

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.

Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) έναντι της πρωτεΐνης ιντερλευκίνη (IL)-23, που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Tremfya, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία σε μία προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Tremfya προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Tremfya.

Δοσολογία

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση του Tremfya είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Tremfya είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την κλινική κρίση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 100 mg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και πολύ περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tremfya δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν συστάσεις για τη δοσολογία. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποβολή του guselkumab, βλ. παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση. Εάν είναι δυνατό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική των υποδόριων ενέσεων, οι ασθενείς μπορούν να αυτοχορηγήσουν το Tremfya εάν ο ιατρός το κρίνει σκόπιμο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση των ασθενών. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία στους ασθενείς να χορηγούν την πλήρη ποσότητα του Tremfya σύμφωνα με τις «Οδηγίες χρήσης» που παρέχονται στο κουτί.

Για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τις ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τον χειρισμό, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6 και στο φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης».

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Το Tremfya μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία με Tremfya δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tremfya θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και το Tremfya θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη.

Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tremfya, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Tremfya θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας με το Tremfya σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία. Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του Tremfya θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Αυξήσεις Ηπατικών Τρανσαμινασών

Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tremfya q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tremfya q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8, Πίνακα 2).

Κατά τη συνταγογράφηση Tremfya q4w στην ψωριασική αρθρίτιδα, συνιστάται η αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας και εφεξής, σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση των ασθενών. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και πιθανολογείται φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, το Tremfya θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Ανοσοποιήσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tremfya, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανοποιημένα εμβόλια.

Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το Tremfya θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευθούν την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP450

Σε μία μελέτη Φάσης 1 σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι αλλαγές στις συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC_{inf}) της μιδαζολάμης, της S-βαρφαρίνης, της ομεπραζόλης, της δεξτρομεθορφάνης και της καφεΐνης μετά από εφάπαξ δόση guselkumab δεν ήταν κλινικά σχετικές, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο guselkumab και τα υποστρώματα διαφόρων CYP ενζύμων (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP1A2) δεν είναι πιθανές. Δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του guselkumab με υποστρώματα του CYP450.

Συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοθεραπεία

Σε μελέτες ψωρίασης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων, ή φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του guselkumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/κύησης, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Tremfya κατά την κύηση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το guselkumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για ένα βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακόπτεται ή θα αποφεύγεται η έναρξη της θεραπείας με το Tremfya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με το Tremfya για τη γυναίκα. Βλ. παράγραφο 5.3 για πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του guselkumab στο ζωικό γάλα (πιθήκους cynomolgus).

Γονιμότητα

Η επίδραση του guselkumab στη ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tremfya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (AE) ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα, καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	ADR
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις τριχοφυτίας
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Όχι συχνές	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Κνίδωση
	Όχι συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένες Τρανσαμινάσες

Σε δύο φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητα συμβάντα αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT Αυξημένη, AST Αυξημένη, Ηπατικά Ένζυμα Αυξημένα, Τρανσαμινάσες Αυξημένες, Δοκιμασία Ηπατικής Λειτουργίας Μη Φυσιολογική, Υπερτρανσαμινασαιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με Tremfya (8,6% στην ομάδα q4w και 8,3% στην ομάδα q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητα συμβάντα αυξημένων τρανσαμινασών (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) ήταν ≤ 3 x το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινασών από > 3 έως ≤ 5 x ULN και > 5 x ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του Tremfya q4w σε σύγκριση με την ομάδα του Tremfya q8w (Πίνακας 2). Μέχρι το 1 έτος, στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Πίνακας 2: Συχνότητα ασθενών με αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά την έναρξη της μελέτης σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας

	Μέχρι την Εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370	Tremfya 100 mg q8w N=373	Tremfya 100 mg q4w N=371	Tremfya 100 mg q8w N=373	Tremfya 100 mg q4w N=371
ALT					
>1 έως ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως ≤ 5 x ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 έως ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως ≤ 5 x ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%

> 5 x ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%
-----------	------	------	------	------	------

^a ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος

^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Tremfya κατά την έναρξη της μελέτης

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Σε δύο φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, το ανεπιθύμητο συμβάν του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Tremfya (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, το ανεπιθύμητο συμβάν του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν Tremfya. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερίτιδα

Σε δύο φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Tremfya (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 156, το 4,9% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tremfya ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του Tremfya έως την Εβδομάδα 156. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Σε δύο φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το Tremfya και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Έως την Εβδομάδα 156, το 0,5% των ενέσεων Tremfya σχετιζόνταν με αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ερυθήματος της θέσης ένεσης και του άλγους της θέσης ένεσης ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα περιστατικά αντιδράσεων της θέσης ένεσης και ήταν γενικά ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και καμία δεν οδήγησε σε διακοπή του Tremfya.

Σε δύο φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των συμμετεχόντων που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του Tremfya σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) συμμετέχοντες στην ομάδα του Tremfya q8w, 4 (1,1%) συμμετέχοντες στην ομάδα του Tremfya q4w και 1 (0,3%) συμμετέχων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας συμμετέχων διέκοψε το Tremfya λόγω αντίδρασης της θέσης ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό των συμμετεχόντων που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες Tremfya q8w και q4w αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίζεται με αντιδράσεις της θέσης ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του Tremfya αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις φάσης II και φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya. Σε συγκεντρωτικές φάσης III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tremfya ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 156 εβδομάδες θεραπείας. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων της θέσης ένεσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν χορηγηθεί εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις guselkumab έως 987 mg (10 mg/kg) σε υγιείς εθελοντές και εφάπαξ υποδόριες δόσεις guselkumab έως 300 mg σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθήστε τον ασθενή για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και χορηγήστε αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC16.

Μηχανισμός δράσης

Το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1λ που συνδέεται εκλεκτικά με την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη 23 (IL-23) με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια. Η IL-23, μία ρυθμιστική κυτταροκίνη, επηρεάζει την διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των υποσυνόλων των T-κυττάρων (π.χ., Th17 κύτταρα και Tc17 κύτταρα) και των υποσυνόλων των κυττάρων του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος που αποτελούν πηγές εκτελεστικών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-17A, IL-17F και IL-22 που προωθούν τη φλεγμονώδη νόσο. Στον άνθρωπο, έχει αποδειχθεί ότι ο εκλεκτικός αποκλεισμός της IL-23 ομαλοποιεί την παραγωγή αυτών των κυτταροκινών.

Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε μοντέλα *in vitro*, το guselkumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-23, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της IL-23 στην κυτταρική επιφάνεια και διαταράσσοντας τη διαμεσολαβούμενη από την IL-23-σηματοδότηση, ενεργοποίηση και αλληλουχία κυτταροκινών. Το guselkumab ασκεί κλινικές επιδράσεις στην ψωρίαση κατά πλάκας και την ψωριασική αρθρίτιδα μέσω αποκλεισμού της οδού της κυτταροκίνης IL-23.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία φάσης I μελέτη, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων της οδού IL-23/Th17 και των σχετιζόμενων με την ψωρίαση προφίλ γονιδιακής έκφρασης, όπως φαίνεται από τις αναλύσεις mRNA που ελήφθη από βιοψίες από πάσχουσες περιοχές του δέρματος ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Στην ίδια μελέτη φάσης I, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε βελτίωση των ιστολογικών δεικτών της ψωρίασης την Εβδομάδα 12, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιδερμικού πάχους και της πυκνότητας των T-κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε μελέτες φάσης II και φάσης III της ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με το κλινικό όφελος που έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με guselkumab στην ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε φάσης III μελέτες, τα επίπεδα ορού των πρωτεϊνών οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A ορού και IL-6 καθώς και των Th17 εκτελεστικών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F και IL-22 ήταν αυξημένα στην έναρξη της μελέτης. Το guselkumab

μείωσε τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το guselkumab μείωσε ακόμη περισσότερο τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έως την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης και με το εικονικό φάρμακο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα, φάσης III μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία.

VOYAGE 1 και VOYAGE 2

Δύο μελέτες (VOYAGE 1 και VOYAGE 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου και του adalimumab σε 1.829 ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab (N=825) έλαβαν 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες (q8w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab (N=582) έλαβαν 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 1 και εν συνεχεία 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (q2w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 23 (VOYAGE 2). Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N=422) έλαβαν guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 1, όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0, ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 52. Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 0 και πέτυχαν ανταπόκριση του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης (PASI) 90 την Εβδομάδα 28, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε συνέχιση της θεραπείας με guselkumab q8w (θεραπεία συντήρησης) ή σε λήψη εικονικού φαρμάκου (θεραπεία απόσυρσης). Οι ασθενείς υπό θεραπεία απόσυρσης ξεκίνησαν εκ νέου τη θεραπεία με guselkumab (χορήγηση τη στιγμή της επανέναρξης της θεραπείας, 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία q8w) όταν εμφάνισαν τουλάχιστον 50% απώλεια της βελτίωσης του PASI που είχαν επιτύχει την Εβδομάδα 28. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0 και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έλαβαν guselkumab τις Εβδομάδες 28 και 32 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 2, όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 76.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των πληθυσμών των μελετών VOYAGE 1 και 2 με διάμεση επιφάνεια σώματος (BSA) 22% και 24%, διάμεση αρχική βαθμολογία PASI 19 και για τις δύο μελέτες, διάμεση αρχική βαθμολογία δερματολογικού δείκτη ποιότητας ζωής (DLQI) 14 και 14,5, αρχική βαθμολογία γενικής αξιολόγησης από τον ερευνητή (IGA) «σοβαρή νόσος» για το 25% και το 23% των ασθενών, και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 19% και το 18% των ασθενών, αντίστοιχα.

Από το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2, το 32% και 29% δεν είχαν λάβει ούτε συμβατική συστηματική θεραπεία ούτε βιολογική θεραπεία, το 54% και 57% είχαν λάβει προηγουμένως φωτοθεραπεία και το 62% και 64% είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία, αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, το 21% είχαν λάβει προηγουμένως βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων του 11% που είχαν λάβει τουλάχιστον έναν παράγοντα έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα) και περίπου του 10% που είχαν λάβει έναν παράγοντα αντι-IL-12/IL-23.

Η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε ως προς την συνολική δερματοπάθεια, την περιοχική νόσο (τριχωτό της κεφαλής, παλάμες και πέλματα και όνυχες), και την ποιότητα ζωής και τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στις VOYAGE 1 και 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» (IGA 0/1) και ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 3).

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των δεικτών ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το adalimumab την Εβδομάδα 16 και σε σύγκριση με το adalimumab τις Εβδομάδες 24 και 48. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το κύριο και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Σύνοψη των Κλινικών Ανταποκρίσεων στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	Αριθμός ασθενών (%)					
	Εικονικό φάρμακο (N=174)	VOYAGE 1		Εικονικό φάρμακο (N=248)	VOYAGE 2	
		guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)		guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Εβδομάδα 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
Εβδομάδα 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
Εβδομάδα 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 $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

^c $p < 0,001$ για τις συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία.

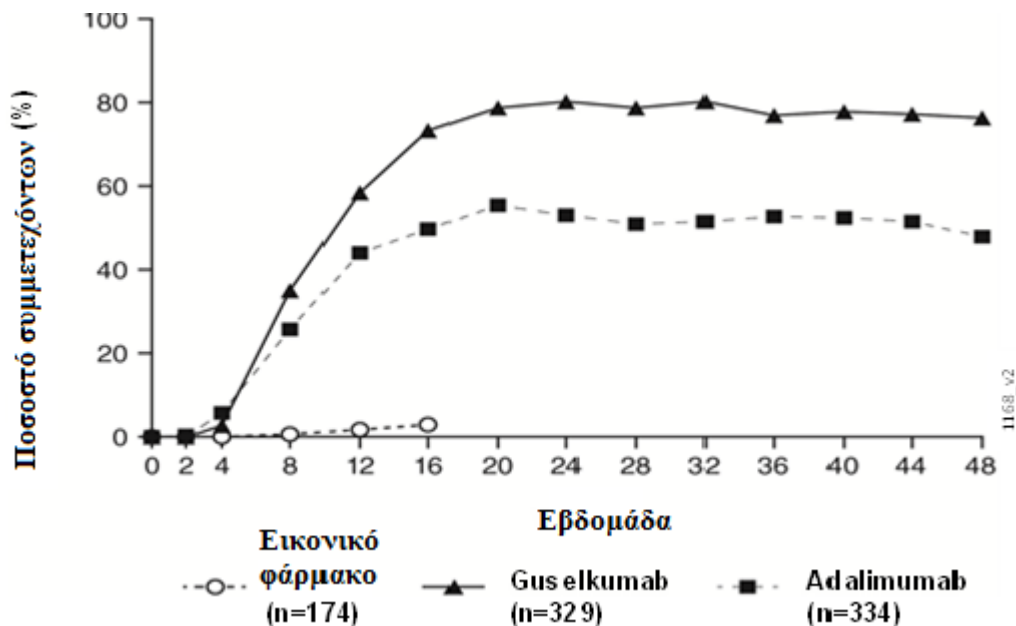
^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

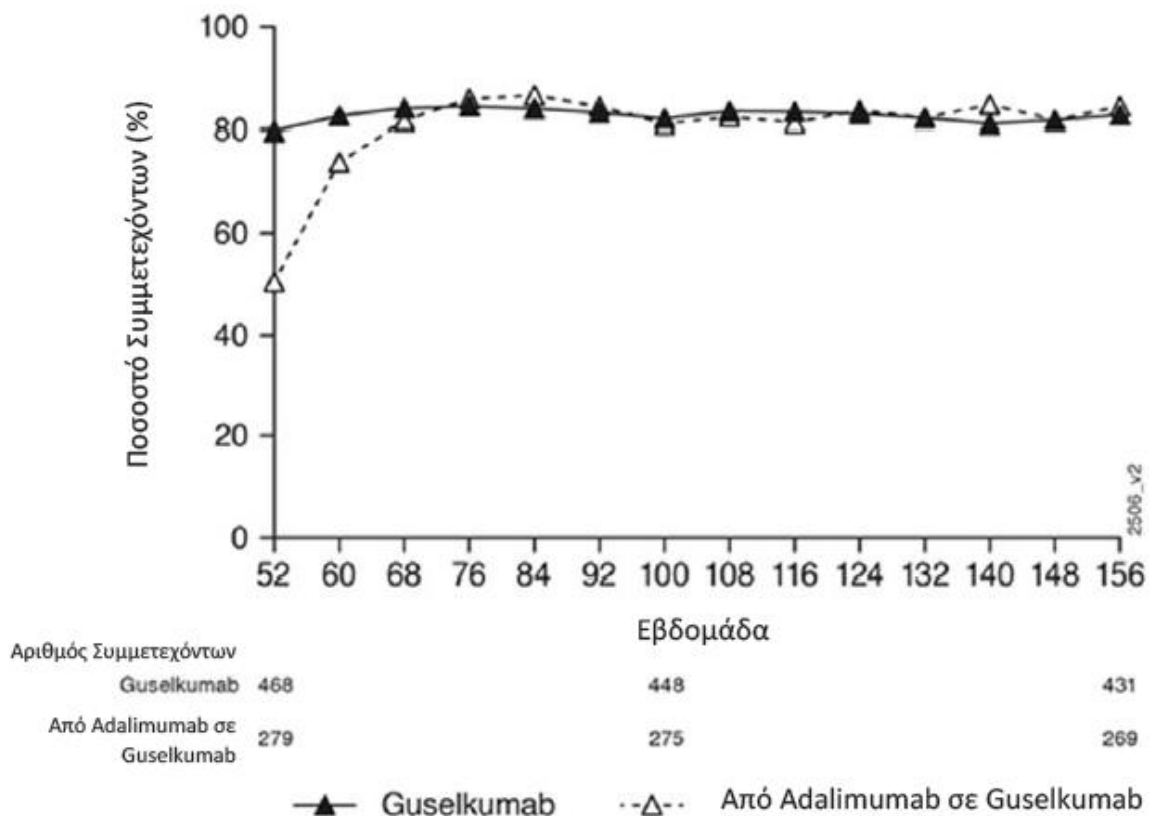
Το guselkumab επέδειξε ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας, με σημαντικά υψηλότερη ποσοστιαία βελτίωση του PASI σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 2 ($p < 0,001$). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ήταν αριθμητικά υψηλότερο για το guselkumab σε σύγκριση με το adalimumab ξεκινώντας την Εβδομάδα 8, και η διαφορά έφθασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 1 και 2) και διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) (βλέπε Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Ποσοστό Συμμετεχόντων Που Πέτυχαν μία Ανταπόκριση PASI 90 Έως την Εβδομάδα 48 ανά Επίσκεψη (Συμμετέχοντες που Τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη VOYAGE 1



Στη μελέτη VOYAGE 1, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 156. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab την Εβδομάδα 0 οι οποίοι μετατάχθηκαν σε guselkumab την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 αυξήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 76 και στη συνέχεια διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 156 (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Ποσοστό Συμμετεχόντων Που Πέτυχαν μία Ανταπόκριση PASI 90 ανά Επίσκεψη στην Φάση Ανοιχτής Επισήμανσης στη μελέτη VOYAGE 1



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab καταδείχθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος, τις περιοχές σχηματισμού των πλακών, την αρχική βαρύτητα κατά PASI, τη συνυπάρχουσα ψωριασική αρθρίτιδα και την προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Το guselkumab ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία και θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, καθώς και σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Στη μελέτη VOYAGE 2, το 88,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με guselkumab την Εβδομάδα 48 πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 σε σύγκριση με το 36,8% των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία την Εβδομάδα 28 ($p < 0,001$). Σημειώθηκε απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab, με διάμεσο χρονικό διάστημα έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 15 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία και στη συνέχεια ξεκίνησαν εκ νέου το guselkumab, το 80% είχε ανακτήσει ανταπόκριση PASI 90 όταν αξιολογήθηκε 20 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη VOYAGE 2, από τους 112 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 66% και το 76% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 μετά από 20 και 44 εβδομάδες θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Επιπλέον, μεταξύ των 95 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε guselkumab οι οποίοι απέτυχαν να επιτύχουν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, 36% και 41% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 με επιπλέον 20 και 44 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από adalimumab σε guselkumab.

Περιοχική νόσος

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής, των παλαμών και πελμάτων και των ονύχων (όπως μετρήθηκε με την Ειδική για το Τριχωτό της Κεφαλής Γενική Αξιολόγηση από τον Ερευνητή [ss-IGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Παλαμών και/ή Πελμάτων από τον Ιατρό [hf-PGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Ονύχων από τον Ιατρό [f-PGA] και το Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης των Ονύχων [NAPSI], αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 ($p < 0,001$, Πίνακας 4). Το guselkumab επέδειξε ανωτερότητα σε σύγκριση με το adalimumab ως προς την ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και των παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, εκτός από την ψωρίαση παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 [VOYAGE 2] και την Εβδομάδα 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Πίνακας 4: Σύνοψη των Ανταποκρίσεων της Περιοχικής Νόσου στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	Εικονικό φάρμακο	VOYAGE 1		Εικονικό φάρμακο	VOYAGE 2	
		guselkumab	adalimumab		guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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
Ποσοστιαία βελτίωση, μέση τιμή (SD)						
Εβδομάδα 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 Περιλαμβάνει μόνο συμμετέχοντες με αρχική βαθμολογία ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 ή αρχική βαθμολογία NAPSI > 0 .
- ^b Περιλαμβάνει μόνο συμμετέχοντες που πέτυχαν βελτίωση ≥ 2 της βαθμολογίας ss-IGA και/ή hf-PGA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.
- ^c $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.
- ^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.
- ^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) και στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα (κνησμός, άλγος, αίσθημα καύσου, αίσθημα νυγμού και τάση δέρματος) και σημεία (ξηρότητα δέρματος, σκασμένο δέρμα, αποφολίδωση, απολέπιση, ερυθρότητα και αιμορραγία) της ψωρίασης με βάση το Ημερολόγιο Συμπτωμάτων και Σημείων Ψωρίασης (PSSD) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 5). Τα σημεία βελτίωσης στις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1). Στη μελέτη VOYAGE 1, αυτές οι βελτιώσεις στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκαν στη φάση της ανοιχτής επισήμανσης έως την Εβδομάδα 156 (Πίνακας 6).

Πίνακας 5: Σύνοψη των Αναφερόμενων από τους Ασθενείς Εκβάσεων την Εβδομάδα 16 στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
DLQI , συμμετέχοντες με αρχική βαθμολογία Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή (τυπική απόκλιση) Εβδομάδα 16	170	322	328	248	495	247
	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Βαθμολογία συμπτωμάτων , συμμετέχοντες με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	273	198	410	200
Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%) Εβδομάδα 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Βαθμολογία σημείων , συμμετέχοντες με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	274	198	411	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%) Εβδομάδα 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^c $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 6: Σύνοψη των Αναφερόμενων από τους Ασθενείς Εκβάσεων κατά την Φάση της Ανοιχτής Επισήμανσης στη μελέτη VOYAGE 1

	guselkumab		adalimumab-guselkumab	
	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156
DLQI βαθμολογία > 1 κατά την έναρξη, αριθμός Συμμετεχόντων με DLQI 0/1	445	411	264	251
	337 (75,7%)	307 (74,7%)	198 (75,0%)	190 (75,7%)

PSSD Βαθμολογία Συμπτωμάτων , συμμετέχοντες με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	319	227	214
Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)	136 (39,2%)	129 (40,4%)	99 (43,6%)	96 (44,9%)
PSSD Βαθμολογία Σημείων , συμμετέχοντες με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	319	228	215
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)	102 (29,4%)	93 (29,2%)	71 (31,1%)	69 (32,1%)

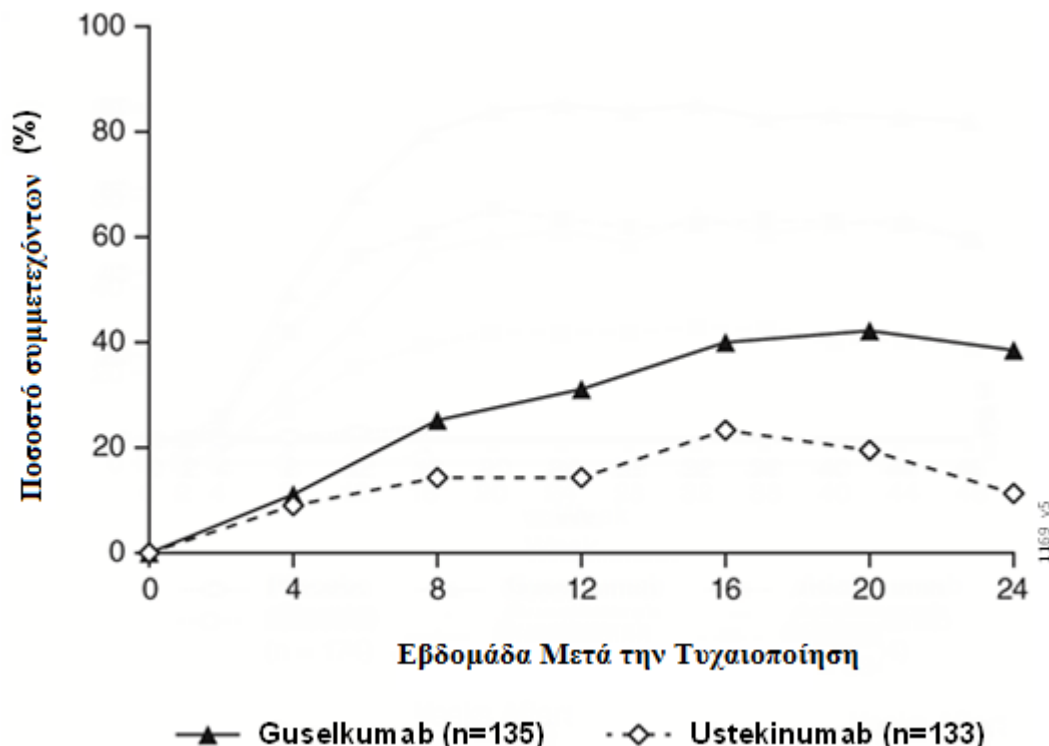
Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, του άγχους, της κατάθλιψης και των δεικτών εργασιακών περιορισμών την Εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σύμφωνα με το Συνοπτικό Ερωτηματολόγιο έρευνας της υγείας 36 στοιχείων (SF-36), την Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS) και το Ερωτηματολόγιο Εργασιακών Περιορισμών (WLQ), αντίστοιχα. Όλες οι βελτιώσεις στα SF-36, HADS και WLQ διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 και κατά τη φάση της ανοιχτής επισήμανσης έως την Εβδομάδα 156 στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης την Εβδομάδα 28.

NAVIGATE

Η μελέτη NAVIGATE εξέτασε την αποτελεσματικότητα του guselkumab σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (δηλ., που δεν πέτυχαν ανταπόκριση «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» που ορίζεται ως βαθμολογία IGA ≥ 2) στο ustekinumab την Εβδομάδα 16. Όλοι οι ασθενείς (N=871) έλαβαν ανοικτή θεραπεία με ustekinumab (45 mg \leq 100 kg και 90 mg >100 kg) τις Εβδομάδες 0 και 4. Την Εβδομάδα 16, 268 ασθενείς με βαθμολογία IGA ≥ 2 τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με ustekinumab (N=133) q12w ή σε έναρξη θεραπείας με guselkumab (N=135) τις Εβδομάδες 16 και 20 και εν συνεχεία q8w. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2.

Μετά την τυχαιοποίηση, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο αριθμός των επισκέψεων μετά την τυχαιοποίηση μεταξύ των Εβδομάδων 12 και 24, στις οποίες οι ασθενείς πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και εμφάνισαν βελτίωση ≥ 2 βαθμών. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε διαστήματα των τεσσάρων εβδομάδων για συνολικά τέσσερις επισκέψεις. Από τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο ustekinumab κατά την τυχαιοποίηση, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε εκείνους που μετέβησαν σε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με ustekinumab. Από τις 12 έως τις 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 με βελτίωση ≥ 2 βαθμών δύο φορές συχνότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (μέση τιμή 1,5 έναντι 0,7 επισκέψεων, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Επιπλέον, στις 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν guselkumab, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab, πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και βελτίωση ≥ 2 βαθμών (31,1% έναντι 14,3%, αντίστοιχα, $p = 0,001$) και ανταπόκριση PASI 90 (48% έναντι 23%, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και ustekinumab σημειώθηκαν ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (11,1% και 9,0%, αντίστοιχα), και έφθασαν στη μέγιστη τιμή 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (βλ. Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετέβησαν από ustekinumab σε guselkumab.

Εικόνα 3: Ποσοστό Συμμετεχόντων Που Πέτυχαν Βαθμολογία IGA «Χωρίς Νόσο» (0) ή «Ελάχιστη Νόσος» (1) και βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στην IGA από την Εβδομάδα 0 Έως την Εβδομάδα 24 ανά Επίσκεψη Μετά την Τυχαιοποίηση, στη μελέτη NAVIGATE



ECLIPSE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab διερευνήθηκαν επίσης σε μία διπλά τυφλή μελέτη έναντι του secukinumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη guselkumab (N = 534, 100 mg την Εβδομάδα 0, 4 και q8w μετέπειτα) ή secukinumab (N = 514, 300 mg την Εβδομάδα 0, 1, 2, 3, 4 και q4w μετέπειτα). Η τελευταία δόση χορηγήθηκε την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν σε συμφωνία με αυτά ενός πληθυσμού με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας με ένα διάμεσο BSA 20%, μία διάμεση βαθμολογία PASI 18 και μία βαθμολογία IGA σοβαρή για το 24% των ασθενών.

Το guselkumab ήταν ανώτερο του secukinumab όπως εκτιμήθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ανταπόκρισης PASI 90 την Εβδομάδα 48 (84,5% έναντι 70,0%, $p < 0,001$). Τα συγκριτικά ποσοστά για την ανταπόκριση PASI παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

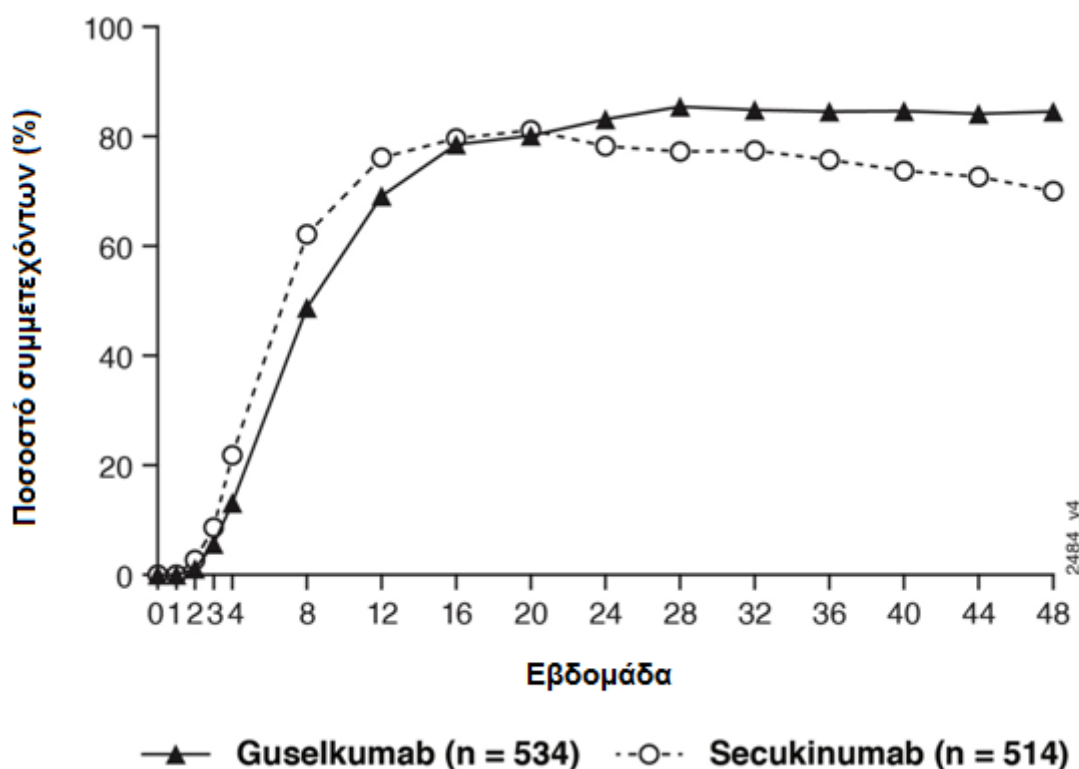
Πίνακας 7: Ποσοστά ανταπόκρισης PASI στη μελέτη ECLIPSE

	Αριθμός ασθενών (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο		
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Μείζονα Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία		
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

- ^a $p < 0,001$ για ανωτερότητα
^b $p < 0,001$ για μη κατώτερότητα, $p = 0.062$ για ανωτερότητα
^c δεν πραγματοποιήθηκε επίσημος στατιστικός έλεγχος

Τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 90 που επιτεύχθηκαν με guselkumab και secukinumab έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4: Ποσοστό Συμμετεχόντων που πέτυχαν Ανταπόκριση PASI 90 έως την Εβδομάδα 48 ανά Επίσκεψη (Συμμετέχοντες που Τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη ECLIPSE



Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Το guselkumab έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, τη σωματική λειτουργικότητα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και μειώνει το ποσοστό εξέλιξης της βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ.

DISCOVER 1 και DISCOVER 2

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο φάσης ΙΙΙ μελέτες (DISCOVER 1 και DISCOVER 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ (≥ 3 οίδηματώδεις και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 1 και ≥ 5 οίδηματώδεις και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο CRP $\geq 0,6$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 2), παρά τη συμβατική θεραπεία με συνθετικά (cs)DMARD, απρεμιλάστη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν διάγνωση ΨΑ με βάση τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας [CASPAR]) για διάμεσο διάστημα 4 ετών. Και στις δύο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με διαφορετικούς υποτύπους ΨΑ, συμπεριλαμβανομένων πολυαρθρικής αρθρίτιδας χωρίς ρευματοειδή οζίδια (40%), σπονδυλίτιδας με περιφερική αρθρίτιδα (30%), ασύμμετρη περιφερικής αρθρίτιδας, (23%), συμμετοχή των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (7%) και ακρωτηριαστική αρθρίτιδα (1%). Πάνω από το 65% και το 42% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα, και πάνω από το 75% των ασθενών είχαν δερματική συμμετοχή στην ψωρίαση με BSA $\geq 3\%$. Στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 αξιολογήθηκαν 381 και 739 ασθενείς, αντίστοιχα, που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg χορηγούμενο τις Εβδομάδες 0 και 4 και ακολούθως κάθε

8 εβδομάδες (q8w) ή guselkumab 100 mg q4w ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 24, οι συμμετέχοντες με εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab 100 mg q4w. Περίπου το 58% των ασθενών και στις δύο μελέτες συνέχισαν να λαμβάνουν σταθερές δόσεις MTX (≤ 25 mg/εβδομάδα).

Και στις δύο μελέτες πάνω από το 90% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως csDMARD. Στη μελέτη DISCOVER 1, το 31% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αντι-TNF α . Στη μελέτη DISCOVER 2, κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προηγουμένως βιολογική θεραπεία.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με guselkumab είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις στους δείκτες ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το κύριο καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την Εβδομάδα 24. Τα κύρια αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Εικονικό φάρμακο (N=126)	guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)	Εικονικό φάρμακο (N=246)	guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (n=28)
Ανταπόκριση ACR 20						
Εβδομάδα 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	26,7 (15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)	-	21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
Εβδομάδα 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	29,8 (18,6, 41,1)	37,1 (26,1, 48,2)	-	31,2 (22,9, 39,5)	30,8 (22,4, 39,1)
Ανταπόκριση ACR 50						
Εβδομάδα 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)	-	19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
Εβδομάδα 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	21,4 (12,1, 30,7)	27,2 (17,6, 36,8)	-	17,2 (10,0, 24,4)	18,8 (11,5, 26,1)
Ανταπόκριση ACR 70						
Εβδομάδα 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	6,4 (-0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)	-	14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
Μέση Μεταβολή LSⁱ στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης						
Εβδομάδα 24	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	-0,73 (-0,98, -0,48)	-0,91 (-1,16, -0,66)	-	-0,61 (-0,80, -0,43)	-0,65 (-0,83, -0,47)
Ελάχιστη Ενεργότητα της Νόσου (MDA)						
Εβδομάδα 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e

Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)	-	18,9 (12,8, 25,0)	12,7 (7,0, 18,4)
Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Ανταπόκριση IGA^h						
Εβδομάδα 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	42,0 (28,9, 55,1)	60,0 (48,3, 71,8)	-	50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
Ανταπόκριση PASI 90						
Εβδομάδα 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
Εβδομάδα 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	-	38,6 (25,8, 51,4)	51,7 (39,7, 63,7)	-	58,6 (50,6, 66,6)	51,3 (43,2, 59,3)

^a p < 0,001 (κύριο καταληκτικό σημείο)

^b p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^c p = 0,006 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^d μη στατιστικά σημαντική p=0,086 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^e ονομαστική τιμή p < 0,001

^f ονομαστική τιμή p = 0,012

^g δεν ελέγχθηκε επίσημα κατά τη διαδικασία ιεραρχικού ελέγχου, ονομαστική τιμή p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^h ορίζεται ως ανταπόκριση IGA 0 (χωρίς νόσο) ή 1 (ελάχιστη νόσος) και μείωση ≥ 2 βαθμούς στη βαθμολογία IGA της ψωρίασης από την έναρξη της μελέτης

ⁱ μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι και την Εβδομάδα 52 όπως αξιολογήθηκε από τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA και PASI 90 (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 την Εβδομάδα 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Ανταπόκριση	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Ανταπόκριση	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Μεταβολή στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης				
N ^c	112	123	234	227
Μέση (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης				
Ανταπόκριση IGA				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%

PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Δεν υπήρχε σκέλος εικονικού φαρμάκου πέρα από την Εβδομάδα 24.

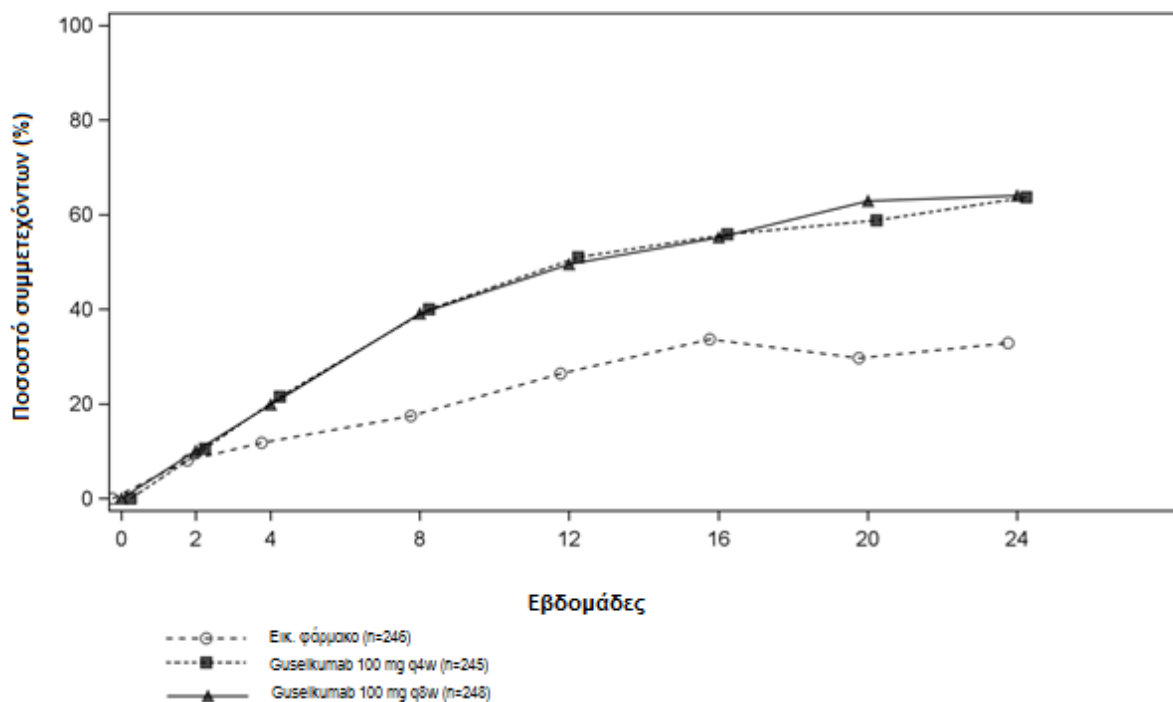
^b Αξιολογημένοι συμμετέχοντες με παρατηρούμενο καθεστώς ανταπόκρισης.

^c Οι συμμετέχοντες έχουν παρατηρούμενη αλλαγή από την έναρξη της μελέτης.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

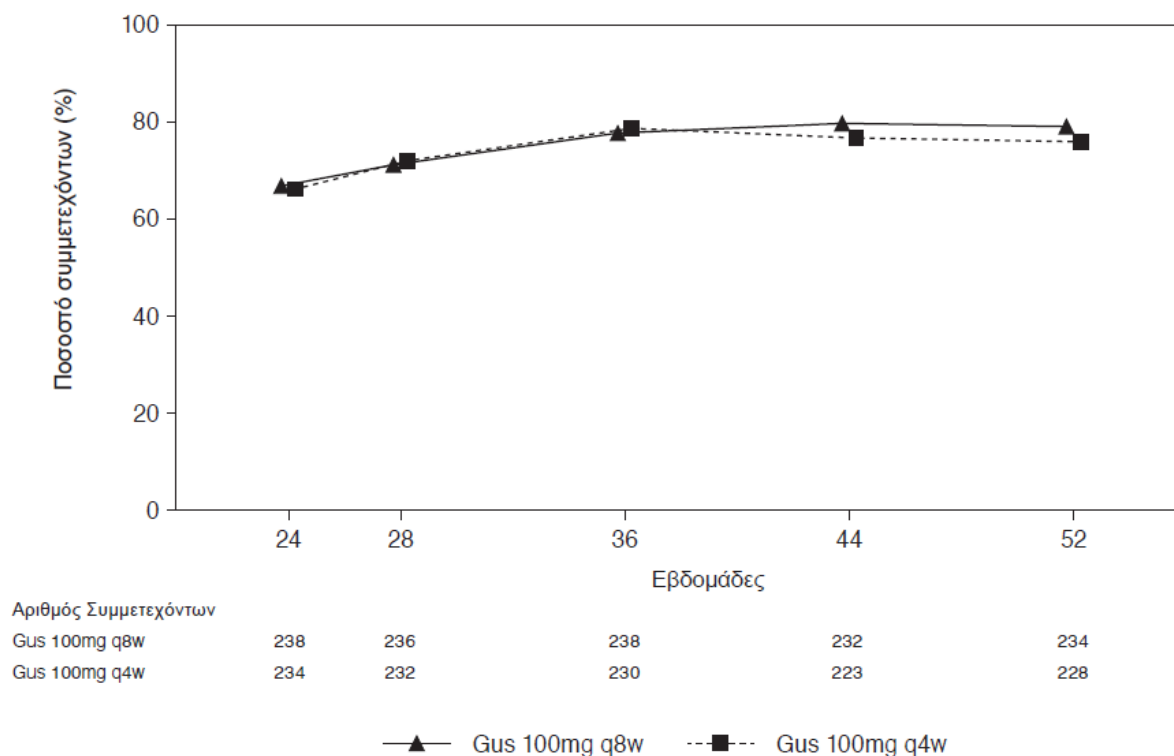
Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανταπόκριση ACR 20 και στις δύο ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 4 και η θεραπευτική διαφορά συνέχισε να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου έως την Εβδομάδα 24 (Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Ανταπόκριση ACR 20 ανά Επίσκεψη έως την Εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 2



Στη μελέτη DISCOVER 2, για συμμετέχοντες που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία με guselkumab, η ανταπόκριση ACR 20 διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 (βλ. Εικόνα 6).

Εικόνα 6: Ανταπόκριση ACR 20 ανά Επίσκεψη έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 2



Οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες του guselkumab ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση csDMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX (DISCOVER 1 και 2). Επιπλέον, η εξέταση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους, της προηγούμενης χρήσης csDMARD (DISCOVER 1 και 2) και της προηγούμενης χρήσης anti-TNFα (DISCOVER 1), δεν εντόπισε διαφορές στην ανταπόκριση στο guselkumab μεταξύ αυτών των υποομάδων.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις συνιστώσες των βαθμολογιών ACR, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του άλγους από τον ασθενή. Την Εβδομάδα 24 και στις δύο μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης για την ΨΑ (PsARC) ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ανταποκρίσεις PsARC διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52.

Η δακτυλίτιδα και η ενθεσίτιδα αξιολογήθηκαν με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες DISCOVER 1 και 2. Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των συμμετεχόντων με αποδρομή της δακτυλίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (59,4%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (63,5%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (42,2%). Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με ενθεσίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των συμμετεχόντων με αποδρομή της ενθεσίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (49,6%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (44,9%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (29,4%). Την Εβδομάδα 52, τα ποσοστά των συμμετεχόντων με αποδρομή δακτυλίτιδας (81,2% στην ομάδα q8w και 80,4% στην ομάδα q4w) και αποδρομή ενθεσίτιδας (62,7% στην ομάδα q8w και 60,9% στην ομάδα q4w) διατηρήθηκαν.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι είχαν σπονδυλίτιδα με περιφερική αρθρίτιδα ως κύρια εμφάνιση, επέδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στον Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Η βελτίωση στον BASDAI διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52.

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη μελέτη DISCOVER 2, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης μετρήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία van der Heijde-Sharp (vdH-S) από την έναρξη της μελέτης. Την Εβδομάδα 24, η ομάδα του guselkumab q4w επέδειξε στατιστικά σημαντικά μικρότερη ακτινογραφική εξέλιξη και η ομάδα του guselkumab q8w επέδειξε αριθμητικά μικρότερη εξέλιξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 10). Το όφελος που παρατηρήθηκε με το δοσολογικό σχήμα guselkumab q4w στην αναστολή της ακτινογραφικής εξέλιξης (δηλ., μικρότερη μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S στην ομάδα q4w έναντι του εικονικού φαρμάκου) ήταν πιο έντονο στους συμμετέχοντες που είχαν ταυτόχρονα υψηλή τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και υψηλό αριθμό αρθρώσεων με διαβρώσεις στην έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 10: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N	Μέση μεταβολή LS ^c (95% CI ^d) στην τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
Εικονικό φάρμακο	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a μη στατιστικά σημαντική τιμή $p = 0,068$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^b $p = 0,006$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^c μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

^d CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S από την έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια στις ομάδες guselkumab q8w και q4w (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N	Μέση μεταβολή ^a (SD ^b) στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)

^a Βάσει των δεδομένων που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 52

^b SD= τυπική απόκλιση

Σημείωση: χωρίς ομάδα εικονικού φαρμάκου πέραν της Εβδομάδας 24

Σωματική λειτουργικότητα και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab παρουσίασαν σημαντική βελτίωση ($p < 0,001$) στη σωματική λειτουργικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με την αξιολόγηση με το Ερωτηματολόγιο για την Εκτίμηση της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας (HAQ-DI) την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στον HAQ-DI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52.

Σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Σύνοψης της Σωματικής Συνιστώσας (PCS) του SF-36 παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 1 ($p < 0,001$ και για τις δύο δοσολογικές ομάδες) και στη μελέτη DISCOVER 2 ($p = 0,006$ για την ομάδα q4w). Την Εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Λειτουργικής Αξιολόγησης Θεραπείας Χρόνιας Ασθένειας-Κόπωση (FACIT-F) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες. Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, σύμφωνα με τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI), στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στις βαθμολογίες SF-36 PCS, FACIT-F και DLQI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tremfya σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ψωρίαση κατά πλάκας και την ψωριασική αρθρίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg σε υγιή άτομα, το guselkumab πέτυχε μέση (\pm SD) μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml σε περίπου 5,5 ημέρες μετά τη δόση.

Οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20 μετά από υποδόριες χορηγήσεις 100 mg guselkumab τις Εβδομάδες 0 και 4 και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες. Η μέση (\pm SD) κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε δύο μελέτες φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ήταν $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml και $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml.

Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε συμμετέχοντες με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με εκείνη σε συμμετέχοντες με ψωρίαση. Μετά από υποδόρια χορήγηση 100 mg Tremfya τις Εβδομάδες 0, 4 και κάθε 8 εβδομάδες μετέπειτα, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν επίσης περίπου 1,2 mcg/ml. Μετά από υποδόρια χορήγηση 100 mg Tremfya κάθε 4 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 3,8 mcg/ml.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του guselkumab μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 49% σε υγιή άτομα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμαινόταν από περίπου 7 έως 10 l σε όλες τις μελέτες.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής οδός μέσω της οποίας μεταβολίζεται το guselkumab δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, αναμένεται η διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμάνθηκε από 0,288 έως 0,479 l/ημέρα σε όλες τις μελέτες. Η μέση ημίσεια ζωή ($T_{1/2}$) του guselkumab ήταν περίπου 17 ημέρες σε υγιή άτομα και περίπου 15 έως 18 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε όλες τις μελέτες.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και csDMARD, όπως μεθοτρεξάτη, δεν επηρέασε την κάθαρση του guselkumab.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση του guselkumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης έπειτα από εφάπαξ υποδόρια ένεση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 10 mg έως 300 mg σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Από τους 1.384 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, 70 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 746 ασθενείς με

ψωριασική αρθρίτιδα που εκτέθηκαν στο guselkumab σε κλινικές μελέτες φάσης III, 38 ασθενείς συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας και ψωριασική αρθρίτιδα δεν έδειξαν εμφανή μεταβολή στην εκτίμηση CL/F σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, γεγονός που δείχνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του guselkumab. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου guselkumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Ομοίως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση του guselkumab, δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυττάριου καταβολισμού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, το guselkumab ήταν καλά ανεκτό μέσω της ενδοφλέβιας και της υποδόριας οδού χορήγησης. Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση των 50 mg/kg σε πιθήκους οδήγησε σε τιμές έκθεσης (AUC) και C_{max} τουλάχιστον 49 φορές και >200 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από εκείνες που μετρήθηκαν στην κλινική μελέτη PK στον άνθρωπο. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ανοσοτοξικές επιδράσεις ή φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή σε μια στοχευμένη φαρμακολογική μελέτη της καρδιαγγειακής ασφάλειας σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές μεταβολές στις ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις ζώων που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες, ή μετά την 12 εβδομάδων περίοδο αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της οποίας το φάρμακο ήταν ανιχνεύσιμο στον ορό.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης ή καρκινογένεσης με το guselkumab.

Το guselkumab δεν ανιχνεύτηκε στο γάλα των πιθήκων cynomolgus σε μετρήσεις την ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80
Σακχαρόζη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα εντός προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας, με αυτόματο προστατευτικό βελόνας.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και σε μία πολυσυσκευασία που περιέχει 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας από το ψυγείο, διατηρήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέσα στη συσκευασία και αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης του Tremfya. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δεν πρέπει να ανακινείται.

Πριν από τη χρήση, συνιστάται η οπτική επιθεώρηση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Σε κάθε συσκευασία Tremfya παρέχεται ένα φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιγράφει πλήρως την προετοιμασία και χορήγησης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/002 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11 Φεβρουαρίου 2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
INJ.SOL 100MG/1ML	BT x 1 PF. PEN x 1ML	1.624,91 €	1.977,94 €