală ileală izolată). Criteriile suplimentare pentru GALAXI 2/3 au inclus o medie a frecvenței zilnice a scaunelor (FS) >3 sau o medie a scorului zilnic al durerii abdominale (DA) >1 .

În studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:2:2:1 pentru tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni; sau tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni; sau tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu ustekinumab în doză de aproximativ 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament de întreținere cu administrare subcutanată cu ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni; sau placebo. La non-răspondenții din grupul cu administrare de placebo s-a instituit tratament cu ustekinumab începând cu Săptămâna 12.

Un total de 1021 de pacienți au fost evaluați în cadrul studiilor GALAXI 2 (n=508) și GALAXI 3 (n=513). Vârsta mediană a fost de 34 de ani (interval cuprins între 18 și 83 de ani), 57,6% au fost de sex masculin; 74,3% s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,3% mongoloizi și 1,5% aparținând rasei negre.

În studiul GALAXI 2, 52,8% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior (50,6% au prezentat intoleranță sau eșec la cel puțin un tratament anti-TNFα anterior, 7,5% au prezentat intoleranță sau eșec la tratamentul anterior cu vedolizumab), 41,9% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 5,3% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 37,4% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 29,9% dintre pacienți erau tratați cu imunomodulatoare convenționale.

În GALAXI 3, 51,9% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior (50,3% au prezentat intoleranță sau eșec la cel puțin un tratament anti-TNF α anterior, 9,6% au prezentat intoleranță sau eșec la tratamentul anterior cu vedolizumab), 41,5% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 6,6% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 36,1% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 30,2% dintre pacienți erau tratați cu imunomodulatoare convenționale.

Rezultatele criteriilor finale de evaluare co-principale și a celor secundare majore, în comparație cu placebo, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, sunt prezentate în Tabelul 7 (Săptămâna 12) și Tabelul 8 (Săptămâna 48). Rezultatele criteriilor finale de evaluare secundare majore în Săptămâna 48, în comparație cu tratamentul cu ustekinumab, sunt prezentate în Tabelul 9 și Tabelul 10.

Tabelul 7: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității și criteriile finale secundare majore de evaluarea a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu placebo în Săptămâna 12, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %	Placebo %	Guselkumab tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %
Criterii finale de evaluare co-principale				
Remisiune clinică^b în Săptămâna 12				
Populație totală	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Răspuns endoscopic^e în Săptămâna 12				
Populație totală	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Criterii finale de evaluare secundare majore				
Remisiune PRO-2^f în Săptămâna 12				
Populație totală	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Răspuns privind fatigabilitatea^g în Săptămâna 12				
Populație totală	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Remisiune endoscopică^h în Săptămâna 12				
Populație totală	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Fără tratament biologic anterior ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Eșec la tratament biologic anterior ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă cu guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8 - Două grupuri de tratament cu guselkumab au fost combinate pentru această coloană, deoarece pacienții au urmat aceeași schemă de tratament de inducție cu administrare intravenoasă înainte de Săptămâna 12.
- ^b Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI <150.
- ^c Un număr suplimentar de 9 pacienți din grupul cu administrare de placebo și 38 de pacienți din grupul de tratament cu guselkumab 200 mg cu administrare intravenoasă nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.
- ^d Include răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.
- ^e Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisiunea PRO-2 este definită printr-un scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.
- ^g Răspunsul privind fatigabilitatea este definit ca o îmbunătățire cu ≥ 7 puncte a scorului PROMIS Fatigue Short Form 7a.
- ^h Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabelul 8: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu placebo în Săptămâna 48 în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^b
Remisiune clinică fără corticosteroizi^c în Săptămâna 48^f						
Populație totală	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Răspuns endoscopic^d în Săptămâna 48^f						
Populație totală	7% (N=76)	38% ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
- ^c Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi este definită printr-un scor CDAI <150 în Săptămâna 48 și fără tratament cu corticosteroizi în Săptămâna 48.
- ^d Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Participanții care au îndeplinit criteriile de răspuns inadecvat în Săptămâna 12 au fost considerați non-respondenți în Săptămâna 48, indiferent de brațul de tratament.

Tabelul 9: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu tratamentul cu ustekinumab în Săptămâna 48, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg→ injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^c	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg→ injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni ^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni ^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă → injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni ^c
Remisiune clinică în Săptămâna 48 și răspuns endoscopic^d în săptămâna 48						
Populație totală	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Răspuns endoscopic^e în Săptămâna 48^l						
Populație totală	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Remisiune endoscopică^f în Săptămâna 48						
Populație totală	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Remisiune clinică^g în Săptămâna 48						
Populație totală	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Remisiune clinică fără corticosteroizi^h în Săptămâna 48^l						
Populație totală	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Remisiune clinică durabilăⁱ în Săptămâna 48						
Populație totală	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisiune PRO-2^j în Săptămâna 48						
Populație totală	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de ustekinumab 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament cu administrare subcutanată de ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.

^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.

^c Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.

^d O asociere între remisiune clinică și răspuns endoscopic, așa cum sunt definite mai jos.

^e Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .

^f Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .

^g Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150 .

^h Remisiunea clinică fără utilizare de corticosteroizi este definită printr-un scor CDAI < 150 în Săptămâna 48 și fără tratament cu corticosteroizi în Săptămâna 48.

ⁱ Remisiunea clinică durabilă este definită printr-un scor CDAI < 150 pentru $\geq 80\%$ din numărul total de vizite efectuate între Săptămâna 12 și Săptămâna 48 (cel puțin 8 din 10 vizite), care trebuie să includă Săptămâna 48.

^j Remisiunea PRO-2 este definită printr-un scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.

^k $p < 0,05$

^l Răspunsurile în Săptămâna 48 au fost evaluate indiferent de răspunsul clinic din Săptămâna 12

Tabelul 10: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu tratamentul cu ustekinumab în Săptămâna 48, în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3 cumulate

	Ustekinumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă 6 mg/kg→ injecție cu administrare subcutanată, 90 mg, la interval de 8 săptămâni^a	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă→ injecție cu administrare subcutanată, 100 mg, la interval de 8 săptămâni^b	Guselkumab Tratament de inducție cu administrare intravenoasă→ injecție cu administrare subcutanată, 200 mg, la interval de 4 săptămâni^c
Remisiune clinică în Săptămâna 48 și răspuns endoscopic^d în Săptămâna 48			
Populație totală	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Răspuns endoscopic^g în Săptămâna 48			
Populație totală	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Remisiune endoscopică^h în Săptămâna 48			
Populație totală	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Remisiune clinicăⁱ în Săptămâna 48			
Populație totală	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Fără tratament biologic anterior ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Eșec la tratament biologic anterior ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

-
- ^a Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de ustekinumab 6 mg/kg în Săptămâna 0, urmat de tratament cu administrare subcutanată de ustekinumab 90 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
 - ^b Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
 - ^c Tratament de inducție cu administrare intravenoasă de guselkumab 200 mg în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8, urmat de tratament cu administrare subcutanată de guselkumab 200 mg, la interval de 4 săptămâni, timp de până la 48 de săptămâni.
 - ^d O asociere între remisiune clinică și răspuns endoscopic, așa cum sunt definite mai jos.
 - ^e Un număr suplimentar de 14 pacienți din grupul de tratament cu ustekinumab, 21 de pacienți din grupul cu guselkumab 200 mg cu administrare subcutanată, la interval de 4 săptămâni, și 17 pacienți din grupul cu guselkumab 100 mg cu administrare subcutanată, la interval de 8 săptămâni, nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.
 - ^f Include răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.
 - ^g Răspunsul endoscopic este definit ca o îmbunătățire $\geq 50\%$ față de valoarea inițială a scorului SES-CD sau un scor SES-CD ≤ 2 .
 - ^h Remisiunea endoscopică este definită printr-un scor SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150 .

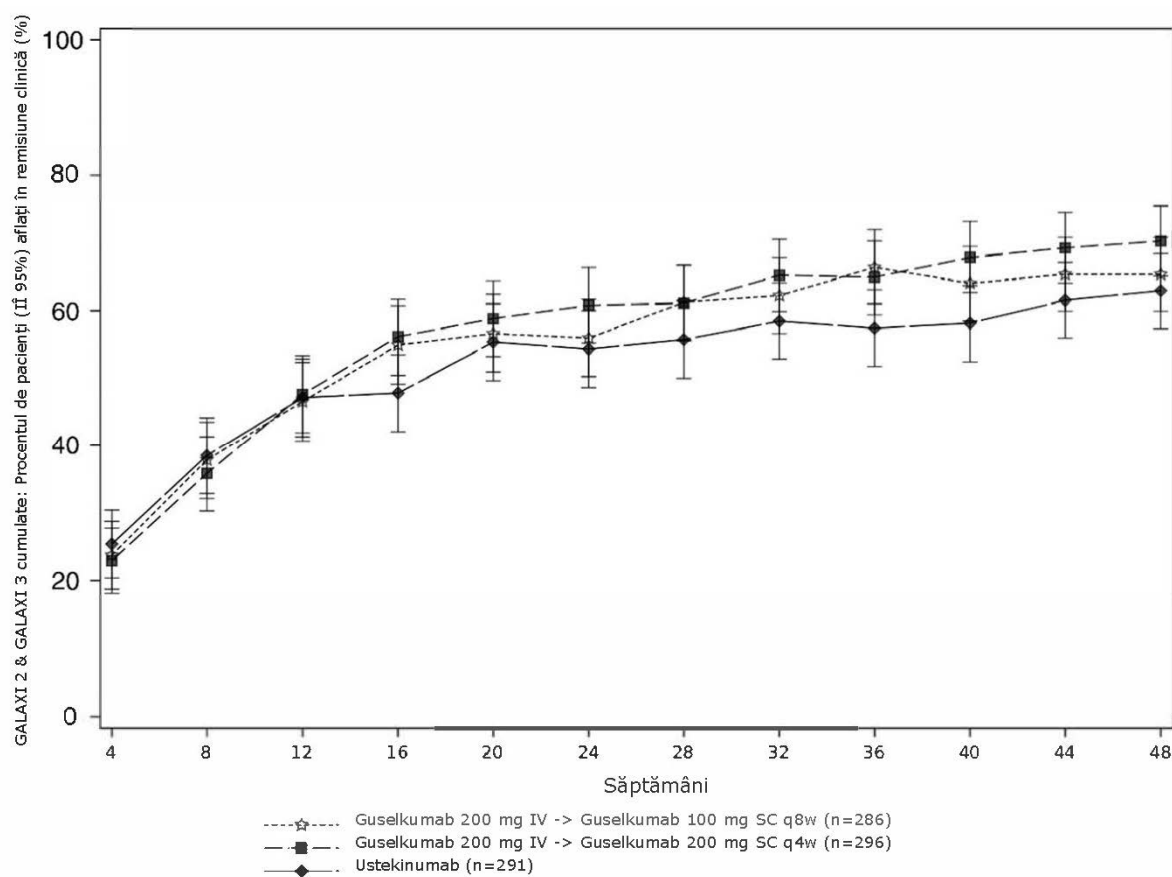
În studiile GALAXI 2 și GALAXI 3, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate în mod constant indiferent de vârstă, sex, rasă și greutate corporală.

În analiza cumulată a subpopulațiilor din studiile de Fază III GALAXI, pacienții cu încărcătură inflamatorie crescută după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție au obținut beneficii suplimentare în urma administrării subcutanate de guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, comparativ schemele de tratament cu doză de întreținere de 100 mg cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni. S-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere clinic între cele două grupuri în funcție de doză de guselkumab, în rândul pacienților cu o valoare a CRP > 5 mg/l după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție, pentru criteriile finale de evaluare a remisiunii clinice în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 54,1% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 71,0%); răspuns endoscopic în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 36,5% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 50,5%); și remisiune PRO-2 în Săptămâna 48 (100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni: 51,8% comparativ cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni: 61,7%).

Remisiunea clinică în timp

Scorurile CDAI au fost înregistrate la fiecare vizită a pacientului. Procentul de pacienți aflați în remisiune clinică până în Săptămâna 48 este prezentat în Figura 3.

Figura 3: Procentul de pacienți aflați în remisiune clinică până în Săptămâna 48 în studiile GALAXI 2 și GALAXI 3 cumulate



Calitatea vieții legate starea de sănătate

Au fost observate îmbunătățiri mai importante în Săptămâna 12 față de momentul inițial în grupurile de tratament cu guselkumab, comparativ cu placebo, în ceea ce privește calitatea vieții specifică bolii inflamatorii intestinale (BII), evaluată prin scorul total IBDQ. Îmbunătățirile s-au menținut până în Săptămâna 48 în ambele studii.

GRAVITI

În studiul de Fază III GRAVITI, formele moderate până la severe ale bolii Crohn active au fost definite printr-un scor CDAI ≥ 220 și ≤ 450 și un scor specific BC (SES-CD) ≥ 6 (sau ≥ 4 pentru pacienții cu boală ileală izolată) și o medie a scorului zilnic FS ≥ 4 sau o medie a scorului zilnic DA ≥ 2 .

În studiul GRAVITI, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 pentru tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratament de întreținere cu doza de guselkumab 200 mg, administrată subcutanat la interval de 4 săptămâni sau administrare de placebo. Toți pacienții din grupul cu administrare de placebo care au îndeplinit criteriile de salvare au urmat tratament de inducție cu administrare subcutanată cu doza de guselkumab 400 mg în Săptămânile 16, 20 și 24, urmat de tratament cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni.

Au fost evaluați, în total, 347 de pacienți. Vârsta mediană a pacienților a fost de 36 de ani (interval cuprins între 18 și 83 de ani), 58,5% au fost de sex masculin, 66% s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,9% mongoloizi și 2,6% aparținând rasei negre.

În studiul GRAVITI, 46,4% dintre pacienți au prezentat eșec la cel puțin un tratament biologic anterior, 46,4% nu utilizaseră tratament biologic anterior, iar 7,2% nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior. La momentul inițial, 29,7% dintre pacienți utilizau tratament cu corticosteroizi cu administrare orală și 28,5% dintre pacienți utilizau tratament cu imunomodulatoare convenționale.

Rezultatele criteriilor finale de evaluare co-principale și ale criteriilor secundare majore de eficacitate comparativ cu placebo în Săptămâna 12 sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității și criteriile finale secundare majore de evaluare a eficacității tratamentului cu guselkumab în comparație cu placebo în Săptămâna 12, în studiul GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg injecție subcutanată ^a
Criterii finale co-principale de evaluare a eficacității		
Remisiune clinică^b în Săptămâna 12		
Populație totală	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Răspuns endoscopic^f în Săptămâna 12		
Populație totală	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Criterii finale secundare majore de evaluare a eficacității		
Răspuns clinic^g în Săptămâna 12		
Populație totală	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisiune PRO-2^h în Săptămâna 12		
Populație totală	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Fără tratament biologic anterior ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Eșec la tratament biologic anterior ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg, cu administrare subcutanată, în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8

^b Remisiune clinică: scor CDAI <150

^c p < 0,001

^d Un număr suplimentar de 8 pacienți din grupul cu administrare de placebo și 17 pacienți din grupul de tratament cu guselkumab 400 mg, cu administrare subcutanată, nu au prezentat eșec la un tratament biologic anterior.

^e Include răspuns inadecvat, pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab) pentru boala Crohn.

^f Răspuns endoscopic: îmbunătățire ≥50% față de valoarea inițială a scorului SES-CD.

^g Răspuns clinic: reducere cu ≥100 de puncte față de valoarea inițială a scorului CDAI sau scor CDAI <150.

^h Remisiunea PRO-2: scor mediu zilnic DA de sau sub 1 și scor mediu zilnic FS de sau sub 3 și nicio agravare a DA sau FS față de momentul inițial.

Remisiunea clinică în Săptămâna 24 a fost obținută de un procent semnificativ mai mare de pacienți cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 100 mg, la interval de 8 săptămâni sau 200 mg, la interval de 4 săptămâni, comparativ cu placebo (60,9% și 58,3% comparativ cu, respectiv, 21,4%, ambele valori p < 0,001). Remisiunea clinică în Săptămâna 48 a fost obținută de 60% și 66,1% dintre pacienții cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu doza de guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau, respectiv, doza de 200 mg, administrată subcutanat, la interval de 4 săptămâni (ambele valori p < 0,001 comparativ cu placebo).

Răspunsul endoscopic în Săptămâna 48 a fost obținut de 44,3% și 51,3% dintre pacienții cu tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg, urmat de tratament cu doza de

guselkumab 100 mg, administrată subcutanat, la interval de 8 săptămâni sau, respectiv, doza de 200 mg, administrată subcutanat, la interval de 4 săptămâni (ambele valori $p < 0,001$, comparativ cu placebo).

Calitatea vieții legate de starea de sănătate

În studiul GRAVITI, s-au observat îmbunătățiri semnificative, din punct de vedere clinic, în ceea ce privește calitatea vieții specifice BII, evaluată prin intermediul scorului total IBDQ în Săptămâna 12 și în Săptămâna 24, comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu guselkumab la una sau mai multe subgrupe de populații de copii și adolescenți pentru colita ulcerativă și boala Crohn (vezi pct. 4.2 pentru utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 mg la pacienți sănătoși, guselkumab a atins o medie ($\pm$ DS) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) ($\pm$ DS) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ în aproximativ 5,5 zile după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a guselkumab după o singură injecție subcutanată de 100 mg a fost estimată la aproximativ 49% la subiecții sănătoși.

La pacienții cu psoriazis în plăci, după administrările subcutanate ale dozei de guselkumab 100 mg în Săptămânile 0 și 4 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, concentrațiile plasmatice ale guselkumab la starea de echilibru au fost atinse în Săptămâna 20. Concentrațiile plasmatice medii ($\pm$ DS) la starea de echilibru ale guselkumab în două studii de Fază III la pacienți cu psoriazis în plăci au fost de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ și de $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Farmacocinetica guselkumab la pacienții cu artrită psoriazică a fost similară cu cea a pacienților cu psoriazis. După administrarea subcutanată a guselkumab 100 mg în Săptămânile 0, 4 și la fiecare 8 săptămâni ulterior, concentrația plasmatică medie de guselkumab la starea de echilibru a fost tot de aproximativ 1,2 $\mu\text{g/ml}$. După administrarea subcutanată a guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, concentrația plasmatică medie de guselkumab la starea de echilibru a fost de aproximativ 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmacocinetica guselkumab a fost similară la pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn. În urma administrării schemei recomandate de dozare intravenoasă de inducție cu guselkumab 200 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, media concentrației plasmatice maxime de guselkumab în Săptămâna 8 a fost de 68,27 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu colită ulcerativă și de 70,5 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu boală Crohn.

În urma administrării schemei recomandate de tratament de inducție cu administrare subcutanată a dozei de guselkumab 400 mg în Săptămânile 0, 4 și 8, media concentrației plasmatice maxime de guselkumab în săptămâna 8 a fost estimată la 28,8 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu colită ulcerativă și la 27,7 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu boală Crohn. Expunerea sistemică totală (ASC) după schema recomandată de tratament de inducție a fost similară după tratamentul de inducție cu administrare subcutanată și cel cu administrare intravenoasă.

După administrarea subcutanată a tratamentului de întreținere cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni sau guselkumab 200 mg la fiecare 4 săptămâni la pacienții cu colită ulcerativă, concentrațiile plasmatice medii de guselkumab la starea de echilibru au fost de aproximativ 1,4 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 10,7 $\mu\text{g/ml}$.

La pacienții cu boală Crohn, după administrarea subcutanată a tratamentului de întreținere cu doza de guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni sau cu doza de guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, concentrațiile plasmatice medii de guselkumab la starea de echilibru au fost de aproximativ 1,2 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 10,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție de fază terminală (V_z) după administrarea intravenoasă a unei doze unice la subiecții sănătoși a variat între 7 și 10 l, în toate studiile.

Metabolizare

Nu sunt disponibile date despre modul exact de metabolizare a guselkumab. Fiind un anticorp monoclonal uman IgG, se anticipează că guselkumab se descompune în peptide mici și aminoacizi pe căile catabolice, în același mod cu IgG endogenă.

Eliminare

Clearance-ul (Cl) sistemic mediu după administrarea intravenoasă a unei doze unice la subiecții sănătoși a variat între 0,288 și 0,479 l/zi, în toate studiile. Timpul de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) mediu al guselkumab a fost de aproximativ 17 zile la voluntari sănătoși și de aproximativ 15 până la 18 zile la pacienții cu psoriazis în plăci, în toate studiile, și de aproximativ 17 zile la pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn.

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat că utilizarea concomitentă de AINS, AZA, 6-MP, corticosteroizi orali și csDMARD precum MTX nu a afectat clearance-ul guselkumab.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică la guselkumab (C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ASC) a crescut într-o manieră aproximativ proporțională cu doza, după administrarea subcutanată a unei doze unice variind între 10 mg și 300 mg la voluntari sănătoși sau pacienți cu psoriazis în plăci. Concentrațiile plasmatice de guselkumab au fost aproximativ proporționale cu doza după administrarea intravenoasă la pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica guselkumab nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții vârstnici. Din 1384 de pacienți cu psoriazis în plăci expuși la guselkumab în studii clinice de Fază III și incluși în analiza farmacocinetică populațională, 70 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, inclusiv 4 pacienți care aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Dintre cei 746 de pacienți cu artrită psoriazică expuși la guselkumab în studiile clinice de Fază III, un total de 38 de pacienți aveau cel puțin 65 de ani și niciun pacient nu avea o vârstă mai mare de 75 de ani. Dintre cei 859 de pacienți cu colită ulcerativă expuși la guselkumab în studii clinice de Fază II/III și incluși în analiza farmacocinetică a populației, un total de 52 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 9 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Dintre cei 1009 pacienți cu boală Crohn expuși la guselkumab în studii clinice de Fază III și incluși în analiza farmacocinetică a populației, un total de 39 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 5 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste.

Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu psoriazis în plăci, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn au indicat faptul că nu au existat modificări evidente ale Cl/F estimat la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani, sugerând că nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a stabili efectul insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii guselkumab. Eliminarea pe cale renală a guselkumab ca atare, un anticorp monoclonal (mAB) IgG, se anticipează a fi redusă și de importanță minoră; în mod similar, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să influențeze clearance-ul guselkumab, deoarece anticorpii monoclonali IgG sunt eliminați, în principal, prin catabolism intracelular. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, clearance-ul creatininei sau funcția hepatică nu au avut un impact semnificativ asupra clearance-ului guselkumab.

Greutatea corporală

Clearance-ul și volumul de distribuție ale guselkumab cresc odată cu creșterea greutății corporale, cu toate acestea, datele observate din studiile clinice indică faptul că nu se justifică ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special pentru om, conform studiilor convenționale asupra siguranței farmacologice, a toxicității după doze repetate și a toxicității asupra funcției de reproducere și de dezvoltare pre- și postnatală.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la maimuțe *cynomolgus*, guselkumab a fost bine tolerat atunci când a fost administrat intravenos și subcutanat. Administrarea subcutanată săptămânală a unei doze de 50 mg/kg la maimuțe a avut ca rezultat valori de expunere (ASC) de cel puțin 23 de ori mai mari decât expunerile clinice maxime după o doză de 200 mg administrată intravenos. De asemenea, nu au fost observate reacții adverse de imunotoxicitate sau farmacologice de siguranță cardiovasculară pe durata efectuării studiilor privind toxicitatea după doze repetate sau într-un studiu de farmacologie ținut pe siguranța cardiovasculară, efectuat la maimuțele *cynomolgus*.

Nu au fost observate modificări pre-neoplazice în evaluările histopatologice la animalele tratate timp de până la 24 de săptămâni sau după perioada de recuperare de 12 săptămâni în care substanța activă a putut fi depistată în plasmă.

Nu au fost efectuate studii privind mutagenicitatea sau carcinogenicitatea guselkumab.

Guselkumab nu a putut fi depistat în laptele maimuțelor *cynomolgus* la măsurarea în ziua 28 după parturiție.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

EDTA disodic dihidrat
Histidină
Monohidrat monoclorhidrat de histidină
Metionină
Polisorbat 80 (E433)
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Tremfya trebuie diluat doar cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, 9 mg/ml (0,9%). Tremfya nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin intermediul

aceleiași linii intravenoase.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Soluție diluată perfuzabilă

Soluția diluată perfuzabilă poate fi păstrată la temperatura camerei, până la 25°C, timp de maxim 10 ore. Timpul de păstrare la temperatura camerei începe odată ce soluția diluată a fost preparată. Administrarea perfuziei trebuie finalizată în termen de 10 ore de la diluarea în puna de perfuzie.

A nu se congela.

Aruncați orice cantitate rămasă neutilizată din soluția perfuzabilă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedesfăcut

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon din sticlă transparentă de tip I, închis cu dop din cauciuc butilic, cu sigiliu din aluminiu și cu capac cu clapă superioară din polipropilenă.

Tremfya este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tremfya soluție pentru perfuzie intravenoasă trebuie diluată, preparată și administrată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. Tremfya nu conține conservanți. Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Inspectați Tremfya vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare înainte de administrare. Tremfya este o soluție limpede și incoloră până la gălbuie, care poate conține particule mici translucide. A nu se utiliza dacă lichidul conține particule mari, prezintă modificări de culoare sau este tulbure.

Instrucțiuni pentru diluare și administrare

Introduceți Tremfya într-o pună de perfuzie intravenoasă de 250 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile, după cum urmează:

1. Se extrag și apoi se aruncă 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, din puna de perfuzie de 250 ml, care este egală cu volumul de Tremfya care urmează să fie adăugat.
2. Se extrag 20 ml de Tremfya din flacon și se adaugă în puna de perfuzie intravenoasă de 250 ml de soluție clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile, obținând o concentrație finală de 0,8 mg/ml. Se agită ușor soluția diluată. Aruncați flaconul cu orice cantitate de soluție rămasă.
3. Inspectați vizual soluția diluată pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare înainte de administrarea perfuziei. Administrați prin perfuzie intravenoasă soluția diluată într-un interval de timp de cel puțin o oră.
4. Utilizați doar un set de perfuzie cu filtru în linie, steril, nepirogenic, cu afinitate scăzută pentru proteine (dimensiunea porilor 0,2 micrometri).
5. Nu perfuzați Tremfya concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.

6. Aruncați orice medicament neutilizat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017
Data ultimei reînnoiri: 15 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGICE ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGICE ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută / 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută / 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut / 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 2 (2 ambalaje cu câte 1) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/004 (2 ambalaje, fiecare cu 1 seringă preumplută)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
Component al unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE
--

Tremfya 100 mg injecție
guselkumab
s.c.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

1 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

Înainte de administrare, citiți în întregime Instrucțiunile de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 2 (2 ambalaje a câte 1) stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare. A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/003 (2 cutii, fiecare conținând 1 stilou injector (pen) preumplut)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut
Component al unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

Înainte de administrare, citiți în întregime Instrucțiunile de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE
--

Tremfya 100 mg injecție
guselkumab
s.c.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

1 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 2 (2 ambalaje a câte 1) stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/011 (2 cutii, fiecare conținând 1 stilou injector (pen) preumplut)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut
Component al unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE
ADMINISTRARE**

Tremfya 100 mg injecție
guselkumab
s.c.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 200 mg în 2 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 200 mg în 2 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 2 (2 ambalaje cu câte 1) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/007 (2 ambalaje, fiecare cu 1 seringă preumplută)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 200 mg în 2 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
Component al unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE
--

Tremfya 200 mg injecție
guselkumab
s.c.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

2 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 200 mg în 2 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

PushPen

1 stilou injector (pen) preumplut

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 200 mg în 2 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

PushPen

Ambalaj multiplu: 2 (2 ambalaje cu câte 1) stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/009 (2 cutii, fiecare conținând 1 stilou injector (pen) preumplut)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ DIN AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 200 mg în 2 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

PushPen

1 stilou injector (pen) preumplut

Component al unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tremfya 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Tremfya 200 mg injecție
guselkumab
s.c.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA EXTERIOARĂ A FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
guselkumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 200 mg guselkumab în 20 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: EDTA disodic dihidrat, histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, metionină, polisorbitat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
200 mg/20 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1234/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare pentru neincluderea informațiilor în Braille acceptată.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE ETICHETA FLACONULUI
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE
--

Tremfya 200 mg concentrat steril
guselkumab

2. MOD DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după diluare.
A nu se agita.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

200 mg/20 ml

6. ALTELE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tremfya 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută guselkumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya
3. Cum să utilizați Tremfya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tremfya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează

Tremfya conține substanța activă guselkumab, care este un tip de proteină numită anticorp monoclonal.

Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-23, care este prezentă în cantități mari la persoanele cu psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn.

Psoriazisul în plăci

Tremfya se folosește pentru tratamentul adulților diagnosticați cu „psoriazis în plăci” o boală inflamatorie care afectează pielea și unghiile, în formele moderate până la severe.

Tremfya poate îmbunătăți starea pielii și aspectul unghiilor și poate reduce simptomele cum ar fi descuamarea, decojirea, exfolierea, mâncărimea, durerea și senzația de arsură.

Artrită psoriazică

Tremfya este utilizat pentru a trata o afecțiune numită „artrită psoriazică”, o boală inflamatorie a articulațiilor însoțită adeseori de psoriazis în plăci. Dacă aveți artrită psoriazică, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la aceste medicamente nu este suficient de bun sau în cazul în care manifestați o intoleranță, vi se va administra Tremfya pentru a reduce semnele și simptomele bolii. Tremfya poate fi utilizat singur sau împreună cu un alt medicament numit metotrexat.

Utilizarea Tremfya în artrita psoriazică vă va aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, încetinirea deteriorării cartilajului și osului articulațiilor și îmbunătățirea capacității de a desfășura activități zilnice normale.

Colită ulcerativă

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi

alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în colita ulcerativă vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, inclusiv a scaunelor cu sânge, a nevoii urgente de a merge la toaletă și a numărului de ori în care mergeți la toaletă, a durerilor abdominale și a inflamației mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

Boală Crohn

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratament este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în boala Crohn vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, cum ar fi diareea, durerea abdominală și inflamația mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya

Nu utilizați Tremfya

- dacă sunteți alergic la guselkumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă suspectați că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Tremfya.
- Dacă aveți o infecție activă, incluzând tuberculoză activă

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Tremfya:

- dacă urmați tratament pentru o infecție;
- dacă aveți o infecție care nu trece sau care revine;
- dacă aveți tuberculoză sau ați intrat în contact cu cineva care are tuberculoză;
- dacă credeți că aveți o infecție sau dacă aveți simptomele unei infecții (vezi mai jos la „Atenție la infecții și reacții alergice”);
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat în timpul tratamentului cu Tremfya.

Dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Tremfya.

La recomandarea medicului dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de analize de sânge înainte de a începe să luați Tremfya precum și în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă aveți niveluri ridicate de enzime hepatice, la cererea medicului dumneavoastră. Creșteri ale enzimelor hepatice pot apărea mai frecvent la pacienții cărora li se administrează Tremfya la fiecare 4 săptămâni decât celor cărora li se administrează Tremfya la fiecare 8 săptămâni (vezi „Cum să utilizați Tremfya” la punctul 3).

Atenție la infecții și reacții alergice

Tremfya are potențialul de a determina reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. În timpul tratamentului cu Tremfya trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni.

Semnele și simptomele de infecție pot include febră sau simptome asemănătoare gripei; dureri musculare; tuse; dificultăți la respirație; senzație de arsură la urinat sau urinat mai des decât de obicei; prezență a sângelui în flegmă (mucus); scădere în greutate; diaree sau durere de stomac; piele caldă, roșie sau dureroasă sau iritații pe corp care sunt diferite de psoriazis.

Reacții alergice grave au apărut la tratamentul cu Tremfya. Simptomele pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire sau la respirație, amețeală sau vertij sau urticarie (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4).

Opriiți tratamentul cu Tremfya și spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la medic imediat ce observați orice semne care sugerează o posibilă reacție alergică gravă sau o infecție.

Copii și adolescenți

Tremfya nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Tremfya împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat. Unele vaccinuri (numite vaccinuri cu virus viu) nu sunt permise în timpul tratamentului cu Tremfya.

Sarcina și alăptarea

- Tremfya nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece efectele acestui medicament asupra femeilor gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie aflată la vârstă fertilă, vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți metode adecvate de contracepție, în timpul tratamentului cu Tremfya și timp de cel puțin 12 săptămâni de la ultima doză de Tremfya. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Tremfya.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Tremfya să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Tremfya conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbate 80 per seringă preumplută, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tremfya

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate de Tremfya se administrează și cât timp

Medicul dumneavoastră va decide cât timp va trebui să utilizați Tremfya.

Psoriazis în plăci

- Doza este de 100 mg (conținutul unei seringi preumplute) administrată injectabil sub piele (injecție subcutanată). Injecția vă va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.
- După prima doză, vi se va administra următoarea doză după 4 săptămâni, iar ulterior la interval de 8 săptămâni.

Artrita psoriazică

- Doza este de 100 mg (conținutul unei seringi preumplute) administrată injectabil sub piele (injecție subcutanată). Injecția vă va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.

- După prima doză, vi se va administra următoarea doză după 4 săptămâni, iar ulterior la interval de 8 săptămâni. La unii pacienți, după prima doză, Tremfya poate fi administrat la fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide cât de des vi se poate administra Tremfya.

Colita ulcerativă

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: Prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: Prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată sub piele (injecție subcutanată) în diferite locuri ale corpului. După prima doză, veți utiliza o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200 mg va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere veți primi:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Boala Crohn

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată), în diferite părți de la nivelul corpului. După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200 mg va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere vi se va administra:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Puteți decide, împreună cu medicul dumneavoastră, să vă autoadministrați Tremfya, caz în care, veți fi instruit corespunzător cum să vă autoadministrați injectabil Tremfya. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice întrebări referitoare la autoadministrarea injecției. Este important să nu încercați să vă administrați injecția până când medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă instruiește în acest sens.

Pentru instrucțiuni detaliate despre modul cum să utilizați Tremfya, citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare”, care sunt incluse în ambalaj.

Dacă utilizați Tremfya mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Tremfya decât trebuie sau dacă doza v-a fost administrată mai devreme decât a fost recomandat, informați medicul.

Dacă uitați să utilizați Tremfya

Dacă ați uitat să administrați injectabil o doză din Tremfya, informați medicul.

Dacă încetați să utilizați Tremfya

Nu opriți tratamentul cu Tremfya, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, este posibil ca simptomele dumneavoastră să revină.

Dacă mai aveți întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau adresați-vă medicului imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții alergice grave posibile (pot afecta până la 1 din 100 persoane) – semnele și simptomele pot include:

- dificultăți la respirație sau înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu erupții roșiatice pe piele sau umflături
- amețelă, tensiune arterială mică sau vertij

Alte reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt toate ușoare până la moderate. În cazul în care oricare dintre aceste reacții adverse devine severă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- diaree
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- scădere a numărului unui tip de leucocite numite neutrofile
- infecții cu virusul herpes simplex
- infecție fungică la nivelul pielii, de exemplu între degetele de la picioare (de exemplu, afecțiunea numită „picior de atlet“)
- infecție gastrointestinală (gastroenterită)
- urticarie
- înroșire, iritare sau durere la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tremfya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii și pe ambalaj, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A nu se agita.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari. Înainte de utilizare, scoateți cutia din frigider, țineți seringă preumplută în ambalajul original și lăsați-o să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tremfya

- Substanța activă este guselkumab. Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 100 mg în 1 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80 (E433), sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tremfya și conținutul ambalajului

Tremfya este o soluție injectabilă (injecție) limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Este disponibilă în ambalaje care conțin o seringă preumplută și într-un ambalaj multiplu conținând 2 cutii fiecare, fiecare conținând 1 seringă preumplută. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**Instrucțiuni de utilizare
Tremfya
Seringă preumplută 100 mg**



DISPOZITIV PENTRU O SINGURĂ UTILIZARE

Important

Dacă medicul dumneavoastră decide că vă puteți autoinjecta Tremfya sau o persoană care vă îngrijește vă poate administra injecțiile cu Tremfya la domiciliu, trebuie să fiți instruit asupra modului corect de pregătire și administrare injectabilă a Tremfya, cu ajutorul seringii preumplute, înainte de a vă administra injecția.

Vă rugăm să citiți aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza seringă preumplută de Tremfya și de fiecare dată când vi se reînnoiește prescripția medicală. Pot exista informații noi. Acest ghid de instrucțiuni nu înlocuiește discuția cu medicul dumneavoastră despre boala sau tratamentul dumneavoastră. De asemenea, vă rugăm să citiți cu atenție prospectul, înainte de a începe administrarea injecției și să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre orice întrebări pe care le aveți.

Seringă preumplută de Tremfya este destinată administrării injecției sub piele, nu în mușchi sau venă. După injecție, acul se va retrage în corpul dispozitivului, blocându-se la locul său.



Informații despre păstrarea medicamentului

A se păstra la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C. A **nu** se congela.

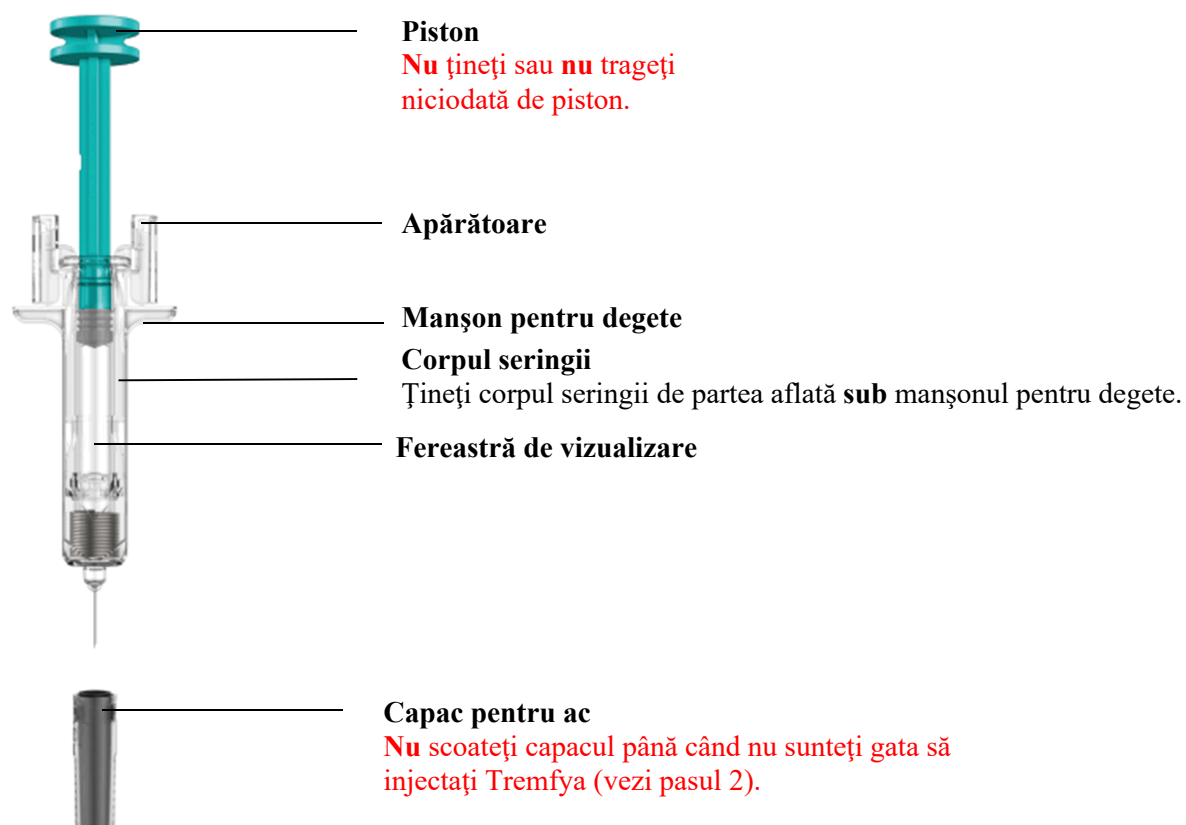
Păstrați seringă preumplută în ambalajul original pentru a o proteja de lumină și de deteriorare.

Nu lăsați Tremfya și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.

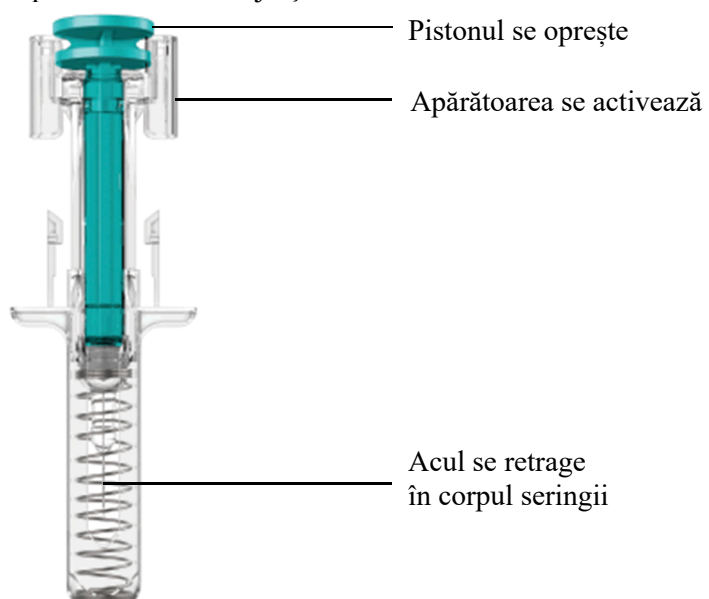
Nu agitați niciodată seringă preumplută.

Pe scurt despre seringă preumplută

Înainte de a administra injecția



După administrarea injecției



Veți avea nevoie de următoarele materiale:

- 1 tampon cu alcool
- 1 tampon de vată sau o bucată de tifon
- 1 pansament adeziv
- 1 container pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 3)

1. Pregătirea pentru administrarea injecției



Verificați cutia

Scoateți din frigider cutia cu seringă preumplută.

Păstrați seringă preumplută în cutie și așezați cutia pe o suprafață plană, la temperatura camerei, timp de **cel puțin 30 de minute** înainte de utilizare.

Nu încălziți seringă în niciun alt mod.

Verificați data expirării („EXP”) înscrisă pe spatele cutiei.

Nu utilizați dacă data de expirare a fost depășită.

Nu injectați medicamentul dacă perforațiile de pe cutie sunt rupte.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.



Alegeți locul de administrare a injecției

Pentru administrarea injecției, alegeți unul dintre următoarele locuri:

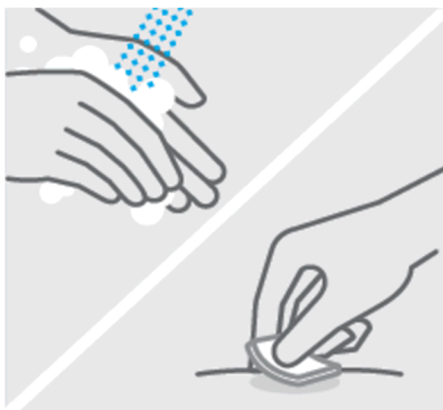
- **Partea frontală a coapselor** (recomandat)
- Partea inferioară a abdomenului

Nu administrați injecția în zona cu raza de 5 cm situată în jurul ombilicului.

- Partea posterioară a brațelor (dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește)

Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, prezintă vânătăi, înroșiri, este acoperită cu coji (scuame) sau întărită.

Nu administrați injecția în zonele cu cicatrici sau vergeturi.

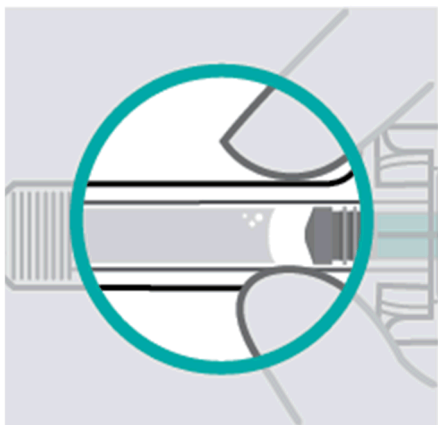


Curățați locul administrării injecției

Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă caldă.

Ștergeți locul de administrare a injecției pe care l-ați ales cu un tampon cu alcool și așteptați să se usuce.

Nu atingeți, nu ventilați sau nu suflați spre locul de injectare după ce l-ați curățat.



Verificați lichidul

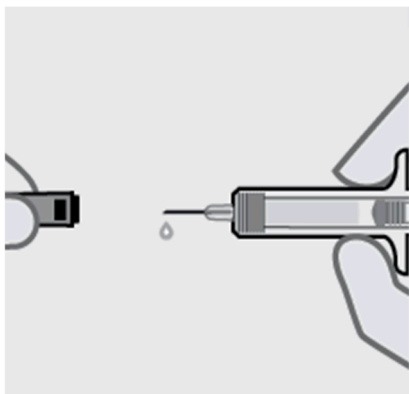
Scoateți seringă preumplută din cutie.

Verificați lichidul prin fereastra de vizualizare. Acesta trebuie să fie limpede, incolor până la ușor gălbui și poate conține unele particule mici albe sau translucide. De asemenea, este posibil să vedeți una sau mai multe bule de aer.

Acest lucru este normal.

Nu administrați injecția dacă lichidul este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.

2. Administrații injectabil Tremfya cu ajutorul seringii preumplute



Scoateți capacul pentru ac

Țineți seringă de corp și trageți drept capacul pentru ac.

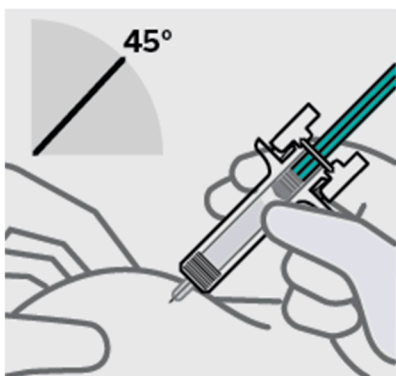
Este normal să vedeți o picătură de lichid.

Administrați injecția în interval de 5 minute după scoaterea capacului pentru ac.

Nu puneți capacul înapoi, deoarece poate deteriora acul.

Nu atingeți acul sau nu-l lăsați să se atingă de alte suprafețe.

Nu utilizați Tremfya, dacă seringă preumplută a fost scăpată pe jos. Pentru reînnoirea prescripției medicale, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.



Poziționați degetele și introduceți acul

Așezați degetul mare, arătătorul și degetul mijlociu **direct pe manșonul pentru degete**, conform ilustrației.

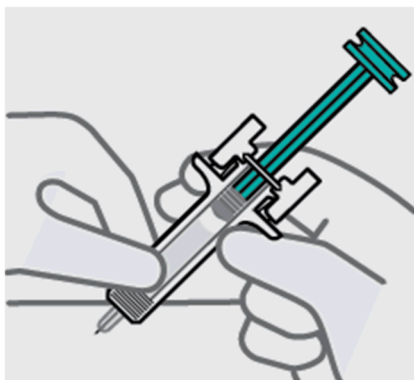
Nu atingeți pistonul sau suprafața de deasupra manșonului pentru degete deoarece se poate activa dispozitivul de siguranță a acului.

Cu cealaltă mână prindeți pielea la locul de administrare a injecției.

Poziționați seringă într-un unghi de 45° față de piele.

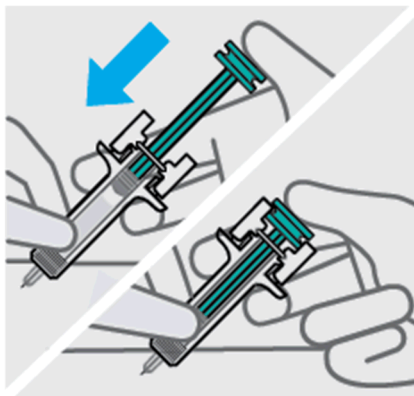
Este important să prindeți suficientă piele pentru a administra **injecția sub piele** și nu în mușchi.

Introduceți acul cu o mișcare rapidă și scurtă.



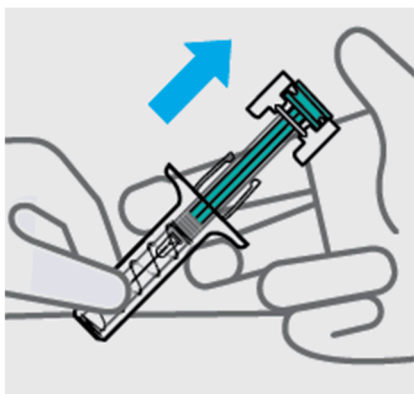
Dați drumul pielii și repositionați mâna.

Cu mâna liberă prindeți corpul seringii.



Apăsați pistonul.

Așezați degetul mare de la cealaltă mână pe piston și apăsați-l **până se oprește**.



Eliberați presiunea de pe piston

Apărătoarea va acoperi acul și se va fixa la locul său, iar acul va ieși din piele.

3. După administrarea injecției



Aruncați seringă preumplută folosită

Puneți seringă folosită în containerul pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.

Nu aruncați (eliminați) seringă preumplută pe calea deșeurilor menajere.

Asigurați-vă că recipientul este eliminat conform instrucțiunilor medicului sau ale asistentei medicale atunci când containerul este plin.



Verificați locul administrării injecției

Există posibilitatea să apară puțin sânge sau lichid la locul de administrare a injecției. Țineți apăsat cu un tampon de vată sau cu o bucată de tifon până când se oprește sângerarea.

Nu frecați locul de administrare a injecției.

Dacă este necesar, acoperiți locul administrării injecției cu un bandaj.

Acum, injecția dumneavoastră este administrată!



Aveți nevoie de ajutor?

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre orice întrebări pe care le puteți avea.

Pentru asistență suplimentară sau pentru a împărtăși opinia dumneavoastră, consultați prospectul pentru datele de contact ale reprezentanței locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tremfya 100 mg OnePress soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut guselkumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya
3. Cum să utilizați Tremfya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tremfya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează

Tremfya conține substanța activă guselkumab, care este un tip de proteină numită anticorp monoclonal.

Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-23, care este prezentă în cantități mari la persoanele cu psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn.

Psoriazul în plăci

Tremfya se folosește pentru tratamentul adulților diagnosticați cu „psoriazis în plăci” o boală inflamatorie care afectează pielea și unghiile, în formele moderate până la severe.

Tremfya poate îmbunătăți starea pielii și aspectul unghiilor și poate reduce simptomele cum ar fi descuamarea, decojirea, exfolierea, mâncărimea, durerea și senzația de arsură.

Artrită psoriazică

Tremfya este utilizat pentru a trata o afecțiune numită „artrită psoriazică”, o boală inflamatorie a articulațiilor însoțită adeseori de psoriazis în plăci. Dacă aveți artrită psoriazică, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la aceste medicamente nu este suficient de bun sau în cazul în care manifestați o intoleranță, vi se va administra Tremfya pentru a reduce semnele și simptomele bolii. Tremfya poate fi utilizat singur sau împreună cu un alt medicament numit metotrexat.

Utilizarea Tremfya în artrita psoriazică vă va aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, încetinirea deteriorării cartilajului și osului articulațiilor și îmbunătățirea capacității de a desfășura activități zilnice normale.

Colită ulcerativă

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi

alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în colita ulcerativă vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, inclusiv a scaunelor cu sânge, a nevoii urgente de a merge la toaletă și a numărului de ori în care mergeți la toaletă, a durerilor abdominale și a inflamației mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

Boală Crohn

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în boala Crohn vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, cum ar fi diareea, durerea abdominală și inflamația mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya

Nu utilizați Tremfya

- dacă sunteți alergic la guselkumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă suspectați că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Tremfya
- Dacă aveți o infecție activă, incluzând tuberculoză activă.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Tremfya:

- dacă urmați tratament pentru o infecție;
- dacă aveți o infecție care nu trece sau care revine;
- dacă aveți tuberculoză sau ați intrat în contact cu cineva care are tuberculoză;
- dacă credeți că aveți o infecție sau dacă aveți simptomele unei infecții (vezi mai jos la „Atenție la infecții și reacții alergice”);
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat în timpul tratamentului cu Tremfya.

Dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Tremfya.

La recomandarea medicului dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de analize de sânge înainte de a începe să luați Tremfya precum și în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă aveți niveluri ridicate de enzime hepatice, la cererea medicului dumneavoastră. Creșteri ale enzimelor hepatice pot apărea mai frecvent la pacienții cărora li se administrează Tremfya la fiecare 4 săptămâni decât celor cărora li se administrează Tremfya la fiecare 8 săptămâni (vezi „Cum să utilizați Tremfya” la punctul 3).

Atenție la infecții și reacții alergice

Tremfya are potențialul de a determina reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. În timpul tratamentului cu Tremfya trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni.

Semnele și simptomele de infecție pot include febră sau simptome asemănătoare gripei; dureri musculare; tuse; dificultăți la respirație; senzație de arsură la urinat sau urinat mai des decât de obicei; prezență a sângelui în flegmă (mucus); scădere în greutate, diaree sau durere de stomac; piele caldă, roșie sau dureroasă sau iritații pe corp care sunt diferite de psoriazis.

Reacții alergice grave au apărut la tratamentul cu Tremfya. Simptomele pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire sau la respirație, amețeală sau vertij sau urticarie (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4).

Opriiți tratamentul cu Tremfya și spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la medic imediat ce observați orice semne care sugerează o posibilă reacție alergică gravă sau o infecție.

Copii și adolescenți

Tremfya nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Tremfya împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat. Unele vaccinuri (numite vaccinuri cu virus viu) nu sunt permise în timpul tratamentului cu Tremfya.

Sarcina și alăptarea

- Tremfya nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu sunt cunoscute efectele acestui medicament asupra femeilor gravide. Dacă sunteți o femeie aflată la vârstă fertilă, vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți metode adecvate de contracepție, în timpul tratamentului cu Tremfya și timp de cel puțin 12 săptămâni de la ultima doză de Tremfya. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Tremfya.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Tremfya să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Tremfya conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbate 80 per stilou injector (pen) preumplut, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tremfya

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate de Tremfya se administrează și cât timp

Medicul dumneavoastră va decide cât timp va trebui să utilizați Tremfya.

Psoriazis în plăci

- Doza este de 100 mg (conținutul unui stilou injector preumplut) administrată injectabil sub piele (injecție subcutanată). Injecția vă va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.
- După prima doză, vi se va administra următoarea doză după 4 săptămâni, iar ulterior la interval de 8 săptămâni.

Artrita psoriazică

- Doza este de 100 mg (conținutul unui stilou injector preumplut) administrată injectabil sub piele (injecție subcutanată). Injecția vă va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.

- După prima doză, vi se va administra următoarea doză după 4 săptămâni, iar ulterior la interval de 8 săptămâni. La unii pacienți, după prima doză, Tremfya poate fi administrat la fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide cât de des vi se poate administra Tremfya.

Colita ulcerativă

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: Prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: Prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată sub piele (injecție subcutanată) în diferite locuri ale corpului. După prima doză, veți utiliza o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200 mg va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere veți primi:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Boala Crohn

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată), în diferite părți de la nivelul corpului. După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200mg va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere vi se va administra:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Puteți decide, împreună cu medicul dumneavoastră, să vă autoadministrați Tremfya, caz în care, veți fi instruit corespunzător cum să vă autoadministrați injectabil Tremfya. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice întrebări referitoare la autoadministrarea injectiei. Este important să nu încercați să vă administrați injectia până când medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă instruiește în acest sens.

Pentru instrucțiuni detaliate despre modul cum să utilizați Tremfya, citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare”, care sunt incluse în ambalaj.

Dacă utilizați Tremfya mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Tremfya decât trebuie sau dacă doza v-a fost administrată mai devreme decât a fost recomandat, informați medicul.

Dacă uitați să utilizați Tremfya

Dacă ați uitat să administrați injectabil o doză din Tremfya, informați medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Tremfya

Nu opriți tratamentul cu Tremfya, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, este posibil ca simptomele dumneavoastră să revină.

Dacă mai aveți întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau adresați-vă medicului imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții alergice grave posibile (pot afecta până la 1 din 100 persoane) - semnele și simptomele pot include:

- dificultăți la respirație sau înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu erupții roșiatice pe piele sau umflături
- amețelă, tensiune arterială mică sau vertij

Alte reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt toate ușoare până la moderate. În cazul în care oricare dintre aceste reacții adverse devine severă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- diaree
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- scădere a numărului unui tip de leucocite numite neutrofile
- infecții cu virusul herpes simplex
- infecție fungică la nivelul pielii, de exemplu între degetele de la picioare (de exemplu, afecțiunea numită „picior de atlet“)
- infecție gastrointestinală (gastroenterită)
- urticarie
- înroșire, iritare sau durere la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tremfya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) preumplut și pe ambalaj, după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A nu se agita.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari. Înainte de utilizare, scoateți cutia din frigider, țineți stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original și lăsați-l să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tremfya

- Substanța activă este guselkumab. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E433), sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tremfya și conținutul ambalajului

Tremfya este o soluție injectabilă (injecție) limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Este disponibilă în ambalaje care conțin un stilou injector (pen) preumplut unidoză și în ambalaje multiple conținând 2 stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

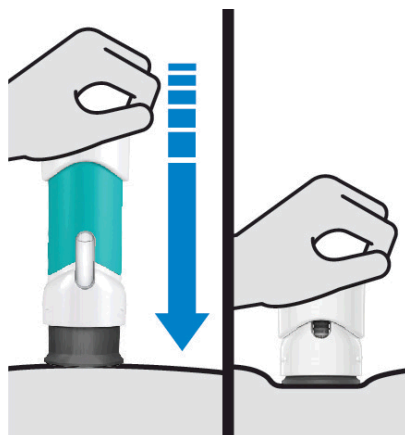
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**Instrucțiuni de utilizare
Tremfya
Stilou injector (pen) preumplut OnePress 100 mg**



DISPOZITIV PENTRU O SINGURĂ UTILIZARE

Important

Dacă medicul dumneavoastră decide că vă puteți autoinjecta Tremfya sau o persoană care vă îngrijește vă poate administra injecțiile cu Tremfya la domiciliu, trebuie să fiți instruit asupra modului corect de pregătire și administrare injectabilă a Tremfya, cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut.

Vă rugăm să citiți aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza stiloul injector (pen) preumplut de Tremfya și de fiecare dată când vi se reînnoiește prescripția medicală. Pot exista informații noi. Acest ghid de instrucțiuni nu înlocuiește discuția cu medicul dumneavoastră despre boala sau tratamentul dumneavoastră.

De asemenea, vă rugăm să citiți cu atenție prospectul, înainte de a începe administrarea injecției și să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre orice întrebări pe care le aveți.

În timpul administrării injecției împingeți mânerul până jos, până când corpul verde nu mai este vizibil, pentru a administra întreaga doză.

NU RIDICAȚI STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT în timpul administrării injecției. În caz contrar, stiloul injector (pen) preumplut se va bloca și nu veți putea administra doza întreagă.



Informații despre păstrarea medicamentului

A se păstra la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.

A **nu** se congela.

Nu agitați niciodată stiloul injector (pen) preumplut.

Păstrați stiloul preumplut în ambalajul original pentru a îl proteja de lumină și de deteriorare.

Nu lăsați Tremfya și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.

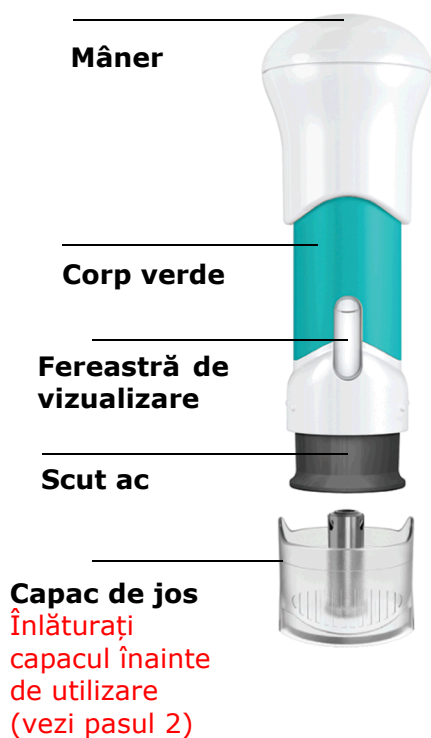


Aveți nevoie de ajutor?

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre orice întrebări pe care le puteți avea. Pentru asistență suplimentară sau pentru a împărtăși opinia dumneavoastră, consultați prospectul pentru datele de contact ale reprezentanței locale.

Pe scurt despre stiloul injectabil (pen) preumplut

Înainte de utilizare



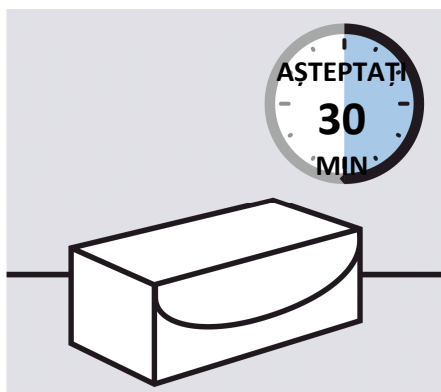
După utilizare



Veți avea nevoie de următoarele materiale:

- 1 tampon cu alcool
- 1 tampon de vată sau o bucată de tifon
- 1 pansament adeziv
- 1 container pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 3)

1. Pregătirea pentru administrarea injecției

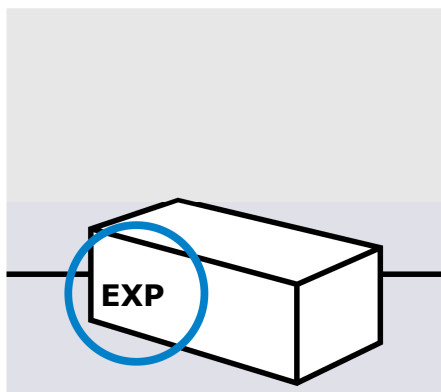


Verificați cutia și așteptați ca Tremfya să ajungă la temperatura camerei.

Scoateți din frigider cutia cu stiloul injector (pen) preumplut.

Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în cutie și așezați cutia pe o suprafață plană, la temperatura camerei, timp de **aproximativ 30 de minute** înainte de utilizare.

Nu încălziți stiloul injector (pen) preumplut în niciun alt mod.



Verificați data de expirare („EXP”) înscrisă pe spatele cutiei.

Nu utilizați dacă data de expirare a fost depășită.

Nu injectați medicamentul dacă sigiliul de pe cutie este rupt.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.

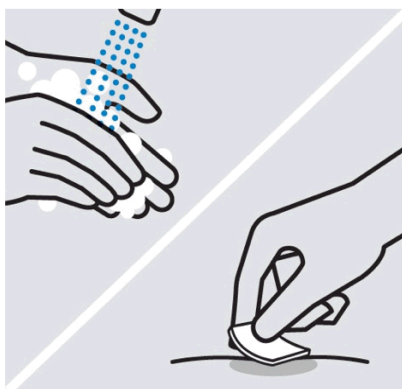


Alegeți locul de administrare a injecției

Pentru administrarea injecției, alegeți unul dintre următoarele locuri:

- **Partea frontală a coapselor** (recomandat)
- Partea inferioară a abdomenului
Nu administrați injecția în zona cu raza de 5 cm situată în jurul ombilicului.
- Partea posterioară a brațelor (dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește)

Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, prezintă vânătăi, înroșiri, este acoperită cu coji (scuame), întărită sau prezintă cicatrici sau vergeturi.



Spălați-vă pe mâini

Spălați bine mâinile cu săpun și apă caldă.

Curățați locul administrării injecției

Ștergeți locul de administrare a injecției pe care l-ați ales cu un tampon cu alcool și așteptați să se usuce.

Nu atingeți, nu ventilați sau nu suflați spre locul de injectare după ce l-ați curățat.



Verificați lichidul prin fereastra de vizualizare

Scoateți stiloul injector (pen) preumplut din cutie.

Verificați lichidul prin fereastra de vizualizare. Acesta trebuie să fie limpede, incolor până la ușor gălbui și poate conține unele particule mici, albe sau translucide. De asemenea, este posibil să vedeți una sau mai multe bule de aer.

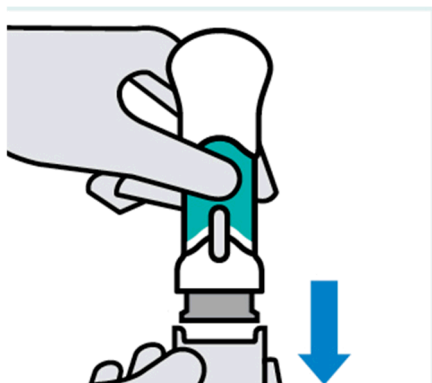
Acest lucru este normal.

Nu administrați injecția dacă lichidul este:

- tulbure sau
- prezintă modificări de culoare sau
- conține particule mari.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.

2. Administrați injectabil Tremfya cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut



Răsuciți și scoateți capacul pentru ac atunci când sunteți pregătit pentru administrarea medicamentului.

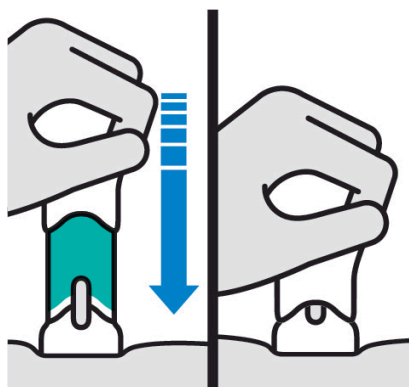
Nu atingeți scutul pentru ac după scoaterea capacului. Este normal să se scurgă câteva picături de lichid.

Administrați injecția în interval de 5 minute după scoaterea capacului pentru ac.

Nu puneți capacul înapoi. Acest lucru poate deteriora acul.

Nu utilizați Tremfya, dacă stiloul injector (pen) preumplut a fost scăpat pe jos după scoaterea capacului.

Pentru reînnoirea prescripției medicale, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.



Așezați direct pe piele

Împingeți mânerul în jos total, până când corpul verde nu mai este vizibil.

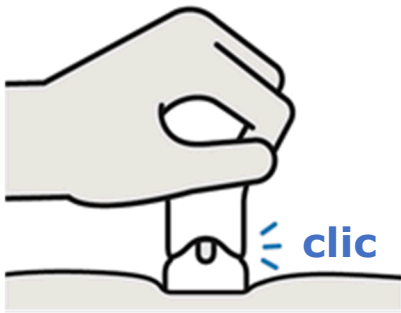
NU RIDICAȚI STILOUL INJECTOR (PEN) ÎN TIMPUL INJECTĂRII!

Dacă îl ridicați, scutul pentru ac se va bloca și va apărea o bandă galbenă, iar dumneavoastră nu vă veți putea administra doza completă.

Este posibil să auziți un clic atunci când împingeți. Continuați să împingeți.

Dacă întâmpinați rezistență, continuați să împingeți. Acest lucru este normal.

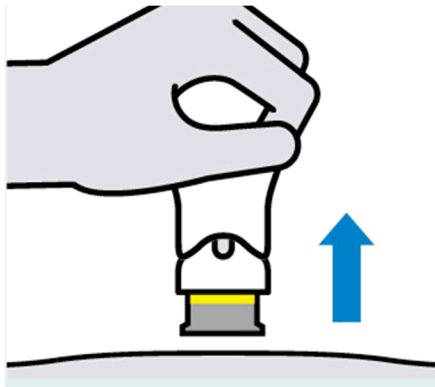
Medicamentul este injectat pe măsură ce împingeți în jos. Alegeți o viteză de împingere care vă este confortabilă.



Verificați că administrarea injecției este completă

Administrarea injecției este finalizată atunci când:

- **Corpul verde nu mai este vizibil**
- Nu mai puteți împinge mânerul
- Puteți auzi un clic



Ridicați drept

Banda de culoare galbenă indică faptul că scutul acului este blocat.

3. După administrarea injecției



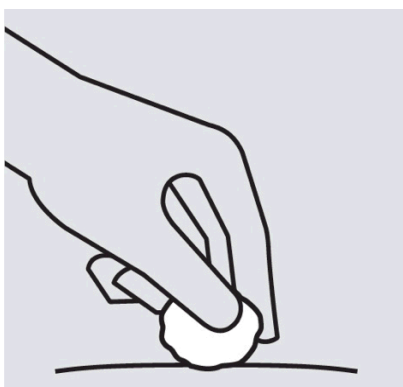
Aruncați stiloul injector (pen) preumplut folosit

Puneți stiloul injector (pen) preumplut folosit în containerul pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.

Asigurați-vă că recipientul este eliminat conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale, atunci când containerul este plin.

Nu aruncați (eliminați) stiloul injector (pen) pe calea deșeurilor menajere.

Nu reciclați containerul pentru obiecte ascuțite folosite.



Verificați locul administrării injecției

Există posibilitatea să apară puțin sânge sau lichid la locul de administrare a injecției. Țineți apăsat cu un tampon de vată sau cu o bucată de tifon până când se oprește sângerarea.

Nu frecați locul de administrare a injecției.

Dacă este necesar, acoperiți locul administrării injecției cu un bandaj.

Acum, injecția dumneavoastră este administrată!

Prospect: Informații pentru utilizator

Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut guselkumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya
3. Cum să utilizați Tremfya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tremfya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează

Tremfya conține substanța activă guselkumab, care este un tip de proteină numită anticorp monoclonal.

Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-23, care este prezentă în cantități mari la persoanele cu psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn.

Psoriazul în plăci

Tremfya se folosește pentru tratamentul adulților diagnosticați cu „psoriazis în plăci” o boală inflamatorie care afectează pielea și unghiile, în formele moderate până la severe.

Tremfya poate îmbunătăți starea pielii și aspectul unghiilor și poate reduce simptomele cum ar fi descumarea, decojirea, exfolierea, mâncărimea, durerea și senzația de arsură.

Artrită psoriazică

Tremfya este utilizat pentru a trata o afecțiune numită „artrită psoriazică”, o boală inflamatorie a articulațiilor însoțită adeseori de psoriazis în plăci. Dacă aveți artrită psoriazică, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la aceste medicamente nu este suficient de bun sau în cazul în care manifestați o intoleranță, vi se va administra Tremfya pentru a reduce semnele și simptomele bolii. Tremfya poate fi utilizat singur sau împreună cu un alt medicament numit metotrexat.

Utilizarea Tremfya în artrita psoriazică vă va aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, încetinirea deteriorării cartilajului și osului articulațiilor și îmbunătățirea capacității de a desfășura activități zilnice normale.

Colită ulcerativă

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în colita ulcerativă vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, inclusiv a scaunelor cu sânge, a nevoii urgente de a merge la toaletă și a numărului de ori în care mergeți la toaletă, a durerilor abdominale și a inflamației mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

Boală Crohn

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în boala Crohn vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, cum ar fi diareea, durerea abdominală și inflamația mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya

Nu utilizați Tremfya

- dacă sunteți alergic la guselkumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă suspectați că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Tremfya
- Dacă aveți o infecție activă, incluzând tuberculoză activă.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Tremfya:

- dacă urmați tratament pentru o infecție;
- dacă aveți o infecție care nu trece sau care revine;
- dacă aveți tuberculoză sau ați intrat în contact cu cineva care are tuberculoză;
- dacă credeți că aveți o infecție sau dacă aveți simptomele unei infecții (vezi mai jos la „Atenție la infecții și reacții alergice”);
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat în timpul tratamentului cu Tremfya.

Dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Tremfya.

La recomandarea medicului dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de analize de sânge înainte de a începe să luați Tremfya precum și în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă aveți niveluri ridicate de enzime hepatice, la cererea medicului dumneavoastră. Creșteri ale enzimelor hepatice pot apărea mai frecvent la pacienții cărora li se administrează Tremfya la fiecare 4 săptămâni decât celor cărora li se administrează Tremfya la fiecare 8 săptămâni (vezi „Cum să utilizați Tremfya” la punctul 3).

Atenție la infecții și reacții alergice

Tremfya are potențialul de a determina reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. În timpul tratamentului cu Tremfya trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni.

Semnele și simptomele de infecție pot include febră sau simptome asemănătoare gripei; dureri musculare; tuse; dificultăți la respirație; senzație de arsură la urinat sau urinat mai des decât de obicei;

prezență a sângelui în flegmă (mucus); scădere în greutate, diaree sau durere de stomac; piele caldă, roșie sau dureroasă sau iritații pe corp care sunt diferite de psoriazis.

Reacții alergice grave au apărut la tratamentul cu Tremfya. Simptomele pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire sau la respirație, amețeală sau vertij sau urticarie (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4).

Opriti tratamentul cu Tremfya și spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la medic imediat ce observați orice semne care sugerează o posibilă reacție alergică gravă sau o infecție.

Copii și adolescenți

Tremfya nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Tremfya împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat. Unele vaccinuri (numite vaccinuri cu virus viu) nu sunt permise în timpul tratamentului cu Tremfya.

Sarcina și alăptarea

- Tremfya nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu sunt cunoscute efectele acestui medicament asupra femeilor gravide. Dacă sunteți o femeie aflată la vârstă fertilă, vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți metode adecvate de contracepție, în timpul tratamentului cu Tremfya și timp de cel puțin 12 săptămâni de la ultima doză de Tremfya. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Tremfya.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Tremfya să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Tremfya conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbate 80 per stilou injector (pen) preumplut, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tremfya

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate de Tremfya se administrează și cât timp

Medicul dumneavoastră va decide cât timp va trebui să utilizați Tremfya.

Psoriazis în plăci

- Doza este de 100 mg (conținutul unui stilou injector preumplut) administrată injectabil sub piele (injecție subcutanată). Injecția vă va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.
- După prima doză, vi se va administra următoarea doză după 4 săptămâni, iar ulterior la interval de 8 săptămâni.

Artrita psoriazică

- Doza este de 100 mg (conținutul unui stilou injector preumplut) administrată injectabil sub piele (injecție subcutanată). Injecția vă va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.
- După prima doză, vi se va administra următoarea doză după 4 săptămâni, iar ulterior la interval de 8 săptămâni. La unii pacienți, după prima doză, Tremfya poate fi administrat la fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide cât de des vi se poate administra Tremfya.

Colita ulcerativă

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: Prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: Prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată sub piele (injecție subcutanată) în diferite locuri ale corpului. După prima doză, veți utiliza o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200 mg va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere veți primi:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Boala Crohn

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată), în diferite părți de la nivelul corpului. După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200mg va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere vi se va administra:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Puteți decide, împreună cu medicul dumneavoastră, să vă autoadministrați Tremfya, caz în care, veți fi instruit corespunzător cum să vă autoadministrați injectabil Tremfya. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice întrebări referitoare la autoadministrarea injecției. Este important să nu încercați să vă administrați injecția până când medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă instruiește în acest sens.

Pentru instrucțiuni detaliate despre modul cum să utilizați Tremfya, citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare”, care sunt incluse în ambalaj.

Dacă utilizați Tremfya mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Tremfya decât trebuie sau dacă doza v-a fost administrată mai devreme decât a fost recomandat, informați medicul.

Dacă uitați să utilizați Tremfya

Dacă ați uitat să administrați injectabil o doză din Tremfya, informați medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Tremfya

Nu opriți tratamentul cu Tremfya, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, este posibil ca simptomele dumneavoastră să revină.

Dacă mai aveți întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau adresați-vă medicului imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții alergice grave posibile (pot afecta până la 1 din 100 persoane) - semnele și simptomele pot include:

- dificultăți la respirație sau înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu erupții roșiatice pe piele sau umflături
- amețală, tensiune arterială mică sau vertij

Alte reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt toate ușoare până la moderate. În cazul în care oricare dintre aceste reacții adverse devine severă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- diaree
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- scădere a numărului unui tip de leucocite numite neutrofile
- infecții cu virusul herpes simplex
- infecție fungică la nivelul pielii, de exemplu între degetele de la picioare (de exemplu, afecțiunea numită „picior de atlet“)
- infecție gastrointestinală (gastroenterită)
- urticarie
- înroșire, iritare sau durere la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tremfya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) preumplut și pe ambalaj, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A nu se agita.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari. Înainte de utilizare, scoateți cutia din frigider, țineți stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original și lăsați-l să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tremfya

- Substanța activă este guselkumab. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 100 mg în 1 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E433), sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tremfya și conținutul ambalajului

Tremfya este o soluție injectabilă (injecție) limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Este disponibilă în ambalaje care conțin un stilou injector (pen) preumplut unidoză și în ambalaje multiple conținând 2 stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

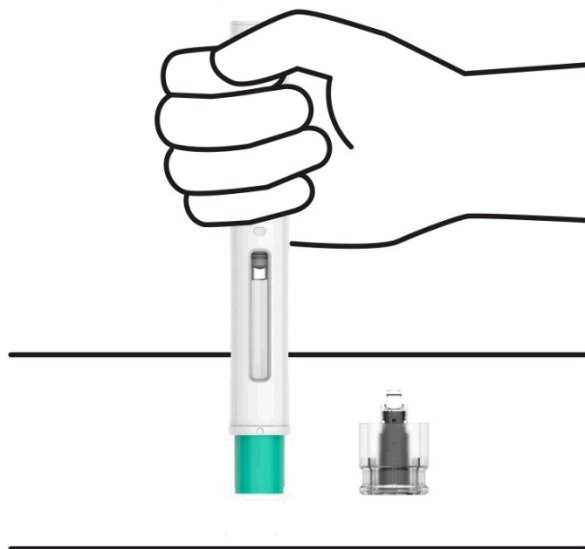
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**Instrucțiuni de utilizare
Tremfya
Stilou injector PushPen preumplut 100 mg**



DISPOZITIV PENTRU O SINGURĂ UTILIZARE

Important

Tremfya se prezintă sub formă de stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, care conține o doză de 100 mg.

Dacă medicul dumneavoastră decide că vă puteți autoinjecta Tremfya sau o persoană care vă îngrijește vă poate administra injecțiile cu Tremfya la domiciliu, trebuie să fiți instruit asupra modului corect de pregătire și administrare injectabilă a Tremfya, cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut.

Vă rugăm să citiți aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza stiloul injector (pen) preumplut de Tremfya și de fiecare dată când primiți un nou stilou injector preumplut. Pot exista informații noi. Acest ghid de instrucțiuni nu înlocuiește discuția cu medicul dumneavoastră despre boala sau tratamentul dumneavoastră. De asemenea, vă rugăm să citiți cu atenție prospectul, înainte de a începe administrarea injecției și să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre orice întrebări pe care le puteți avea.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu Tremfya poate fi utilizat o singură dată. Aruncați stiloul injector (pen) preumplut utilizat (vezi Pasul 4) după o singură doză, chiar dacă mai conține medicament. Nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut.



Informații despre păstrarea medicamentului

A se păstra la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.

A **nu** se congela.

Nu agitați niciodată stiloul injector (pen) preumplut.

Păstrați stiloul preumplut în ambalajul original pentru a îl proteja de lumină și de deteriorare.

Nu lăsați Tremfya și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.



Aveți nevoie de ajutor?

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre orice întrebări pe care le puteți avea. Pentru asistență suplimentară sau pentru a împărtăși opinia dumneavoastră, consultați prospectul pentru datele de contact ale reprezentanței locale.

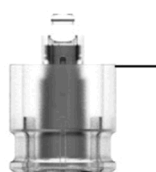
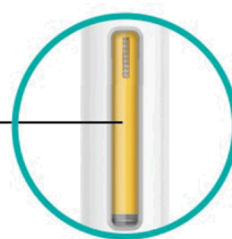
Pe scurt despre stiloul injector (pen) preumplut

Înainte de utilizare



După utilizare

Tija galbenă a pistonului umple fereastra de vizualizare



Capac

Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să injectați (vezi pasul 3)

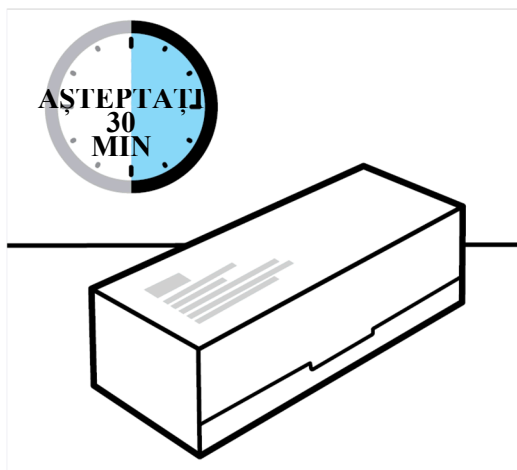
Veți avea nevoie de următoarele materiale:

- 1 stilou injector (pen) preumplut

Nu sunt incluse în cutie:

- tampoane cu alcool
- tampoane de vată sau bucăți de tifon
- pansamente adezive
- recipient pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 4)

1. Pregătiți-vă



Lăsați Tremfya să ajungă la temperatura camerei

Scoateți cutia din frigider și lăsați-o să stea pe o suprafață plană, la temperatura camerei, timp de aproximativ **30 de minute** înainte de utilizare.

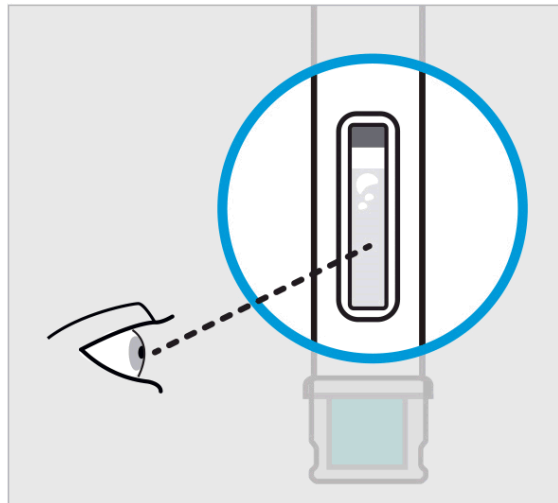
Nu încălziți stiloul injector (pen) preumplut în niciun alt mod.

Verificați data de expirare („EXP”) de pe cutie.

Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă data de expirare a trecut sau dacă sigiliul de pe cutie este rupt.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru a obține un stilou injector (pen) preumplut nou.

2. Pregătirea pentru administrarea injecției



Inspectați lichidul prin fereastra de vizualizare pentru a vedea dacă este limpede, incolor până la gălbui

Scoateți stiloul injector (pen) preumplut din cutie.

Verificați lichidul prin fereastra de vizualizare. Acesta trebuie să fie limpede, incolor până la gălbui și poate conține mici particule albe sau translucide. De asemenea, este posibil să vedeți bule de aer.

Acest lucru este normal.

Nu administrați injecția dacă lichidul:

- este tulbure sau
- are culoarea modificată sau
- conține particule mari

Dacă aveți îndoieli, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru a obține un nou stilou injector (pen) preumplut.

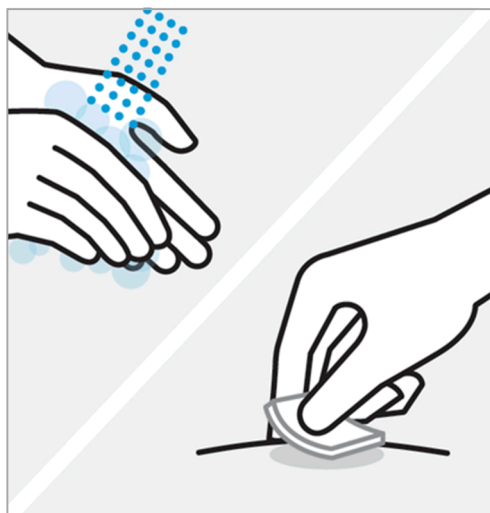


Alegeți locul de administrare a injecției

Pentru administrarea injecției, alegeți unul dintre următoarele locuri:

- Partea frontală a coapselor
- Zona inferioară a stomacului (abdomenul inferior)
Nu administrați injecția în zona cu raza de 5 cm situată în jurul ombilicului.
- Partea posterioară a brațelor (dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește)

Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, prezintă vânătăi, înroșiri, este acoperită cu coji (scuame), îngroșată sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.



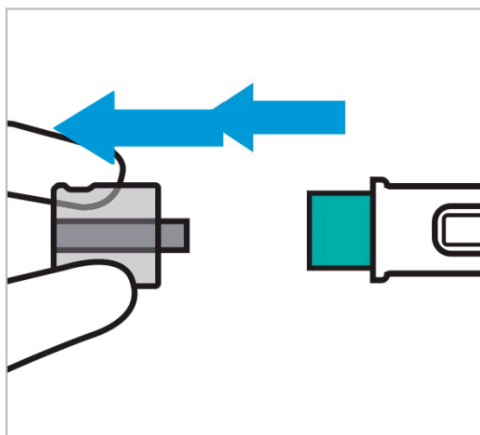
Spălați-vă pe mâini și curățați locul administrării injecției

Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă caldă.

Ștergeți locul de administrare a injecției pe care l-ați ales cu un tampon cu alcool și așteptați să se usuce.

Nu atingeți, ventilați sau suflați spre locul de injectare după ce l-ați curățat.

3. Administrați injectabil Tremfya cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut



Scoateți capacul atunci când sunteți pregătit pentru administrarea injecției

Nu atingeți scutul verde al acului!

Acest lucru poate declanșa injecția și nu veți mai primi doza.

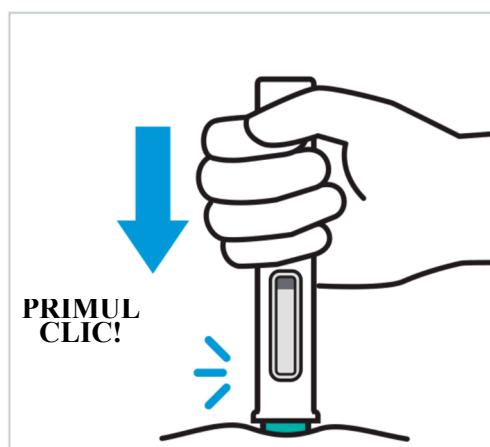
Trageți drept capacul. Este normal să vedeți câteva picături de lichid.

Administrați Tremfya în interval de 5 minute după scoaterea capacului.

Nu puneți capacul înapoi, deoarece poate deteriora acul.

Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă a fost scăpat pe jos după scoaterea capacului.

Pentru a obține un nou stilou injector (pen) preumplut, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.



Poziționați stiloul injector (pen) preumplut direct pe locul de injectare, apoi împingeți și nu mișcați stiloul injector (pen) preumplut

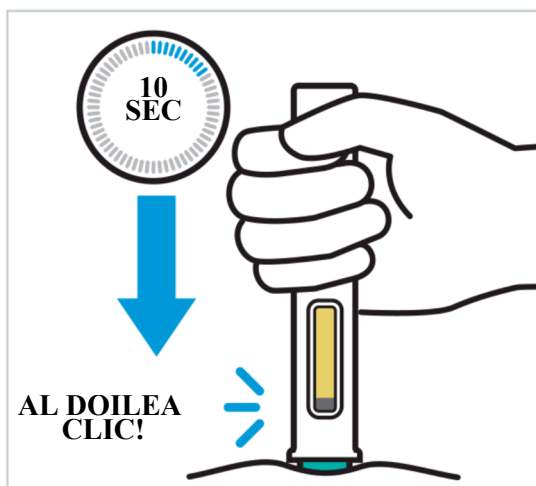
Nu ridicați stiloul injector (pen) preumplut în timpul injectării!

Dacă faceți acest lucru, scutul verde al acului se va bloca, iar dumneavoastră nu vă veți putea administra doza completă.

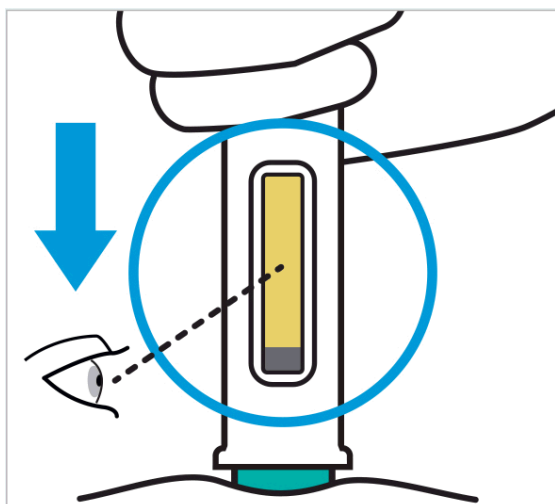
Poziționați stiloul injector (pen) preumplut direct pe locul de injectare, cu scutul verde al acului lipit de piele și cu fereastra de vizualizare orientată spre dumneavoastră.

Apăsați stiloul injector (pen) preumplut în jos și țineți-l lipit de piele.

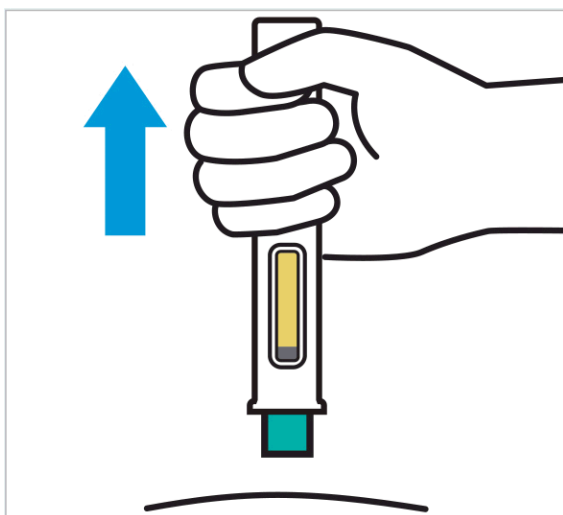
Veți auzi primul clic.



Țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen) preumplut timp de aproximativ 10 secunde pentru a auzi un al doilea clic
Aproape ați terminat.

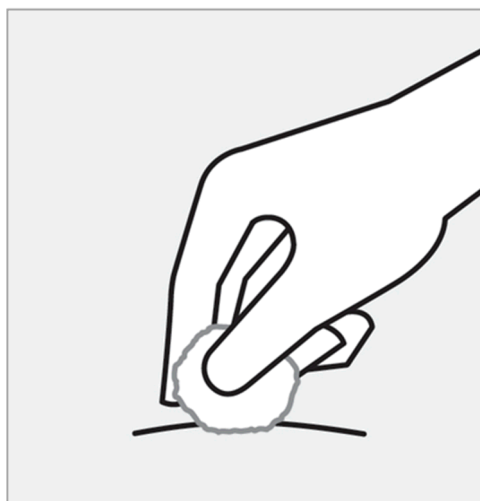


Conținuăți să țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen) preumplut și verificați că administrarea injecției este completă
Administrarea injecției este completă atunci când tija pistonului nu se mai mișcă și umple fereastra de vizualizare.



Ridicați drept

4. După administrarea injecției



Verificați locul administrării injecției

Există posibilitatea să apară puțin sânge sau lichid la locul de administrare a injecției. Țineți apăsat cu un tampon de vată sau cu o bucată de tifon până când se oprește sângerarea.

Nu frecați locul de administrare a injecției. Dacă este necesar, acoperiți locul administrării injecției cu un bandaj.

Acum, injecția dumneavoastră este administrată!



Aruncați stiloul injector (pen) preumplut folosit și capacul

Puneți stiloul injector (pen) preumplut folosit și capacul în containerul pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.

Asigurați-vă că recipientul este eliminat conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale, atunci când containerul este plin.

Nu aruncați (eliminați) stiloul injector (pen) preumplut pe calea deșeurilor menajere.

Nu reciclați containerul pentru obiecte ascuțite folosite.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută guselkumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya
3. Cum să utilizați Tremfya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tremfya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează

Tremfya conține substanța activă guselkumab, care este un tip de proteină numită anticorp monoclonal.

Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-23, care este prezentă în cantități mari la persoanele cu colită ulcerativă și boală Crohn.

Colită ulcerativă

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în colita ulcerativă vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, inclusiv a scaunelor cu sânge, a nevoii urgente de a merge la toaletă și a numărului de ori în care mergeți la toaletă, a durerilor abdominale și a inflamației mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

Boală Crohn

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în boala Crohn vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, cum ar fi diareea, durerea abdominală și inflamația mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya

Nu utilizați Tremfya

- dacă sunteți alergic la guselkumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă suspectați că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Tremfya.
- Dacă aveți o infecție activă, incluzând tuberculoză activă

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Tremfya:

- dacă urmați tratament pentru o infecție;
- dacă aveți o infecție care nu trece sau care revine;
- dacă aveți tuberculoză sau ați intrat în contact cu cineva care are tuberculoză;
- dacă credeți că aveți o infecție sau dacă aveți simptomele unei infecții (vezi mai jos la „Atenție la infecții și reacții alergice”);
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat în timpul tratamentului cu Tremfya.

Dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Tremfya.

La recomandarea medicului dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de analize de sânge înainte de a începe să luați Tremfya precum și în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă aveți niveluri ridicate de enzime hepatice, la cererea medicului dumneavoastră. Creșteri ale enzimelor hepatice pot apărea mai frecvent la pacienții cărora li se administrează Tremfya la fiecare 4 săptămâni decât celor cărora li se administrează Tremfya la fiecare 8 săptămâni (vezi „Cum să utilizați Tremfya” la punctul 3).

Atenție la infecții și reacții alergice

Tremfya are potențialul de a determina reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. În timpul tratamentului cu Tremfya trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni.

Semnele și simptomele de infecție pot include febră sau simptome asemănătoare gripei; dureri musculare; tuse; dificultăți la respirație; senzație de arsură la urinat sau urinat mai des decât de obicei; prezență a sângelui în flegmă (mucus); scădere în greutate; diaree sau durere de stomac; piele caldă, roșie sau dureroasă sau iritații pe corp.

Reacții alergice grave au apărut la tratamentul cu Tremfya. Simptomele pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire sau la respirație, amețelă sau vertij sau urticarie (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4).

Opriți tratamentul cu Tremfya și spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la medic imediat ce observați orice semne care sugerează o posibilă reacție alergică gravă sau o infecție.

Copii și adolescenți

Tremfya nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Tremfya împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat. Unele vaccinuri (numite vaccinuri cu virus viu) nu sunt permise în timpul tratamentului cu Tremfya.

Sarcina și alăptarea

- Tremfya nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece efectele acestui medicament asupra femeilor gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie aflată la vârstă fertilă, vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți metode adecvate de contracepție, în timpul tratamentului cu Tremfya și timp de cel puțin 12 săptămâni de la ultima doză de Tremfya. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Tremfya.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Tremfya să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Tremfya conține polisorbate 80

Acest medicament conține 1 mg de polisorbate 80 per seringă preumplută, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tremfya

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate de Tremfya se administrează și cât timp

Medicul dumneavoastră va decide cât timp va trebui să utilizați Tremfya.

Colita ulcerativă

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: Prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni
- Administrare subcutanată: Prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată sub piele (injecție subcutanată) în diferite locuri ale corpului. După prima doză, veți utiliza o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200 mg va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere veți primi:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Boala Crohn

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată), în diferite părți de la nivelul corpului. După prima

doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200mg va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere vi se va administra:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni

Puteți decide, împreună cu medicul dumneavoastră, să vă autoadministrați Tremfya, caz în care, veți fi instruit corespunzător cum să vă autoadministrați injectabil Tremfya. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice întrebări referitoare la autoadministrarea injecției. Este important să nu încercați să vă administrați injecția până când medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă instruiește în acest sens.

Pentru instrucțiuni detaliate despre modul cum să utilizați Tremfya, citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare”, care sunt incluse în ambalaj.

Dacă utilizați Tremfya mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Tremfya decât trebuie sau dacă doza v-a fost administrată mai devreme decât a fost recomandat, informați medicul.

Dacă uitați să utilizați Tremfya

Dacă ați uitat să administrați injectabil o doză din Tremfya, informați medicul.

Dacă încetați să utilizați Tremfya

Nu opriți tratamentul cu Tremfya, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, este posibil ca simptomele dumneavoastră să revină.

Dacă mai aveți întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau adresați-vă medicului imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții alergice grave posibile (pot afecta până la 1 din 100 persoane) – semnele și simptomele pot include:

- dificultăți la respirație sau înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu erupții roșii pe piele sau umflături
- amețelă, tensiune arterială mică sau vertij

Alte reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt toate ușoare până la moderate. În cazul în care oricare dintre aceste reacții adverse devine severă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- diaree
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- scădere a numărului unui tip de leucocite numite neutrofile
- infecții cu virusul herpes simplex
- infecție fungică la nivelul pielii, de exemplu între degetele de la picioare (de exemplu, afecțiunea numită „picior de atlet“)
- infecție gastrointestinală (gastroenterită)
- urticarie
- înroșire, iritare sau durere la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tremfya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii și pe ambalaj, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A nu se agita.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari. Înainte de utilizare, scoateți cutia din frigider, țineți seringă preumplută în ambalajul original și lăsați-o să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tremfya

- Substanța activă este guselkumab. Fiecare seringă preumplută conține guselkumab 200 mg în 2 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E433), sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tremfya și conținutul ambalajului

Tremfya este o soluție injectabilă (injecție) limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Este disponibilă în ambalaje care conțin o seringă preumplută și într-un ambalaj multiplu conținând 2 cutii fiecare, fiecare conținând 1 seringă preumplută. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**Instrucțiuni de utilizare
Tremfya
Seringă preumplută 200 mg**



DISPOZITIV PENTRU O SINGURĂ UTILIZARE

Important

Tremfya este disponibil într-o seringă preumplută pentru o singură utilizare, care conține o doză de 200 mg.

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă va trebui să utilizați 1 sau 2 seringi preumplute.

Dacă medicul dumneavoastră decide că vă puteți autoinjecta Tremfya sau o persoană care vă îngrijește vă poate administra injecțiile cu Tremfya la domiciliu, trebuie să fiți instruit asupra modului corect de pregătire și administrare injectabilă a Tremfya, cu ajutorul seringii preumplute, înainte de a vă administra injecția. Vă rugăm să citiți aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza seringă preumplută de Tremfya și de fiecare dată când vi se reînnoiește prescripția medicală. Pot exista informații noi. Acest ghid de instrucțiuni nu înlocuiește discuția cu medicul dumneavoastră despre boala sau tratamentul dumneavoastră. De asemenea, vă rugăm să citiți cu atenție prospectul, înainte de a începe administrarea injecției și să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre orice întrebări pe care le aveți.

Fiecare seringă preumplută Tremfya poate fi utilizată o singură dată. Aruncați seringă preumplută folosită (vezi pasul 4) după administrarea unei doze, chiar dacă a mai rămas o cantitate de medicament în ea. Nu reutilizați seringă preumplută Tremfya.

Seringă preumplută de Tremfya este destinată administrării injecției sub piele, nu în mușchi sau venă. După injecție, acul se va retrage în corpul dispozitivului, blocându-se la locul său.



Informații despre păstrarea medicamentului

A se păstra la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.

A **nu** se congela.

Nu agitați seringă preumplută.

Păstrați seringă preumplută în ambalajul original pentru a o proteja de lumină și de deteriorare.

Nu lăsați Tremfya și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.

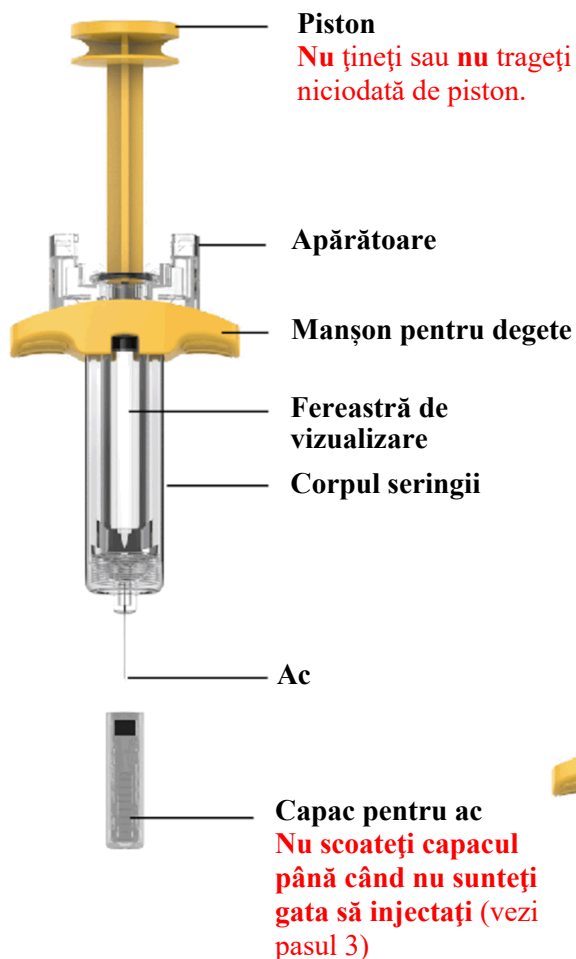


Aveți nevoie de ajutor?

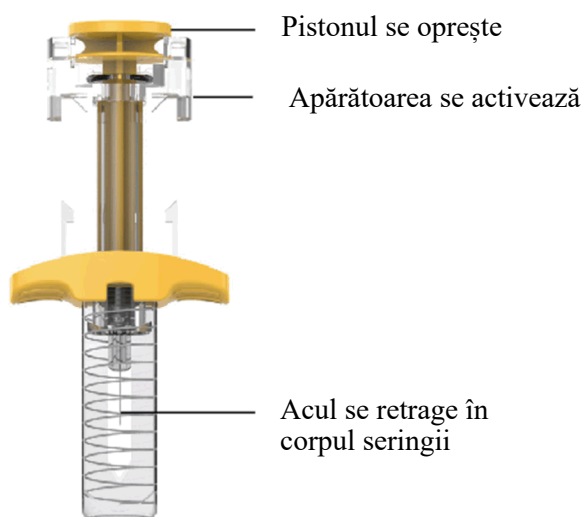
Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre orice întrebări pe care le puteți avea. Pentru asistență suplimentară sau pentru a împărtăși opinia dumneavoastră, consultați prospectul pentru datele de contact ale reprezentanței locale.

Pe scurt despre seringă preumplută

Înainte de administrarea injecției



După administrarea injecției



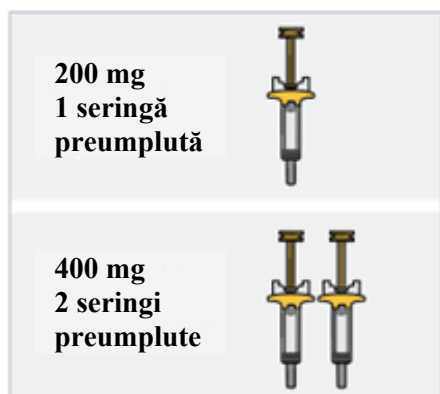
Veți avea nevoie de următoarele materiale:

- 1 sau 2 seringi preumplute, în funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră

Nu sunt incluse în cutie:

- tampoane cu alcool
- tampoane de vată sau bucăți de tifon
- pansamente adezive
- recipient pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 4)

1. Pregătiți-vă



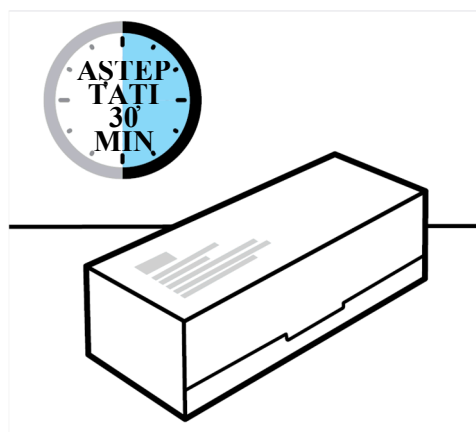
Verificați-vă doza pentru a vedea dacă va trebui să utilizați 1 sau 2 seringi preumplute și verificați cutia (cutiile)

Scoateți cutia (cutiile) cu seringă preumplută din frigider.

Verificați data de expirare („EXP”).

Nu utilizați seringă preumplută dacă data de expirare a fost depășită sau dacă sigiliul de pe cutie este rupt.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.

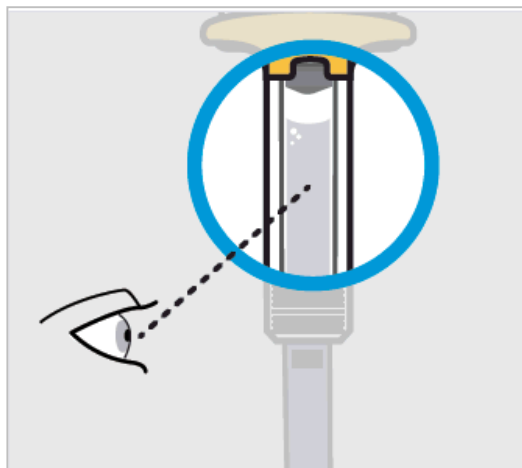


Lăsați Tremfya să ajungă la temperatura camerei

Lăsați cutia (cutiile) să stea pe o suprafață plană, la temperatura camerei, timp de aproximativ **30 de minute** înainte de utilizare.

Nu încălziți seringă (seringile) preumplută (preumplute) în niciun alt mod.

2. Pregătirea pentru administrarea injecției



Inspectați lichidul pentru a vedea dacă este limpede, incolor până la gălbui

Scoateți seringă preumplută din cutie.

Verificați lichidul prin fereastra de vizualizare. Acesta trebuie să fie limpede, incolor până la gălbui și poate conține mici particule albe sau translucide. De asemenea, este posibil să vedeți bule de aer.

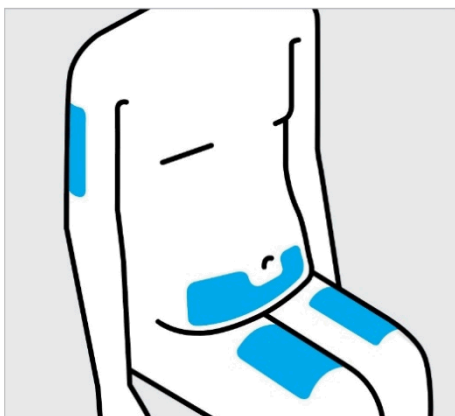
Acest lucru este normal.

Nu administrați injecția dacă lichidul:

- este tulbure sau
- are culoarea modificată sau
- conține particule mari

Nu utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe jos.

Dacă aveți îndoieli, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.



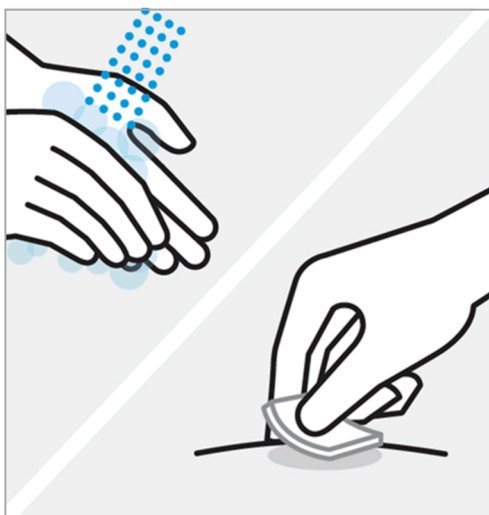
Alegeți locul de administrare a injecției

Pentru administrarea injecției, alegeți unul dintre următoarele locuri:

- Partea frontală a coapselor
- Zona inferioară a stomacului (abdomenul inferior). **Nu administrați injecția în zona cu raza de 5 cm situată în jurul ombilicului**
- Partea posterioară a brațelor (dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește)

Dacă trebuie să administrați 2 injecții pentru a administra doza completă, alegeți zone diferite sau lăsați o distanță de cel puțin 5 centimetri între locurile de injectare.

Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, prezintă vânătăi, înroșiri, este acoperită cu coji (scuame), îngroșată sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.



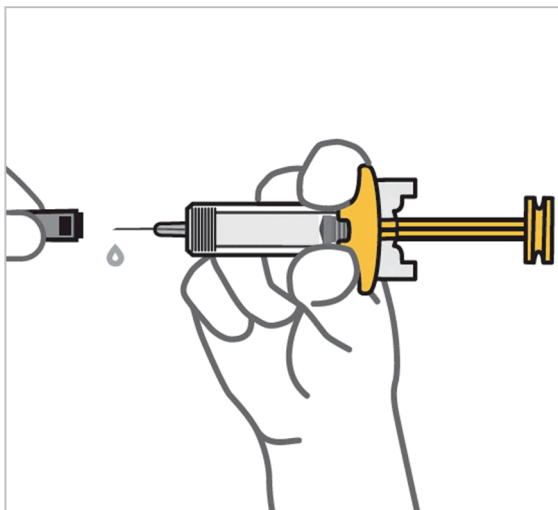
Spălați-vă pe mâini și curățați locul administrării injecției

Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă caldă.

Ștergeți locul de administrare a injecției pe care l-ați ales cu un tampon cu alcool și așteptați să se usuce.

Nu atingeți, ventilați sau suflați spre locul de injectare după ce l-ați curățat.

3. Administrați injectabil Tremfya cu ajutorul seringii preumplute



Scoateți capacul pentru ac atunci când sunteți pregătit să administrați injecția

Țineți seringă de corpul său și trageți drept capacul pentru ac.

Este normal să vedeți câteva picături de lichid.

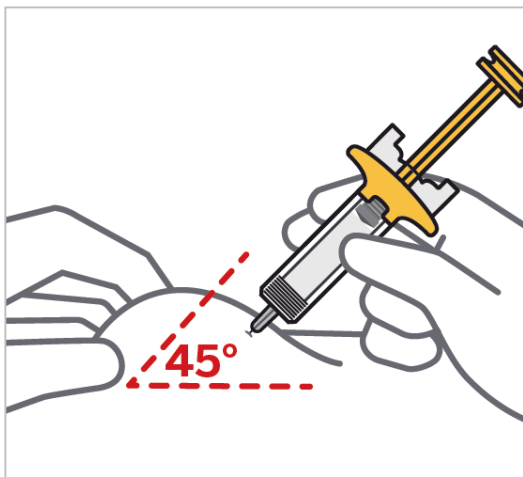
Administrați injecția în interval de 5 minute după scoaterea capacului pentru ac.

Nu puneți capacul înapoi, deoarece poate deteriora acul sau poate provoca o leziune prin înțepare cu acul.

Nu atingeți acul și nu-l lăsați să se atingă de alte suprafețe.

Nu utilizați Tremfya, dacă seringă preumplută a fost scăpată pe jos. Pentru reînnoirea prescripției medicale, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

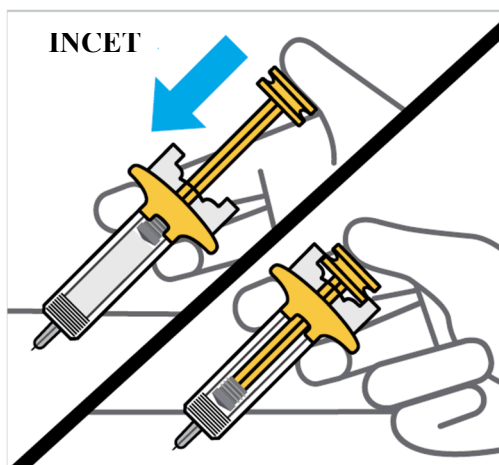
Nu țineți și nu trageți niciodată de piston.



Prindeți pielea la locul de administrare a injecției și introduceți acul într-un unghi de aproximativ 45 de grade

Este important să prindeți suficientă piele pentru a administra injecția sub piele și nu în mușchi.

Introduceți acul cu o mișcare rapidă și scurtă.

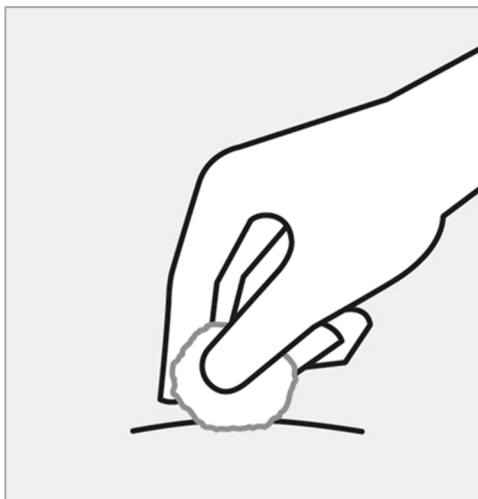


Apăsați încet pistonul până când se oprește, pentru a injecta tot lichidul
 Veți simți o oarecare rezistență în timp ce apăsați pistonul, acest lucru este normal.



Eliberați presiunea de pe piston pentru a scoate acul din piele
 Acul se va retrage în dispozitiv și se va bloca în poziție.
Dacă doza prescrisă necesită administrarea a două injecții, repetați pașii 2, 3 și 4 cu a doua seringă preumplută.

4. După administrarea injecției



Verificați locul administrării injecției

Există posibilitatea să apară puțin sânge sau lichid la locul de administrare a injecției. Țineți apăsat cu un tampon de vată sau cu o bucată de tifon până când se oprește sângerarea.

Nu frecați locul de administrare a injecției. Dacă este necesar, acoperiți locul administrării injecției cu un bandaj.

Acum, injecția dumneavoastră este administrată!



Aruncați seringă preumplută folosită

Puneți seringă folosită în containerul pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.

Asigurați-vă că recipientul este eliminat conform instrucțiunilor medicului sau ale asistentei medicale atunci când containerul este plin.

Nu aruncați (eliminați) seringă preumplută pe calea deșeurilor menajere.

Nu reciclați containerul pentru obiecte ascuțite folosit.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut guselkumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya
3. Cum să utilizați Tremfya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tremfya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează

Tremfya conține substanța activă guselkumab, care este un tip de proteină numită anticorp monoclonal.

Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-23, care este prezentă în cantități mari la persoanele cu colită ulcerativă și boală Crohn.

Colită ulcerativă

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în colita ulcerativă vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, inclusiv a scaunelor cu sânge, a nevoii urgente de a merge la toaletă și a numărului de ori în care mergeți la toaletă, a durerilor abdominale și a inflamației mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

Boală Crohn

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în boala Crohn vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, cum ar fi diareea, durerea abdominală și inflamația mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya

Nu utilizați Tremfya

- dacă sunteți alergic la guselkumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă suspectați că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Tremfya
- Dacă aveți o infecție activă, incluzând tuberculoză activă.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Tremfya:

- dacă urmați tratament pentru o infecție;
- dacă aveți o infecție care nu trece sau care revine;
- dacă aveți tuberculoză sau ați intrat în contact cu cineva care are tuberculoză;
- dacă credeți că aveți o infecție sau dacă aveți simptomele unei infecții (vezi mai jos la „Atenție la infecții și reacții alergice”);
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat în timpul tratamentului cu Tremfya.

Dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Tremfya.

La recomandarea medicului dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de analize de sânge înainte de a începe să luați Tremfya precum și în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă aveți niveluri ridicate de enzime hepatice, la cererea medicului dumneavoastră. Creșteri ale enzimelor hepatice pot apărea mai frecvent la pacienții cărora li se administrează Tremfya la fiecare 4 săptămâni decât celor cărora li se administrează Tremfya la fiecare 8 săptămâni (vezi „Cum să utilizați Tremfya” la punctul 3).

Atenție la infecții și reacții alergice

Tremfya are potențialul de a determina reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. În timpul tratamentului cu Tremfya trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni.

Semnele și simptomele de infecție pot include febră sau simptome asemănătoare gripei; dureri musculare; tuse; dificultăți la respirație; senzație de arsură la urinat sau urinat mai des decât de obicei; prezență a sângelui în flegmă (mucus); scădere în greutate, diaree sau durere de stomac; piele caldă, roșie sau dureroasă sau iritații pe corp.

Reacții alergice grave au apărut la tratamentul cu Tremfya. Simptomele pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire sau la respirație, amețelă sau vertij sau urticarie (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4).

Opriți tratamentul cu Tremfya și spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la medic imediat ce observați orice semne care sugerează o posibilă reacție alergică gravă sau o infecție.

Copii și adolescenți

Tremfya nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Tremfya împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat. Unele vaccinuri (numite vaccinuri cu virus viu) nu sunt permise în timpul tratamentului cu Tremfya.

Sarcina și alăptarea

- Tremfya nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu sunt cunoscute efectele acestui medicament asupra femeilor gravide. Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți metode adecvate de contracepție, în timpul tratamentului cu Tremfya și timp de cel puțin 12 săptămâni de la ultima doză de Tremfya. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Tremfya.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Tremfya să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Tremfya conține polisorbate 80

Acest medicament conține 1 mg de polisorbate 80 per stilou injector (pen) preumplut, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tremfya

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate de Tremfya se administrează și cât timp

Medicul dumneavoastră va decide cât timp va trebui să utilizați Tremfya.

Colita ulcerativă

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: Prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni
- Administrare subcutanată: Prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată sub piele (injecție subcutanată) în diferite locuri ale corpului. După prima doză, veți utiliza o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200 mg va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere veți primi:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Boala Crohn

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată), în diferite părți de la nivelul corpului. După prima

doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200mg va fi administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere vi se va administra:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Puteți decide, împreună cu medicul dumneavoastră, să vă autoadministrați Tremfya, caz în care, veți fi instruit corespunzător cum să vă autoadministrați injectabil Tremfya. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice întrebări referitoare la autoadministrarea injecției. Este important să nu încercați să vă administrați injecția până când medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă instruiește în acest sens.

Pentru instrucțiuni detaliate despre modul cum să utilizați Tremfya, citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare”, care sunt incluse în ambalaj.

Dacă utilizați Tremfya mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Tremfya decât trebuie sau dacă doza v-a fost administrată mai devreme decât a fost recomandat, informați medicul.

Dacă uitați să utilizați Tremfya

Dacă ați uitat să administrați injectabil o doză din Tremfya, informați medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Tremfya

Nu opriți tratamentul cu Tremfya, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, este posibil ca simptomele dumneavoastră să revină.

Dacă mai aveți întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau adresați-vă medicului imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții alergice grave posibile (pot afecta până la 1 din 100 persoane) - semnele și simptomele pot include:

- dificultăți la respirație sau înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu erupții roșii pe piele sau umflături
- amețelă, tensiune arterială mică sau vertij

Alte reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt toate ușoare până la moderate. În cazul în care oricare dintre aceste reacții adverse devine severă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- diaree
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- scădere a numărului unui tip de leucocite numite neutrofile
- infecții cu virusul herpes simplex
- infecție fungică la nivelul pielii, de exemplu între degetele de la picioare (de exemplu, afecțiunea numită „picior de atlet“)
- infecție gastrointestinală (gastroenterită)
- urticarie
- înroșire, iritare sau durere la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tremfya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) preumplut și pe ambalaj, după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A nu se agita.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari. Înainte de utilizare, scoateți cutia din frigider, țineți stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original și lăsați-l să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tremfya

- Substanța activă este guselkumab. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține guselkumab 200 mg în 2 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E433), sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tremfya și conținutul ambalajului

Tremfya este o soluție injectabilă (injecție) limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Este disponibilă în ambalaje care conțin un stilou injector (pen) preumplut unidoză și în ambalaje multiple conținând 2 stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Espania

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

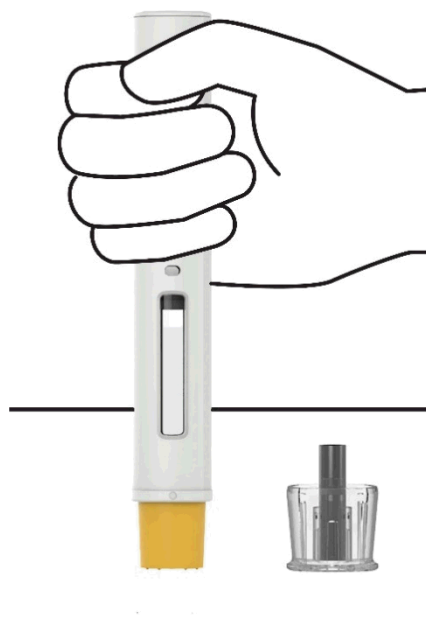
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**Instrucțiuni de utilizare
Tremfya
Stilou injector (pen) preumplut 200 mg**



DISPOZITIV PENTRU O SINGURĂ UTILIZARE

Important

Tremfya este disponibil într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință care conține o doză de 200 mg.

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă va trebui să utilizați 1 sau 2 stilouri injectoare (pen) preumplute.

Dacă medicul dumneavoastră decide că vă puteți autoinjecta Tremfya sau o persoană care vă îngrijește vă poate administra injecțiile cu Tremfya la domiciliu, trebuie să fiți instruit asupra modului corect de pregătire și administrare injectabilă a Tremfya, cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut. Vă rugăm să citiți aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza stiloul injector (pen) preumplut cu Tremfya și de fiecare dată când vi se reînnoiește prescripția medicală. Pot exista informații noi. Acest ghid de instrucțiuni nu înlocuiește discuția cu medicul dumneavoastră despre boala sau tratamentul dumneavoastră. De asemenea, vă rugăm să citiți cu atenție prospectul, înainte de a începe administrarea injecției și să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre orice întrebări pe care le aveți.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu Tremfya poate fi utilizat o singură dată. Aruncați stiloul injector (pen) preumplut folosit (vezi pasul 4) după administrarea unei doze, chiar dacă a mai rămas o cantitate de medicament în el. Nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut.



Informații despre păstrarea medicamentului

A se păstra la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.

A **nu** se congela.

Nu agitați stiloul injector (pen) preumplut.

Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a-l proteja de lumină și de deteriorare.

Nu lăsați Tremfya și orice alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.

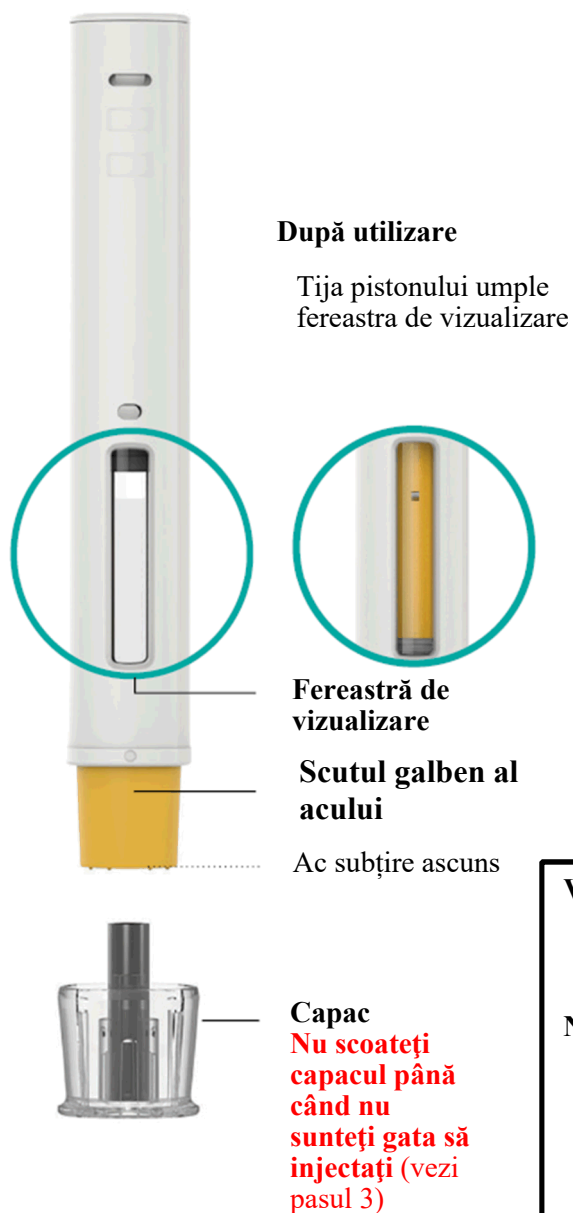


Aveți nevoie de ajutor?

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre orice întrebări pe care le puteți avea. Pentru asistență suplimentară sau pentru a împărtăși opinia dumneavoastră, consultați prospectul pentru datele de contact ale reprezentanței locale.

Pe scurt despre stiloul injector (pen) preumplut

Înainte de utilizare



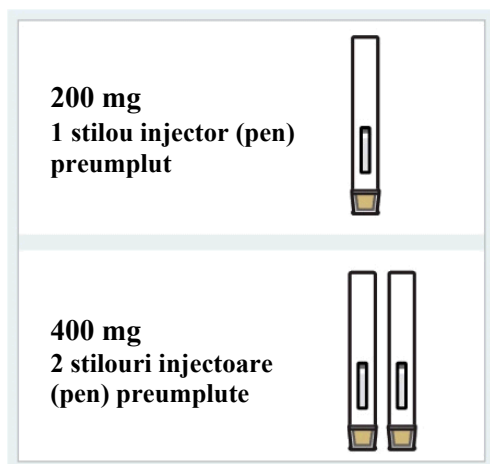
Veți avea nevoie de următoarele materiale:

- 1 sau 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, în funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră

Nu sunt incluse în cutie:

- tampoane cu alcool
- tampoane de vată sau bucăți de tifon
- pansamente adezive
- recipient pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 4)

1. Pregătiți-vă



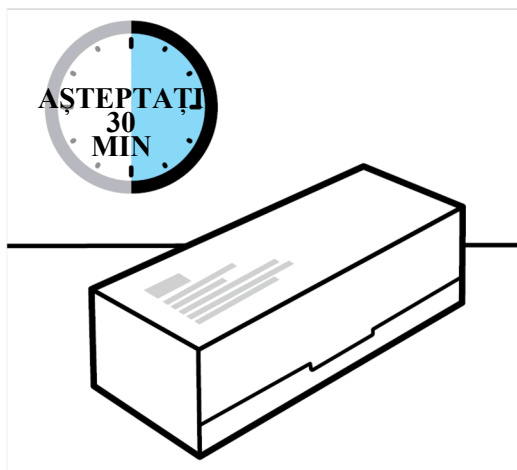
Verificați-vă doza pentru a vedea dacă va trebui să utilizați 1 sau 2 stilouri injectoare preumplute și verificați cutia (cutiile)

Scoateți cutia (cutiile) cu stiloul injector preumplut din frigider.

Verificați data de expirare („EXP”) scrisă pe cutie.

Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă data de expirare a fost depășită sau dacă sigiliul de pe cutie este rupt.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.

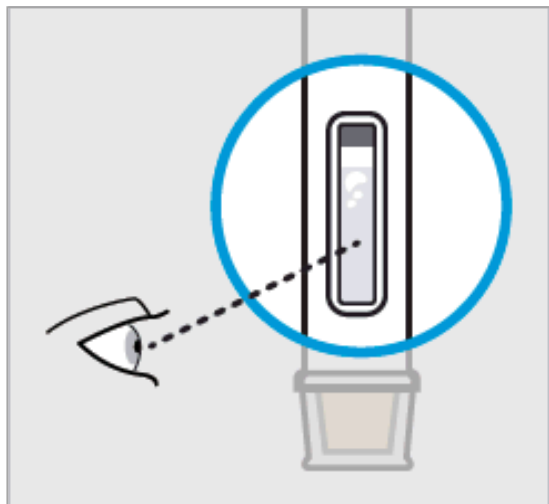


Lăsați Tremfya să ajungă la temperatura camerei

Lăsați cutia (cutiile) să stea pe o suprafață plană, la temperatura camerei, timp de aproximativ **30 de minute** înainte de utilizare.

Nu încălziți stiloul (stilourile) injector (injectoare) (pen) preumplut (preumplute) în niciun alt mod.

2. Pregătirea pentru administrarea injecției



Inspectați lichidul prin fereastra de vizualizare pentru a vedea dacă este limpede, incolor până la gălbui

Scoateți stiloul injector (pen) preumplut din cutie.

Verificați lichidul prin fereastra de vizualizare. Acesta trebuie să fie limpede, incolor până la gălbui și poate conține mici particule albe sau translucide. De asemenea, este posibil să vedeți bule de aer.

Acest lucru este normal.

Nu administrați injecția dacă lichidul:

- este tulbure sau
- are culoarea modificată sau
- conține particule mari

Dacă aveți îndoieli, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru reînnoirea prescripției medicale.



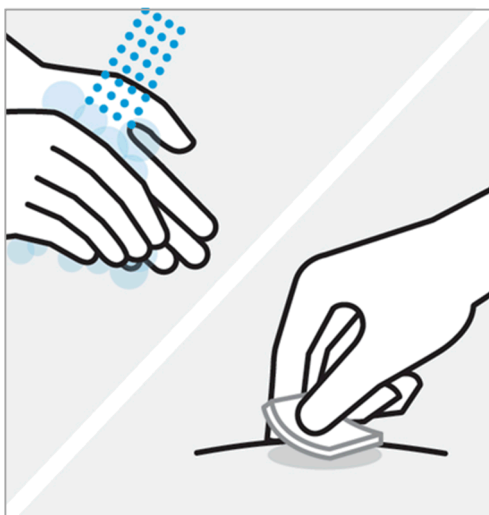
Alegeți locul de administrare a injecției

Pentru administrarea injecției, alegeți unul dintre următoarele locuri:

- Partea frontală a coapselor
- Zona inferioară a stomacului (abdomenul inferior). **Nu administrați injecția în zona cu raza de 5 cm situată în jurul ombilicului.**
- Partea posterioară a brațelor (dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește)

Dacă trebuie să administrați 2 injecții pentru a administra doza completă, alegeți zone diferite sau lăsați o distanță de cel puțin 5 centimetri între locurile de injectare.

Nu administrați injecția în zone unde pielea este sensibilă, prezintă vânătăi, înroșiri, este acoperită cu coji (scuame), îngroșată sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.



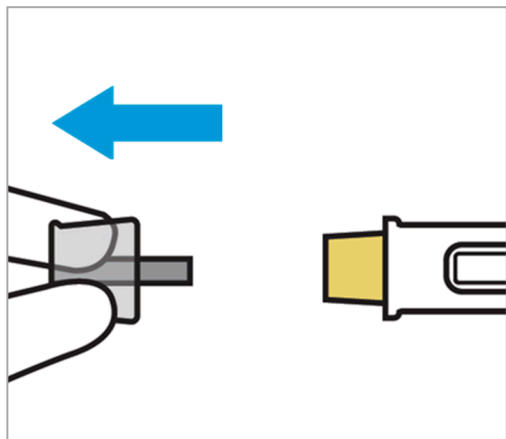
Spălați-vă pe mâini și curățați locul administrării injecției

Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă caldă.

Ștergeți locul de administrare a injecției pe care l-ați ales cu un tampon cu alcool și așteptați să se usuce.

Nu atingeți, ventilați sau suflați spre locul de injectare după ce l-ați curățat.

3. Administrați injectabil Tremfya cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut



Scoateți capacul atunci când sunteți pregătit pentru administrarea injecției

Nu atingeți scutul galben al acului!

Acest lucru poate declanșa injecția și nu veți mai primi doza.

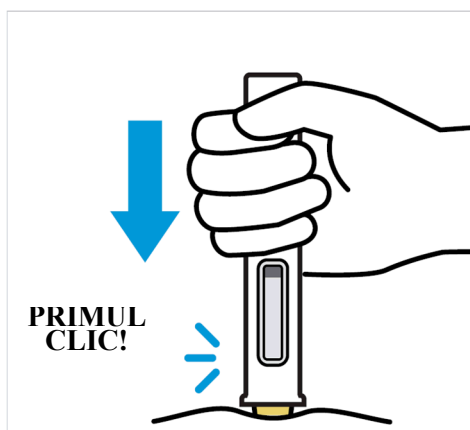
Trageți drept capacul. Este normal să vedeți câteva picături de lichid.

Administrați injecția în interval de 5 minute după scoaterea capacului.

Nu puneți capacul înapoi, deoarece poate deteriora acul.

Nu utilizați Tremfya, dacă stiloul injector (pen) preumplut a fost scăpat pe jos după scoaterea capacului.

Pentru reînnoirea prescripției medicale, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.



Poziționați stiloul injector (pen) preumplut direct pe locul de injectare, apoi împingeți și nu mișcați stiloul injector (pen) preumplut

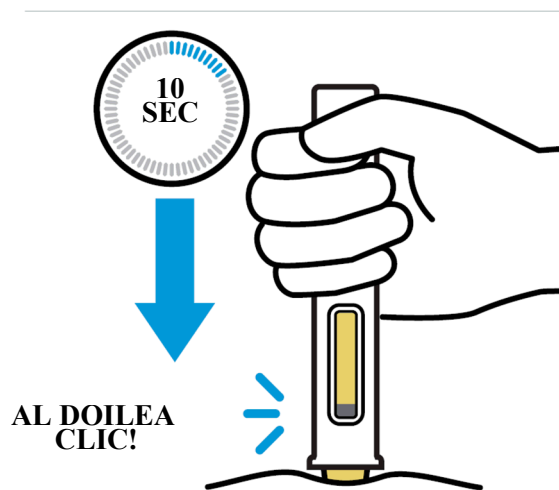
NU RIDICAȚI STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT ÎN TIMPUL INJECTĂRII!

Dacă faceți acest lucru, scutul galben al acului se va bloca, iar dumneavoastră nu vă veți putea administra doza completă.

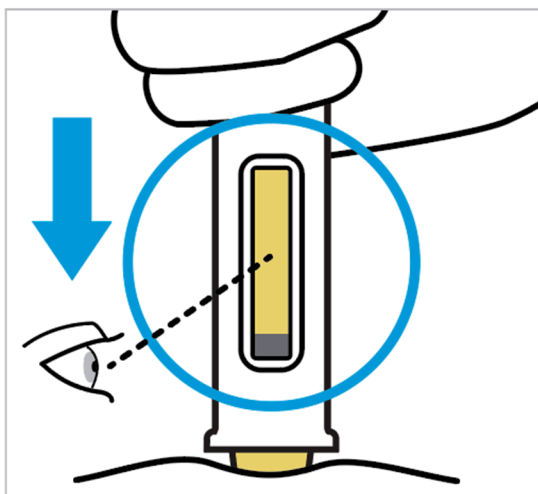
Poziționați stiloul injector (pen) preumplut direct pe locul de injectare, cu scutul galben al acului lipit de piele și cu fereastra de vizualizare orientată spre dumneavoastră.

Apăsați stiloul injector (pen) preumplut în jos și țineți-l lipit de piele.

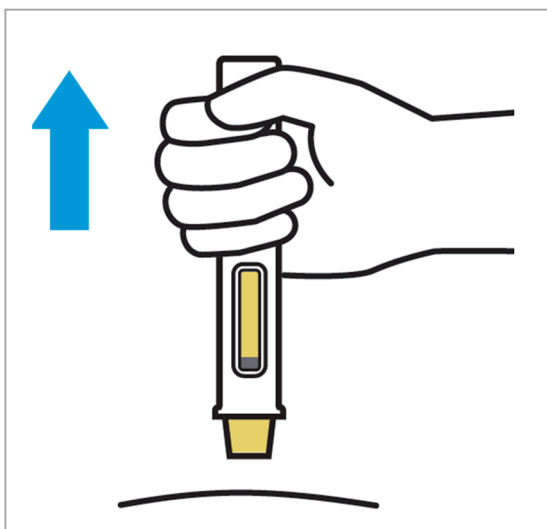
Veți auzi primul clic.



Țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen) preumplut timp de aproximativ 10 secunde pentru a auzi un al doilea clic
Aproape ați terminat.



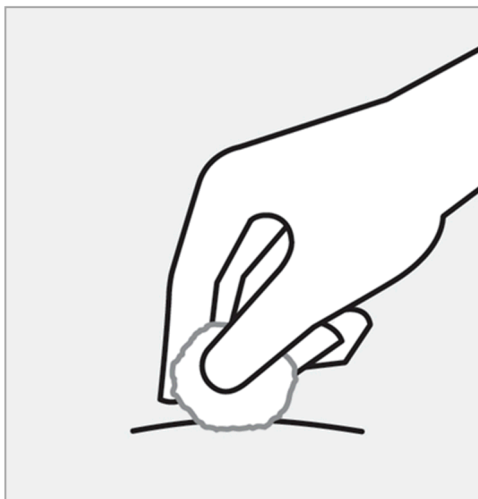
Conținuati să țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen) preumplut și verificați că administrarea injecției este completă
Administrarea injecției este completă atunci când tija pistonului nu se mai mișcă și umple fereastra de vizualizare.



Ridicați drept

Dacă doza prescrisă necesită administrarea a două injecții, repetați pașii 2, 3 și 4 cu al doilea stilou injector (pen) preumplut.

4. După administrarea injecției



Verificați locul administrării injecției

Există posibilitatea să apară puțin sânge sau lichid la locul de administrare a injecției. Țineți apăsat cu un tampon de vată sau cu o bucată de tifon până când se oprește sângerarea.

Nu frecați locul de administrare a injecției.

Dacă este necesar, acoperiți locul administrării injecției cu un bandaj.

Acum, injecția dumneavoastră este administrată!



Aruncați stiloul injector (pen) preumplut folosit și capacul

Puneți stiloul injector (pen) preumplut folosit și capacul în containerul pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.

Asigurați-vă că recipientul este eliminat conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale, atunci când containerul este plin.

Nu aruncați (eliminați) stiloul injector (pen) preumplut pe calea deșeurilor menajere.

Nu reciclați containerul pentru obiecte ascuțite folosite.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă guselkumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya
3. Cum să utilizați Tremfya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tremfya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tremfya și pentru ce se utilizează

Tremfya conține substanța activă guselkumab, care este un tip de proteină numită anticorp monoclonal.

Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-23, care este prezentă în cantități mari la persoanele cu colită ulcerativă sau boală Crohn.

Colită ulcerativă

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în colita ulcerativă vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, inclusiv a scaunelor cu sânge, a nevoii urgente de a merge la toaletă și a numărului de ori în care mergeți la toaletă, a durerilor abdominale și a inflamației mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

Boală Crohn

Tremfya este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn, o boală inflamatorie intestinală, formele moderate până la severe. Dacă aveți boală Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratamente nu este suficient de bun sau dacă nu puteți tolera aceste medicamente, vi se poate administra Tremfya.

Utilizarea Tremfya în boala Crohn vă poate aduce beneficii prin reducerea semnelor și simptomelor bolii, cum ar fi diareea, durerea abdominală și inflamația mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot îmbunătăți capacitatea de a efectua activități zilnice normale și pot reduce oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tremfya

Nu utilizați Tremfya

- dacă sunteți alergic la guselkumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă suspectați că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Tremfya
- Dacă aveți o infecție activă, incluzând tuberculoză activă.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Tremfya:

- dacă urmați tratament pentru o infecție;
- dacă aveți o infecție care nu trece sau care revine;
- dacă aveți tuberculoză sau ați intrat în contact cu cineva care are tuberculoză;
- dacă credeți că aveți o infecție sau dacă aveți simptomele unei infecții (vezi mai jos la „Atenție la infecții și reacții alergice”);
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat în timpul tratamentului cu Tremfya.

Dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Tremfya.

La recomandarea medicului dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de analize de sânge înainte de a începe să luați Tremfya precum și în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă aveți niveluri ridicate de enzime hepatice, la cererea medicului dumneavoastră. Creșteri ale enzimelor hepatice pot apărea mai frecvent la pacienții cărora li se administrează Tremfya la fiecare 4 săptămâni decât celor cărora li se administrează Tremfya la fiecare 8 săptămâni (vezi „Cum să utilizați Tremfya” la punctul 3).

Atenție la infecții și reacții alergice

Tremfya are potențialul de a determina reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. În timpul tratamentului cu Tremfya trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni.

Semnele și simptomele de infecție pot include febră sau simptome asemănătoare gripei; dureri musculare; tuse; dificultăți la respirație; senzație de arsură la urinat sau urinat mai des decât de obicei; prezență a sângelui în flegmă (mucus); scădere în greutate, diaree sau durere de stomac; piele caldă, roșie sau dureroasă sau iritații pe corp.

Reacții alergice grave au apărut la tratamentul cu Tremfya. Simptomele pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire sau la respirație, amețelă sau vertij sau urticarie (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4).

Opriți tratamentul cu Tremfya și spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la medic imediat ce observați orice semne care sugerează o posibilă reacție alergică gravă sau o infecție.

Copii și adolescenți

Tremfya nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Tremfya împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat. Unele vaccinuri (numite vaccinuri cu virus viu) nu sunt permise în timpul tratamentului cu Tremfya.

Sarcina și alăptarea

- Tremfya nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu sunt cunoscute efectele acestui medicament asupra femeilor gravide. Dacă sunteți o femeie aflată la vârstă fertilă, vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să folosiți metode adecvate de contracepție, în timpul tratamentului cu Tremfya și timp de cel puțin 12 săptămâni de la ultima doză de Tremfya. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Tremfya.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Tremfya să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Tremfya conține polisorbate 80

Acest medicament conține 10 mg de polisorbate 80 per flacon, echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

Tremfya conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică, în principiu, „nu conține sodiu”.

Cu toate acestea, înainte să vi se administreze Tremfya, acesta este amestecat cu o soluție care conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă urmați o dietă săracă în sare.

3. Cum să utilizați Tremfya

Tremfya este destinat utilizării sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul colitei ulcerative și a bolii Crohn.

Ce cantitate de Tremfya se administrează și cât timp

Medicul dumneavoastră va decide cât timp va trebui să utilizați Tremfya.

Colita ulcerativă

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: Prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni
- Administrare subcutanată: Prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată sub piele (injecție subcutanată) în diferite locuri ale corpului. După prima doză, veți utiliza o a doua doză 4 săptămâni mai târziu și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200 mg va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere veți primi:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Boala Crohn

Inițierea tratamentului:

Tratamentul poate fi administrat fie prin perfuzie intravenoasă, fie prin administrare subcutanată:

- Perfuzie intravenoasă: prima doză de Tremfya este de 200 mg și va fi administrată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă de la nivelul brațului). După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.
- Administrare subcutanată: prima doză de Tremfya este de 400 mg și va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată), în diferite părți de la nivelul corpului. După prima doză, vi se va administra o a doua doză după 4 săptămâni și apoi o a treia doză după încă 4 săptămâni.

Tratament de întreținere:

O doză de întreținere de Tremfya 100 mg sau 200mg va fi administrată prin injectare sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră va decide ce doză de întreținere vi se va administra:

- o doză de 100 mg va fi administrată la un interval de 8 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 8 săptămâni.
- o doză de 200 mg va fi administrată la un interval de 4 săptămâni de la a treia doză de inițiere a tratamentului și apoi la fiecare 4 săptămâni.

Dacă utilizați Tremfya mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Tremfya decât trebuie sau dacă doza v-a fost administrată mai devreme decât a fost recomandat, informați medicul.

Dacă uitați să utilizați Tremfya

Dacă ați uitat să administrați injectabil o doză din Tremfya, informați medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Tremfya

Nu opriți tratamentul cu Tremfya, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, este posibil ca simptomele dumneavoastră să revină.

Dacă mai aveți întrebări referitoare la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau adresați-vă medicului imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții alergice grave posibile (pot afecta până la 1 din 100 persoane) - semnele și simptomele pot include:

- dificultăți la respirație sau înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu erupții roșii pe piele sau umflături
- amețelă, tensiune arterială mică sau vertij

Alte reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt toate ușoare până la moderate. În cazul în care oricare dintre aceste reacții adverse devine severă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale căilor respiratorii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- diaree
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- erupție trecătoare pe piele
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- scădere a numărului unui tip de leucocite numite neutrofile
- infecții cu virusul herpes simplex
- infecție fungică la nivelul pielii, de exemplu între degetele de la picioare (de exemplu, afecțiunea numită „picior de atlet“)
- infecție gastrointestinală (gastroenterită)
- urticarie
- înroșire, iritare sau durere la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tremfya

Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează într-un spital sau clinică medicală și pacienții nu trebuie să fie nevoiți să îl depoziteze sau să îl manipuleze.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe ambalaj, după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A nu se agita.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau prezintă modificări de culoare sau conține particule mari.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tremfya

- Substanța activă este guselkumab. Fiecare flacon conține 200 mg de guselkumab în 20 ml soluție.
- Celelalte componente sunt EDTA disodic dihidrat, histidină, monohidrat monoclorhidrat de histidină, metionină, polisorbitat 80 (E433), sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tremfya și conținutul ambalajului

Tremfya este o soluție perfuzabilă limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.



Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
guselkumab

Următoarele informații sunt destinate doar profesioniștilor din domeniul sănătății.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot ale medicamentului administrat trebuie înregistrate cu exactitate

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) flacon pentru perfuzie intravenoasă

Tremfya soluție pentru perfuzie intravenoasă trebuie diluată, preparată și administrată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. Tremfya nu conține conservanți. Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Inspectați Tremfya vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare înainte de administrare. Tremfya este o soluție limpede și incoloră până la gălbuie, care poate conține particule mici translucide. A nu se utiliza dacă lichidul conține particule mari, prezintă modificări de culoare sau este tulbure.

Instrucțiuni pentru diluare și administrare

Introduceți Tremfya într-o pungă de perfuzie intravenoasă de 250 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile, după cum urmează:

1. Se extrag și apoi se aruncă 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, din pungă de perfuzie de 250 ml, care este egală cu volumul de Tremfya care urmează să fie adăugat.
2. Se extrag 20 ml de Tremfya din flacon și se adaugă în pungă de perfuzie intravenoasă de 250 ml de soluție clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile, obținând o concentrație finală de 0,8 mg/ml. Se agită ușor soluția diluată. Aruncați flaconul cu orice cantitate de soluție rămasă.
3. Inspectați vizual soluția diluată pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare înainte de administrarea perfuziei. Administrați prin perfuzie intravenoasă soluția diluată într-un interval de timp de cel puțin o oră.
4. Utilizați doar un set de perfuzie cu filtru în linie, steril, nepirogenic, cu afinitate scăzută pentru proteine (dimensiunea porilor 0,2 micrometri).
5. Nu perfuzați Tremfya concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.
6. Aruncați orice medicament neutilizat în conformitate cu reglementările locale