ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (VarioJect)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata u dzieci

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

Masa ciała (kg) (w czasie podania dawki)	**Dawka (mg)**
12-15 kg	20
16-19 kg	25
20-23 kg	30
24-26 kg	35
27-30 kg	40
31-39 kg	45

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

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

Pominięcie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zakażenia

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

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

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

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

Reakcje nadwrażliwości

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

Szczepienia

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z substratami CYP450

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

Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2: Wykaz działań niepożądanych

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

[a] faza kontrolowana placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. W modelach *in vitro*, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach

cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

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

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

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

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

Uogólnione zmiany skórne

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

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

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

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

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

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

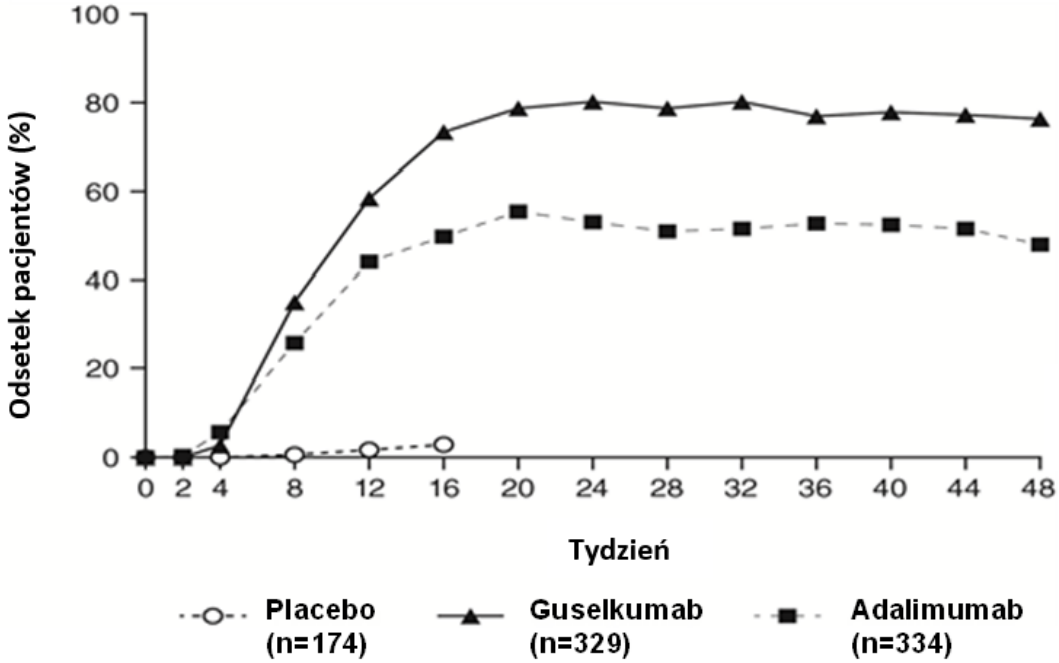
[d] porównania guselkumabu i adalimumabu nie były wykonywane.

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

Odpowiedź w czasie

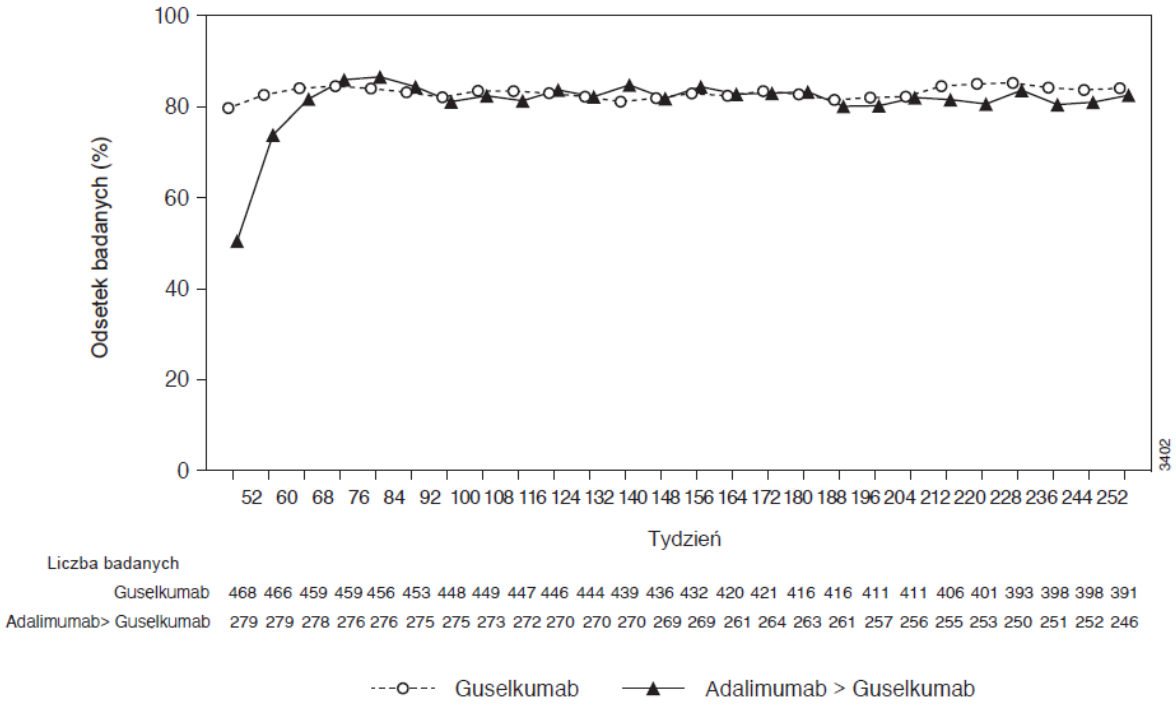
Guselkumab wykazał szybki początek skutecznego działania ze znacząco większym odsetkiem poprawy PASI w porównaniu z placebo, już w tygodniu 2. (p <0,001). Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI 90 był liczbowo większy dla guselkumabu niż dla adalimumabu, począwszy od tygodnia 8., z różnicą osiągającą wartość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

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



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

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



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

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

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

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

Tabela 5: Zestawienie odpowiedzi w miejscowych zmianach chorobowych w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2

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

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

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

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

[d] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

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

Jakość życia związana ze zdrowiem / wyniki zgłaszane przez pacjenta

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

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

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

Tydzień 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

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

[b] porównania guselkumabu z adalimumabem nie były wykonywane.

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

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

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

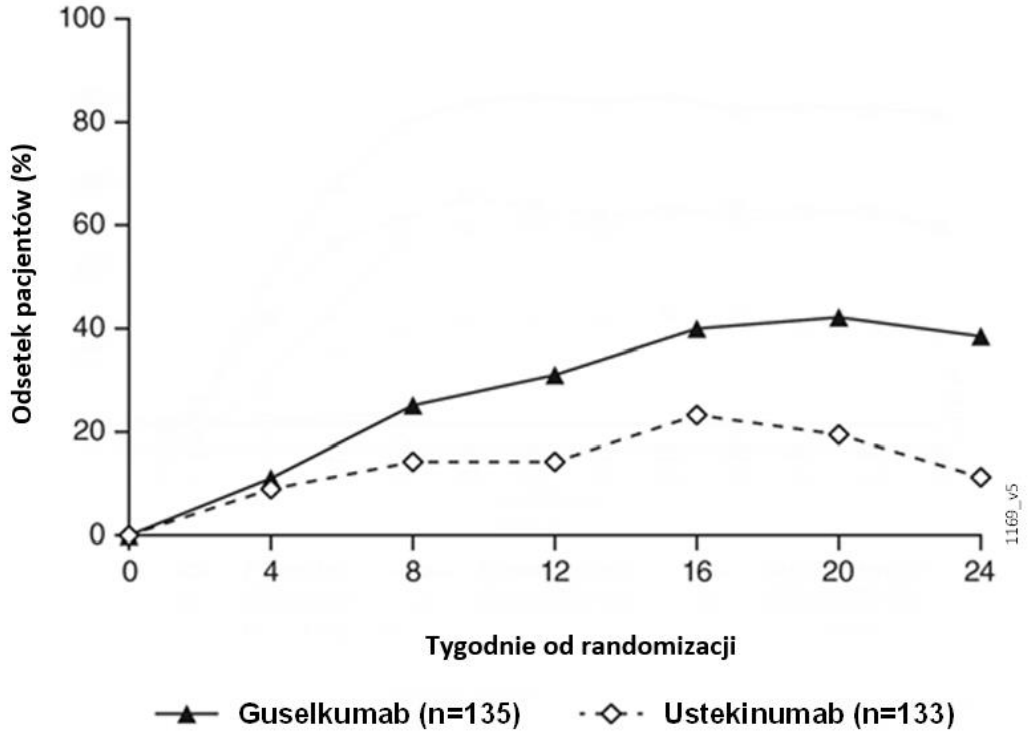
W badaniu VOYAGE 2, pacjenci otrzymujący guselkumab uzyskali znacząco większą poprawę względem wartości początkowych, w porównaniu do placebo w następujących parametrach: ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem, lęku i depresji i ograniczeń zawodowych w tygodniu 16, mierzonych za pomocą kwestionariusza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

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

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

pacjentami leczonymi guselkumabem, a ustekinumabem były widoczne już po 4 tygodniach od randomizacji (odpowiednio 11,1% i 9,0%) i osiągnęły wartość maksymalną 24 tygodnie od randomizacji (patrz Wykres 3). Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, którzy zmienili leczenie ustekinumabem na leczenie guselkumabem.

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



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

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

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

Tabela 8: Wskaźniki odpowiedzi PASI w badaniu ECLIPSE

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

Odpowiedź PASI 90 w tygodniu 12.	369 (69,1%) [c]	391 (76,1%)
Odpowiedź PASI 100 w tygodniu 48.	311 (58,2%) [c]	249 (48,4%)

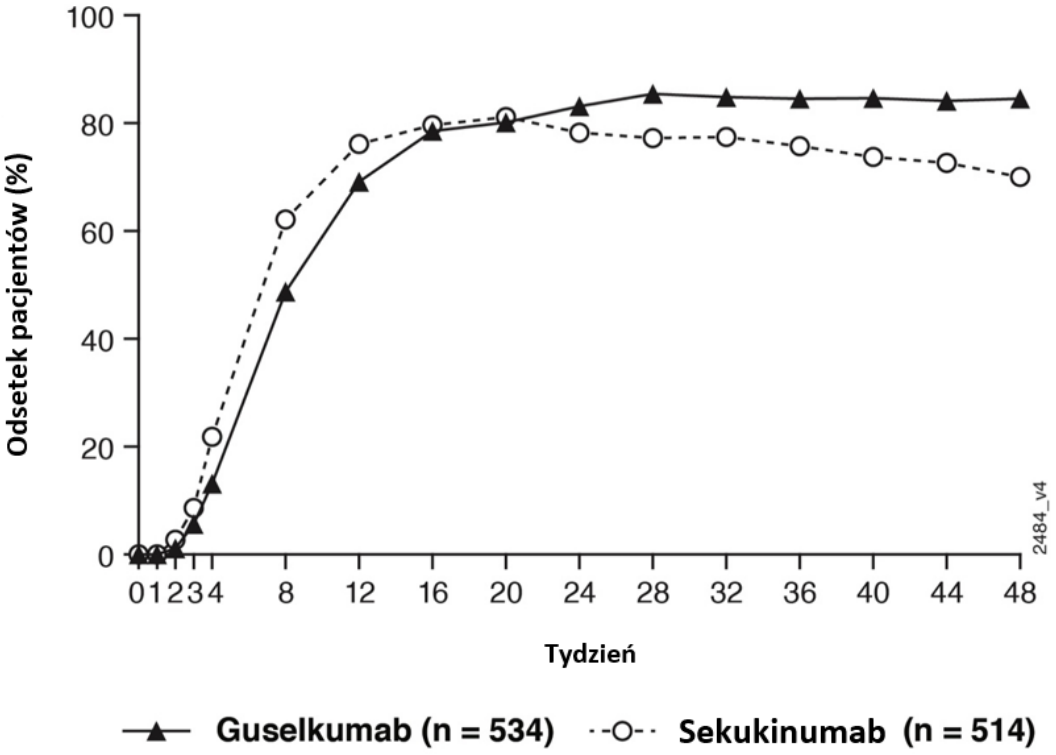
[a] p < 0,001 dla wartości lepszych

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

[c] formalne testy statystyczne nie zostały przeprowadzone

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

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



Dzieci i młodzież

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

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

W fazie pierwszej 92 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej podskórne wstrzyknięcia guselkumabu (n=41) lub placebo (n=25) w tygodniu 0., 4. i 12. lub aktywnego leku biologicznego porównawczego (n=26) co tydzień. W drugiej fazie badania

dodatkowych 28 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat włączono do badania w celu podania podskórnego wstrzyknięcia guselkumabu w tygodniu 0., 4., a następnie co 8 tygodni. W grupie otrzymującej guselkumab pacjenci o masie ciała poniżej 70 kg otrzymywali dawkę 1,3 mg/kg mc., podawaną za pomocą wstrzykiwacza o mocy 45 mg/0,45 ml, a pacjenci o masie ciała 70 kg lub większej otrzymywali dawkę 100 mg podawaną za pomocą ampułko-strzykawki.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dzieci i młodzież

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

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

Populacja dorosłych

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

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

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

Liniowość/nieliniowość

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

Masa ciała

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego guselkumabu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Produkt leczniczy Tremfya jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz.

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1234/012 1 wstrzykiwacz

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.03.2026

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