

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Tremfya®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

INN: guselkumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 100 mg guselkumaba u 1 mL rastvora.

Guselkumab je potpuno humano monoklonsko imunoglobulinsko G1 lambda (IgG1λ) antitelo na protein interleukin (IL)-23, proizvedeno primenom rekombinantne DNK tehnologije iz ćelija jajnika kineskog hrčka.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Rastvor je bistar i bezbojan do svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Psorijaza tipa plaka

Lek Tremfya je indikovano za lečenje odraslih osoba sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Psorijatični artritis

Lek Tremfya, kao monoterapija ili u kombinaciji sa metotreksatom (MTX), je indikovano za lečenje aktivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih pacijenata koji imaju neadekvatan odgovor ili koji nisu podnosili prethodni antireumatski lek koji modifikuje bolest (engl. *disease-modifying antirheumatic drug - DMARD*) (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Tremfya je namenjen za primenu prema uputstvu i pod nadzorom lekara iskusnog u postavljanju dijagnoze i lečenju stanja za koja je lek Tremfya indikovano.

Doziranje

Psorijaza tipa plaka

Preporučena doza leka Tremfya je 100 mg supkutano injekcijom u nultoj (0.) i 4. nedelji, nakon čega se primenjuje doza održavanja na svakih 8 nedelja.

Kod pacijenata kod kojih se nije javio odgovor na terapiju posle 16 nedelja lečenja potrebno je razmotriti prekid lečenja.

Psorijatični artritis

Preporučena doza leka Tremfya je 100 mg primenjena supkutanom injekcijom u nultoj (0.) i 4. nedelji, nakon čega se primenjuje doza održavanja na svakih 8 nedelja. Za pacijente u visokom riziku od oštećenja zglobova, po kliničkoj proceni, može se razmotriti i doza od 100 mg na svake 4 nedelje (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata kod kojih se nije javio odgovor na terapiju posle 24 nedelje lečenja potrebno je razmotriti prekid lečenja.

Posebne populacije

Pacijenti starijeg životnog doba (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Postoje ograničene informacije kod ispitanika starosti ≥ 65 godina i veoma ograničene informacije kod ispitanika starosti ≥ 75 godina (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Lek Tremfya nije ispitivan kod ove grupe pacijenata. Ne mogu se dati preporuke za doziranje. Za dodatne informacije o eliminaciji guselkumaba videti odeljak 5.2.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Tremfya kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Supkutana primena. Ukoliko je moguće, površinu kože koja je zahvaćena psorijazom, treba izbegavati kao mesto primene injekcije.

U slučaju kada lekar odredi da je primenljivo, pacijenti mogu sami sebi dati lek Tremfya, nakon što su prošli odgovarajuću obuku o tehnici primene supkutane injekcije. Međutim, lekar mora na odgovarajući način da prati pacijente. Pacijente treba obučiti da primene celokupnu dozu leka Tremfya prema Instrukcijama za primenu leka koje se nalaze u pakovanju leka.

Za dalja uputstva o pripremi i posebnim merama upozorenja pri rukovanju, videti odeljak 6.6. i Instrukcije za primenu leka.

4.3. Kontraindikacije

Teška preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Klinički važne aktivne infekcije (npr. aktivna tuberkuloza, videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Da bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Infekcije

Lek Tremfya može da poveća rizik od infekcija. Terapija lekom Tremfya ne sme se uvoditi kod pacijenata sa bilo kakvom klinički važnom aktivnom infekcijom sve dok se ona ne povuče ili ne leči na odgovarajući način.

Pacijente na terapiji lekom Tremfya treba savetovati da potraže pomoć lekara ako se pojave znakovi ili simptomi klinički važne hronične ili akutne infekcije. Ako se kod pacijenta razvije klinički relevantna

ili ozbiljna infekcija ili ako on ne odgovara na standardnu terapiju, treba ga pažljivo nadzirati, a primenu leka Tremfya prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Testiranje na tuberkulozu pre lečenja

Pre početka terapije lekom Tremfya, pacijenti se moraju ispitati da li boluju od tuberkuloze. Pacijente koji primaju lek Tremfya treba pratiti kako bi se utvrdili znaci i simptomi aktivne tuberkuloze tokom i nakon lečenja. Primenu antituberkulozne terapije je potrebno razmotriti pre primene leka Tremfya kod pacijenata sa istorijom latentne ili aktivne tuberkuloze, a kod kojih se ne može utvrditi da li je primenjen odgovarajući terapijski tretman.

Preosetljivost

Ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu, su bile prijavljene u postmarketinškom periodu. Nekoliko dana nakon primene terapije sa guselkumabom dogodili su se slučajevi ozbiljnih reakcija preosetljivosti uključujući slučajeve sa urtikarijom i dispnejom.

U slučaju pojave ozbiljne reakcije preosetljivosti, treba odmah prekinuti primenu leka Tremfya i primeniti odgovarajuću terapiju.

Povišene vrednosti transaminaza jetre

U kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa zabeležene su povišene vrednosti enzima jetre kod pacijenata koji su lek Tremfya primali na svake 4 nedelje, u poređenju sa onima koji su primali lek Tremfya na svakih 8 nedelja ili placebo (videti odeljak 4.8, Tabela 2).

Kada se prepisuje Tremfya na svake 4 nedelje kod psorijatičnog artritisa, preporučuje se da se utvrdi početna vrednost enzima jetre i da se potom prati u skladu sa uobičajenom praksom zbrinjavanja pacijenata. Ako se uoče povišeni nivoi alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] i posumnja na oštećenje jetre izazvano ovim lekom, lek Tremfya treba privremeno obustaviti sve dok se ova dijagnoza ne isključi.

Imunizacija

Pre početka terapije lekom Tremfya, potrebno je razmotriti završetak primene svih potrebnih vakcina u skladu sa važećim smernicama za imunizaciju. Pacijenti koji primaju lek Tremfya ne smeju istovremeno da primaju žive vakcine. Nema dostupnih podataka o odgovoru na žive ili inaktivirane vakcine.

Pre imunizacije živom virusnom ili živom bakterijskom vakcinom potrebno je obustaviti terapiju lekom Tremfya najmanje 12 nedelja nakon poslednje doze, a terapija se može nastaviti najmanje 2 nedelje nakon vakcinacije. Potrebno je da lekari koji propisuju lek pročitaju Sažetke karakteristika leka za određene vakcine, za dodatne informacije i instrukcije o istovremenoj primeni imunosupresiva nakon vakcinacije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa supstratima CYP450

U ispitivanju faze I sprovedenom kod ispitanika sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka promene u sistemskoj izloženosti (C_{max} i PIK_{besk}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeinu posle jednokratne doze guselkumaba nisu bile klinički značajne, što ukazuje na to da interakcije između guselkumaba i supstrata različitih CYP enzima (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) nisu verovatne. Nije potrebno prilagođavati dozu pri istovremenoj primeni guselkumaba i supstrata CYP450.

Istovremena imunosupresivna terapija ili fototerapija

U studijama sa psorijazom nisu ocenjivani bezbednost i efikasnost leka Tremfya u kombinaciji sa imunosupresivima, uključujući biološke lekove, ili fototerapijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja i do 12 nedelja nakon lečenja.

Trudnoća

Nema podataka o primeni guselkumaba kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, rađanje mladih ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primene leka Tremfya tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se guselkumab izlučuje u humano majčino mleko. Poznato je da se humani imunoglobulini izlučuju u humano majčino mleko tokom prvih nekoliko dana nakon porođaja, a ubrzo nakon toga im se koncentracija smanjuje, te se posledično ne može isključiti rizik po novorođenče. Odluku da se prekine ili ne započne terapija lekom Tremfya treba doneti nakon procene koristi od dojenja za dete i koristi od terapije lekom Tremfya za dojilju. Videti odeljak 5.3 za informacije o izlučivanju guselkumaba u mleko životinja (makaki majmuna).

Plodnost

Efekat guselkumaba na fertilitet kod ljudi nije ispitivan. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna, a ni na posredna štetna dejstva po plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Tremfya nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena reakcija ovog leka bila je infekcija disajnih puteva.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 navedena je lista neželjenih reakcija iz kliničkih ispitivanja sa psorijazom i psorijatičnim artritisom i takođe iz postmarketinskog perioda. Neželjene reakcije su klasifikovane prema klasi sistema organa (System Organ Class) i učestalosti, po principu: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nije poznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 1: Pregled neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	veoma često	infekcije disajnih puteva
	povremeno	herpes simpleks infekcije
	povremeno	gljivične infekcije (tinea)
	povremeno	gastroenteritis
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	hipersenzitivnost
	povremeno	anafilaksa
Poremećaji nervnog sistema	često	glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji	često	proliv
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	povremeno	urtikarija

	povremeno	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	artralgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	reakcije na mestu primene injekcije
Ispitivanja	često	povišeni nivoi transaminaza
	povremeno	sniženi broj neutrofila

Opis odabranih neželjenih reakcija

Povišene vrednosti transaminaza

U dva klinička ispitivanja faze III u kojima je ispitivan psorijatični artritis, tokom placebom kontrolisanog perioda, neželjeni događaji povišenih vrednosti transaminaza (što uključuje povišenu vrednost ALT, povišenu vrednost AST, povišene vrednosti enzima jetre, povišene vrednosti transaminaza, abnormalne rezultate testova funkcije jetre, hipertransaminazemiju) bili su češće prijavljeni u grupama koje su primale lek Tremfya (8,6% u grupi koja je lek primala na svake 4 nedelje i 8,3% u grupi koja je lek primala na svakih 8 nedelja) nego u grupi koja je primala placebo (4,6%). Tokom 1 godine, neželjeni događaji povišenih vrednosti transaminaza (koji su prethodno opisani) prijavljeni su kod 12,9% pacijenata u grupi koja je lek primala na svake 4 nedelje i 11,7% pacijenata u grupi koja je lek primala na svakih 8 nedelja.

Na osnovu laboratorijskih procena, većina povišenja vrednosti transaminaza (ALT i AST) su bila $\leq 3 \times$ gornja granica normale (GGN). Povišenja vrednosti transaminaza od > 3 do $\leq 5 \times$ GGN i $> 5 \times$ GGN su bila male učestalosti, sa češćom pojavom u grupi koja je lek Tremfya primala na svake 4 nedelje nego u grupi koja je lek Tremfya primala na svakih 8 nedelja (Tabela 2). Sličan obrazac učestalosti prema težini i prema terapijskoj grupi uočen je do kraja 2-godišnjeg kliničkog ispitivanja faze III za psorijatični artritis.

Tabela 2: Učestalost pacijenata sa porastom vrednosti transaminaza u odnosu na početne u dve kliničke studije faze III sa psorijatičnim artritisom

	Tokom 24. nedelje ^a			Tokom prve godine ^b	
	Placebo N=370 ^c	Tremfya 100 mg, na svakih 8 nedelja N=373 ^c	Tremfya 100 mg na svake 4 nedelje N=371 ^c	Tremfya 100 mg na svakih 8 nedelja N=373 ^c	Tremfya 100 mg na svake 4 nedelje N=371 ^c
ALT					
>1 do $\leq 3 \times$ GGN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 do $\leq 5 \times$ GGN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$>5 \times$ GGN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 do $\leq 3 \times$ GGN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 do $\leq 5 \times$ GGN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
$>5 \times$ GGN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a placebom kontrolisani period

^b nisu uključeni pacijenti na početku randomizovani da primaju placebo, a prešli su na lečenje lekom Tremfya

^c broj pacijenata sa najmanje jednom procenom specifičnog laboratorijskog testa u datom vremenskom periodu, nakon početka lečenja

U kliničkim ispitivanjima u kojima je ispitivana psorijaza, tokom 1 godine, učestalost povišenja vrednosti transaminaza (ALT i AST) je bila slična u grupi koja je lek Tremfya primala na svakih 8 nedelja u odnosu na grupu koja je primala lek Tremfya na svakih 8 nedelja u kliničkim ispitivanjima za psorijatični artritis. Tokom 5 godina, incidenca elevacije transaminaza se nije povećavala po godini lečenja guselkumabom. Većina povišenja vrednosti transaminaza je bila $\leq 3 \times \text{GGN}$.

U većini slučajeva, povišenje vrednosti transaminaza je bio prolazno i nije dovelo do prekida terapije.

Smanjeni broj neutrofila

U dva klinička ispitivanja III faze u kojima je ispitivan psorijatični artritis, tokom placebom kontrolisanog perioda, neželjeni događaj smanjenog broja neutrofila je češće prijavljivao u grupama koje su primale lek Tremfya (0,9%) nego u grupi koja je primala placebo (0%). Tokom 1 godine, neželjeni događaj smanjenog broja neutrofila prijavljen je kod 0,9% pacijenata lečenih lekom Tremfya. U većini slučajeva, smanjenje broja neutrofila u krvi bilo je blago, prolazno, nije bilo povezano sa infekcijama i nije dovelo do prekida terapije.

Gastroenteritis

U dva klinička ispitivanja psorijaze u studijama faze III tokom placebom kontrolisanog perioda, gastroenteritis se češće javljao u grupi koja je primala lek Tremfya (1,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,7%). Tokom 264 nedelje, kod 5,8% od ukupnog broja pacijenata lečenih lekom Tremfya prijavilo je gastroenteritis. Neželjene reakcije gastroenteritisa nisu bile ozbiljne i nisu dovele do prekida terapije lekom Tremfya tokom 264 nedelje. Stope gastroenteritisa u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa tokom placebom kontrolisanog perioda bile su slične kao kod onih u kliničkim ispitivanjima psorijaze.

Reakcije na mestu primene injekcije

U 48 nedelji, u dva klinička ispitivanja psorijaze faze III, javile su se neželjene reakcije na mestu primene leka i to kod 0,7% primenjenih injekcija leka Tremfya i kod 0,3% primenjenih injekcija placeba. Tokom 264 nedelje, 0,4% injekcija leka Tremfya je bilo povezano sa reakcijama na mestu primene injekcije. Reakcije na mestu primene injekcije su uglavnom bile blage do umerene težine; nijedna nije bila ozbiljna i jedna je dovela do prekida terapije lekom Tremfya.

U dva klinička ispitivanja psorijatičnog artritisa u studijama III faze tokom 24. nedelje broj ispitanika koji je prijavio jednu ili više reakcija na mestu primene injekcije bio je nizak, a samo neznatno viši u grupi koja je primala lek Tremfya nego u grupi koja je primala placebo: 5 (1,3%) ispitanika u grupi koji su lek Tremfya primali na 8 nedelja, 4 (1,1%) u grupi koji su lek Tremfya primali na 4 nedelje, i 1 (0,3%) u grupi koja je primala placebo. Jedan ispitanik prestao je da uzima lek Tremfya zbog reakcije na mestu primene tokom placebom kontrolisanog perioda u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa. Tokom 1 godine, udeo ispitanika koji su prijavili 1 ili više reakcija na mestu primene injekcije iznosio je 1,6% u grupi koja je primala lek Tremfya na svakih 8 nedelja, odnosno 2,4% u grupi koja je primala lek Tremfya na svake 4 nedelje. Sveukupno, stopa injekcija povezanih sa reakcijama na mestu primene u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa tokom placebom kontrolisanog perioda bila je slična kao u studijama sa psorijazom.

Imunogenost

Imunogenost leka Tremfya je evaluirana upotrebom osetljivog i dobro podnošljivog imunoeseja.

Prema analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze II i III kod pacijenata sa psorijazom i psorijatičnim artritisom, 5% (n=145) pacijenata lečenih lekom Tremfya su razvili antitela na lek do 52. nedelje lečenja. Među pacijentima kod kojih su se razvila antitela na lek, približno 8% (n=12) je imalo antitela koja su klasifikovana kao neutrališuća, što čini 0,4% svih pacijenata koji su lečeni lekom Tremfya. Prema analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze III kod pacijenata sa psorijazom, približno 15% pacijenata lečenih lekom Tremfya je razvilo antitela na lek u periodu do 264-te nedelje lečenja. Među pacijentima kod kojih su se razvila antitela na lek, približno 5% pacijenata

je imalo antitela koja su klasifikovana kao neutrališuća, što čini 0,76% svih pacijenata koji su lečeni lekom Tremfya. Antitela na lek nisu bila udružena sa smanjenjem efikasnosti ili sa razvojem reakcija na mestu primene injekcije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, jednokratne intravenske doze guselkumaba do 987 mg (10 mg/kg) kod zdravih dobrovoljaca i jednokratne supkutane doze guselkumaba do 300 mg su se primenjivale kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka bez dozno-zavisne toksičnosti. U slučaju predoziranja, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta na pojavu znakova ili simptoma neželjenih reakcija kako bi se odmah primenila odgovarajuća simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori interleukina

ATC šifra: L04AC16

Mehanizam dejstva

Guselkumab je humano IgG1 λ monoklonsko antitelo koje se selektivno vezuje za protein interleukin 23 (IL-23) sa velikom specifičnošću i afinitetom. IL-23, koji je regulacioni citokin, utiče na diferencijaciju, ekspanziju i preživljavanje podgrupa T-ćelija (npr. Th17 ćelija i Tc17 ćelija) i podgrupa prirodnih imunskih ćelija, koje predstavljaju izvore efektorskih citokina, uključujući IL-17A, IL-17F i IL-22 - interleukina koji podstiču zapaljenjsku bolest. Pokazalo se da selektivna blokada IL-23 kod ljudi dovodi do normalizacije stvaranja tih citokina.

Koncentracije IL-23 su povećane u koži pacijenata sa psorijazom tipa plaka. U *in vitro* modelima, prikazano je da guselkumab inhibira biološku aktivnost IL-23 blokiranjem njegove interakcije sa receptorom za IL-23 na površini ćelije, čime ometa signalizaciju, aktivaciju i citokinske kaskade posredovane IL-23. Guselkumab svoje kliničko dejstvo kod psorijaze tipa plaka i psorijatičnog artritisa ostvaruje blokadom signalnog puta citokina IL-23.

Farmakodinamska dejstva

U kliničkom ispitivanju faze I, lečenje guselkumabom je smanjilo ekspresiju gena za signalni put IL-23/Th17 i profile genske ekspresije povezane sa psorijazom, što su pokazale analize mRNK iz biopsijskih uzoraka kožnih lezija pacijenata sa psorijazom tipa plaka uzetih 12. nedelje u odnosu na one uzete na početku ispitivanja. U istom kliničkom ispitivanju faze I, lečenje guselkumabom je dovelo do poboljšanja histoloških merenja psorijaze 12. nedelje, uključujući smanjenje debljine epiderma i gustine T-ćelija. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima psorijaze tipa plaka faze II i III primećeno je i

smanjenje nivoa IL-17A, IL-17F i IL-22 u serumu pacijenata lečenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ovi rezultati su u skladu sa kliničkom koristi zabeleženom kod lečenja psorijaze tipa plaka guselkumabom.

U kliničkim ispitivanjima psorijatičkog artritisa III faze, nivoi C-reaktivnog proteina u akutnoj fazi u serumu, amiloida A, i IL-6, i Th17 efektorskih citokina IL-17A, IL-17F i IL-22 u serumu bili su povišeni na početku studija. Guselkumab je vrednosti ovih proteina smanjio u roku od 4 nedelje po započinjanju lečenja. Guselkumab je dodatno snizio nivoe ovih proteina do 24. nedelje u poređenju sa vrednostima na početku, kao i u poređenju sa placebo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Psorijaza tipa plaka

Efikasnost i bezbednost guselkumaba je bila procenjena u tri randomizovana, dvostruko slepa, aktivno-kontrolisana klinička ispitivanja faze III koja su sprovedena kod odraslih pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju.

VOYAGE 1 i VOYAGE 2

U dva klinička ispitivanja (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) procenjeni su efikasnost i bezbednost guselkumaba u odnosu na placebo i adalimumab kod 1829 odraslih pacijenata. Pacijenti randomizovani u grupe koje su primale guselkumab (N=825), dobijali su 100 mg guselkumaba u 0. nedelji i 4. nedelji, a zatim na svakih 8 nedelja tokom 48. nedelja (VOYAGE 1) odnosno 20. nedelja (VOYAGE 2). Pacijenti randomizovani u grupe koje su primale adalimumab (N=582) dobijali su 80 mg adalimumaba u 0. nedelji i 40 mg adalimumaba u 1. nedelji, a zatim 40 mg svake druge nedelje tokom 48. nedelja (VOYAGE 1) odnosno 23. nedelja (VOYAGE 2). U oba ispitivanja pacijenti randomizovani za primanje placeba (N=422) primili su 100 mg guselkumaba 16. i 20. nedelje, a zatim svakih 8 nedelja posle toga. U kliničkom ispitivanju VOYAGE 1 su svi pacijenti, uključujući i one koji su u 0. nedelji randomizovani u grupu koja je primala adalimumab, počeli da primaju guselkumab 52. nedelje, a zatim svakih 8 nedelja posle toga u otvorenom ispitivanju. Pacijenti randomizovani za primanje guselkumaba 0. nedelje ispitivanja VOYAGE 2 koji su 28. nedelje postigli odgovor PASI 90 prema indeksu telesne mase i raširenosti psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) bili su ponovo randomizovani za nastavak terapije guselkumabom svakih 8 nedelja (terapija održavanja) ili za primanje placeba (povlačenje terapije). Pacijentima kojima je povučena terapija guselkumabom, ponovno je započeta primena guselkumaba (primili su dozu kod ponovnog započinjanja lečenja, 4 nedelje nakon toga, a zatim na svakih 8 nedelja) nakon što je došlo do gubitka najmanje 50% poboljšanja PASI rezultata iz 28. nedelje. Pacijenti randomizovani u grupu koja je primala adalimumab u 0. nedelji koji nisu postigli odgovor PASI 90 su primili guselkumab u 28. i 32. nedelji, a zatim svakih 8 nedelja posle toga. Svi pacijenti uključeni u ispitivanje VOYAGE 2 su u 76. nedelji počeli da primaju guselkumab na svakih 8 nedelja u otvorenom ispitivanju.

Početne karakteristike bolesti ispitivanih populacija u studijama VOYAGE 1 i 2 bile su ujednačene, pa je medijana zahvaćene površine tela (engl. *Body surface area*, BSA) iznosila 22% odnosno 24%, medijana početnog PASI rezultata bila je 19 u oba ispitivanja, medijana početnog rezultata prema indeksu dermatološkog kvaliteta života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) iznosila je 14 odnosno 14,5; tešku bolest na početku ispitivanja prema opštoj oceni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) imalo je 25% odnosno 23% pacijenata, dok je psorijatični artritis u anamnezi imalo 19% odnosno 18% pacijenata.

Među pacijentima uključenim u klinička ispitivanja VOYAGE 1 i 2, njih 32% odnosno 29% prethodno nije primalo konvencionalnu sistemsku terapiju, a ni biološku terapiju, dok je 54% odnosno 57% pacijenata prethodno primalo fototerapiju a 62% odnosno 64% pacijenata je prethodno bilo lečeno konvencionalnom sistemskom terapijom. U oba ispitivanja 21% pacijenata su prethodno primali biološku terapiju, uključujući 11% njih koji su primili najmanje jedan inhibitor faktora tumorske nekroze alfa (engl. *tumour necrosis factor alpha*, TNFa), dok je približno 10% primalo inhibitor IL-12/IL-23.

Efikasnost guselkumaba je bila procenjena u odnosu na sveukupno oboljenje kože, regionalna zahvaćenost (kosmati deo glave, šake, stopala, i nokti) i kvalitet života i ishode po oceni samih pacijenata. Ko-primarne mere ishoda u kliničkim ispitivanjima VOYAGE 1 i 2 su bile procenat pacijenata koji su postigli IGA rezultat 0/1 (bez bolesti ili minimalna bolest) i odgovor 16. nedelje po kriterijumu PASI 90 u odnosu na placebo (videti Tabelu 3).

Sveukupno oboljenje kože

Lečenje guselkumabom dovelo je do značajnih poboljšanja u merenjima aktivnosti bolesti u odnosu na placebo i adalimumab 16. nedelje i u odnosu na adalimumab 24. i 48. nedelje. Ključni rezultati za efikasnost kod primarnih i glavnih sekundarnih mera ishoda navedeni su u Tabeli 3 dole.

Tabela 3: Sažeti prikaz rezultata kliničkih odgovora u ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	Broj pacijenata (%)					
	VOYAGE1			VOYAGE2		
	Placebo (N = 174)	Guselkumab (N = 329)	Adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	Guselkumab (N = 496)	Adalimumab (N = 248)
16. nedelja						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73, 1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
24. nedelja						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
48. nedelja						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

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

^b p < 0,001 za poređenje guselkumaba i adalimumaba kod glavnih sekundarnih mera ishoda.

^c p < 0,001 za poređenje guselkumaba i placeba kod koprimarynih mera ishoda.

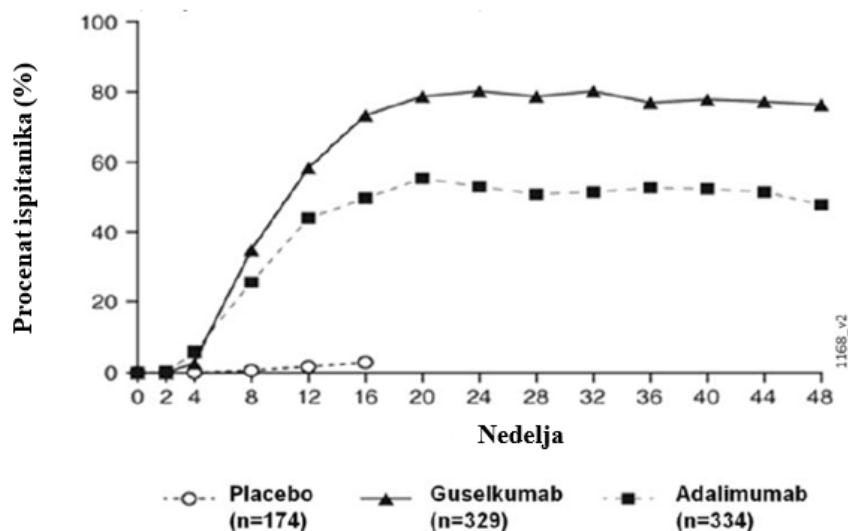
^d Nisu sprovedena poređenja guselkumaba i adalimumaba.

^e p < 0,001 za poređenje guselkumaba i adalimumaba

Odgovor tokom vremena

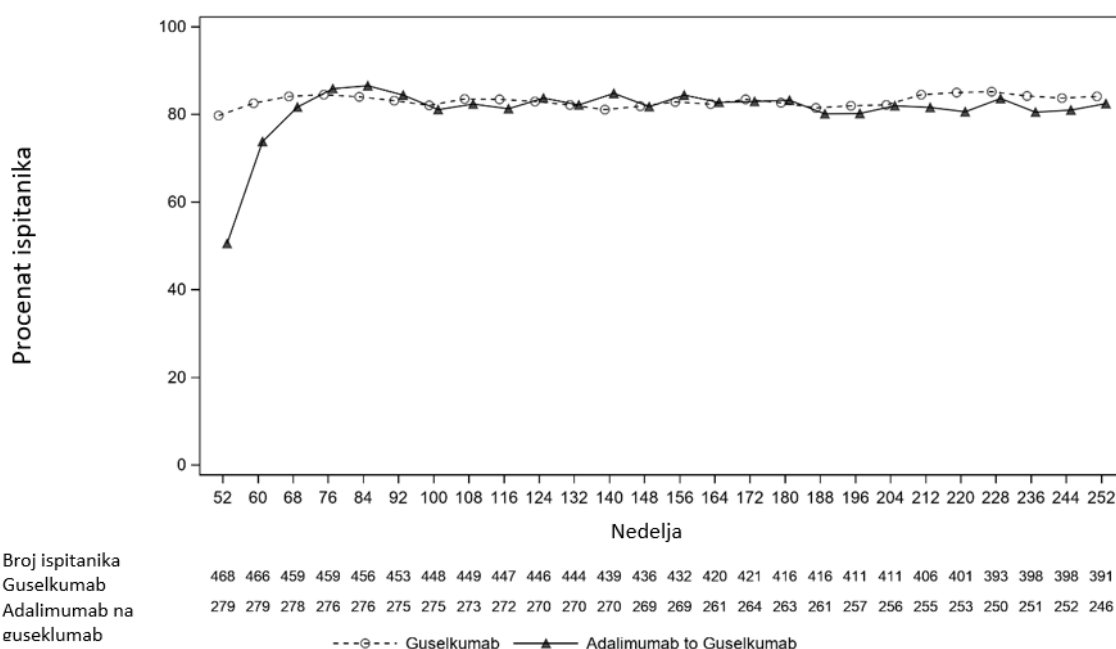
Guselkumab je pokazao brz početak efikasnosti, uz značajno veći procenat poboljšanja PASI skora u poređenju sa placebo već u 2. nedelji (p < 0,001). Procenat pacijenata koji su postigli odgovor PASI 90 bio je brojčano veći sa guselkumabom nego sa adalimumabom počevši od 8. nedelje, a razlika je bila najveća oko 20. nedelje (VOYAGE 1 i 2) i održala se tokom 48. nedelje (VOYAGE 1) (videti Sliku 1).

Slika 1: Procenat ispitanika koji su postigli odgovor PASI 90 tokom 48. nedelje po poseti (ispitanici randomizovani u 0. nedelji) u kliničkom ispitivanju VOYAGE 1



Kod pacijenata koji su kontinuirano primali guselkumab u kliničkom ispitivanju VOYAGE 1, stopa PASI 90 odgovora je održana od 52. do 252. nedelje. Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala adalimumab u 0. nedelji, koji su prešli na guselkumab u 52. nedelji, stopa PASI 90 odgovora se povećala od 52. do 76. nedelje i održana je nakon toga do 252. nedelje (videti Sliku 2).

Slika 2: Procenat ispitanika koji su postigli odgovor PASI 90 po poseti u otvorenoj fazi ispitivanja VOYAGE 1



Efikasnost i bezbednost guselkumaba dokazana je nezavisno od godina starosti, pola, rase, telesne mase, lokacije lezija, početne težine bolesti prema rezultatu PASI, istovremenog psorijatičnog artritisa i prethodnog lečenja biološkom terapijom. Guselkumab je bio efikasan kod pacijenata koji prethodno nisu primali konvencionalnu sistemsku terapiju, onih koji prethodno nisu primali biološku terapiju i pacijenata koji su prethodno bili izloženi biološkim lekovima.

Tokom 48. nedelje kliničkog ispitivanja VOYAGE 2, odgovor PASI 90 postiglo je 88,6% pacijenata koji su primali guselkumab kao terapiju održavanja, u poređenju sa 36,8% onih kojima je terapija

obustavljena 28. nedelje ($p < 0,001$). Gubitak odgovora PASI 90 je zabeležen već 4 nedelje posle obustave terapije guselkumabom, a medijana vremena do gubitka odgovora PASI 90 iznosila je približno 15 nedelja. Kod pacijenata kod kojih je primena guselkumaba bila prekinuta a nakon toga je primena guselkumaba ponovo započeta, 80% je ponovo dostiglo odgovor PASI 90, a prema proceni u 20 -toj nedelji od započinjanja ponovne primene.

U kliničkom ispitivanju VOYAGE 2, od 112 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala adalimumab koji nisu uspeali da postignu odgovor PASI 90 do 28. nedelje, njih 66% postiglo je odgovor PASI 90 posle 20 nedelja lečenja guselkumabom, a 76% je postiglo odgovor PASI 90 posle 44 nedelje lečenja guselkumabom. Dodatno, od 95 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala guselkumab koji nisu postigli odgovor PASI 90 u 28. nedelji, 36% je postiglo odgovor PASI 90 nakon dodatnih 20 nedelja nastavka lečenja guselkumabom, a 41% je postiglo odgovor PASI 90 nakon dodatnih 44 nedelja nastavka lečenja guselkumabom. Kod pacijenata koji su prešli sa adalimumaba na guselkumab nisu zabeleženi novi nalazi vezani za bezbednost.

Regionalna zahvaćenost

U 16. nedelji kliničkog ispitivanja VOYAGE 1 i 2 zabeležena su značajna poboljšanja u psorijazom zahvaćenim delovima uključujući kosmatu deo glave, šake, stopala i nokte (što je mereno opštom procenom kosmatog dela glave od strane ispitivača [engl. *Scalp-specific Investigator Global Assessment*, ss-IGA], opštom procenom šaka i/ili stopala od strane lekara [engl. *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*, hf-PGA], opštom procenom noktiju na prstima ruku od strane lekara [engl. *Fingernail Physician's Global Assessment*, f-PGA] odnosno indeksom težine psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NPSI],) kod pacijenata lečenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo ($p < 0,001$, Tabela 4). Guselkumab se pokazao superiornim u odnosu na adalimumab kod psorijaze kosmatog dela glave, šaka i stopala u 24. nedelji (VOYAGE 1 i 2) i 48. nedelji (VOYAGE 1) ($p < 0,001$, osim za psorijazu šaka i stopala 24. nedelji [VOYAGE 2] i 48. nedelji [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 4: Sažeti prikaz odgovora kod regionalne zahvaćenosti u kliničkim ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	VOYAGE1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
16. nedelja	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
16. nedelja	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
16. nedelja	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Procentualno poboljšanje, srednja vrednost (SD)						
16. nedelja	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8(53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

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

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

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

^d Nisu sprovedena poređenja guselkumaba i adalimumaba.

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

Kvalitet života povezan sa zdravljem /Ishodi po oceni samih pacijenata

U oba klinička ispitivanja (VOYAGE 1 i 2), u 16. nedelji, zabeležena su značajno veća poboljšanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem, mereno indeksom dermatološkog kvaliteta života (DLQI), i simptomima psorijaze prijavljenih od strane pacijenta (svrab, bol, osećaj pečenja, peckanje i zatezanje kože) odnosno znakova psorijaze prijavljenih od strane pacijenta (suvoća kože, pucanje, ljuštenje, ljuštenje ili perutanje, crvenilo i krvarenje kože) merenih na osnovu praćenja simptoma i znakova psorijaze (engl. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*, PSSD) kod pacijenata lečenih guselkumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (Tabela 5). Znaci poboljšanja ishoda po oceni samih pacijenata održali su se tokom 24. nedelje (VOYAGE 1 i 2) i 48. nedelja (VOYAGE 1). Kod pacijenata koji su kontinuirano primali guselkumab u ispitivanju VOYAGE 1, ova poboljšanja su se održala u otvorenoj fazi ispitivanja do 252. nedelje (Tabela 6).

Tabela 5: Sažeti prikaz ishoda prijavljenih od strane pacijenta u 16. nedelji u kliničkim ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI , ispitanici sa početnim rezultatom	170	322	328	248	495	247
Promena od početne vrednosti, srednja vrednost (standardna devijacija) 16. nedelja	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD rezultat za simptome , ispitanici sa početnim rezultatom > 0	129	248	273	198	410	200
Rezultat za simptome = 0, n (%) 16. nedelja	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD rezultat za znakove , ispitanici sa početnim rezultatom > 0	129	248	274	198	411	201
Rezultat za znakove = 0, n (%) 16. nedelja	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

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

^b Nisu sprovedena poređenja guselkumaba i adalimumaba.

^c $p < 0,001$ za poređenje guselkumaba i placeba kod glavnih sekundarnih mera ishoda

Tabela 6: Sažeti prikaz ishoda prijavljenih od strane pacijenta u otvorenoj fazi kliničkog ispitivanja VOYAGE 1

	guselkumab ^a			adalimumab-guselkumab ^a		
	76. nedelja	156. nedelja	252. nedelja	76. nedelja	156. nedelja	252. nedelja
Početni rezultat DLQI > 1, n	445	420	374	264	255	235
Ispitanici sa DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD rezultat za simptome , ispitanici sa početnim rezultatom > 0	347	327	297	227	218	200
Rezultat za simptome = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)

PSSD rezultat za znakove, ispitanici sa početnim rezultatom > 0	347	327	297	228	219	201
Rezultat za znakove = 0, n (%)	102 (29.4%)	94 (28.7%)	98 (33.0%)	71 (31.1%)	69 (31.5%)	76 (37.8%)

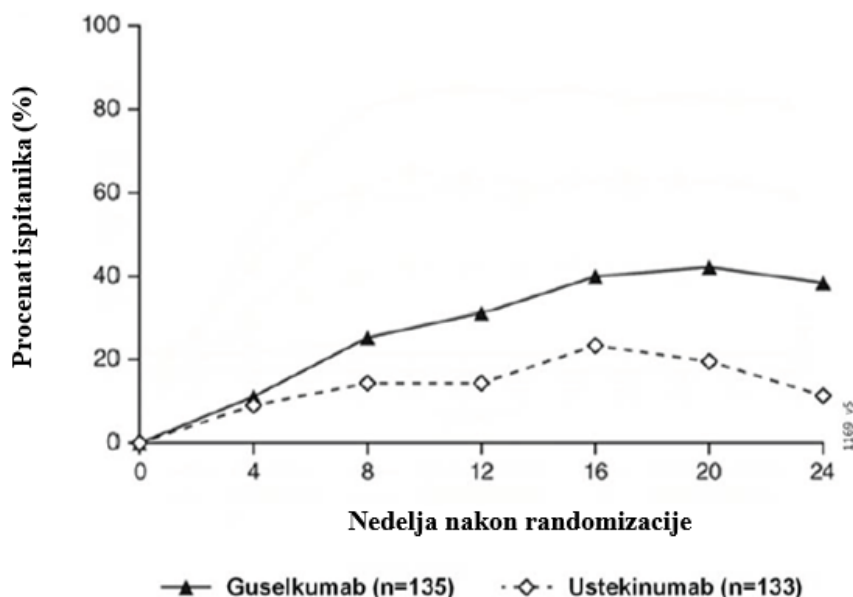
U kliničkom ispitivanju VOYAGE 2, pacijenti lečeni guselkumabom ostvarili su, u poređenju sa placebom, značajno veće poboljšanje rezultata za kvalitet života povezan sa zdravljem, za anksioznost i depresiju, kao i merila ograničenja pri radu od početka ispitivanja do 16. nedelje, što se merilo kratkim upitnikom o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (engl. *36-item Short Form*, SF-36), Skalom bolničke anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) odnosno Upitnikom o radnoj sposobnosti (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ). Poboljšanja rezultata po SF-36, HADS i WLQ održala su se tokom 48. nedelja i u otvorenoj fazi do 252. nedelje među pacijentima randomizovanim da primaju terapiju održavanja u 28. nedelji.

NAVIGATE

U kliničkom ispitivanju NAVIGATE, efikasnost guselkumaba je bila procenjena kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na ustekinumab u 16. nedelji (tj. pacijenata koji nisu ostvarili odgovor „bez bolesti“ ili „minimalna bolest“, definisan rezultatom IGA ≥ 2). Svi pacijenti (N=871) su primili ustekinumab u otvorenom kliničkom ispitivanju (45 mg $\leq$ 100 kg i 90 mg > 100 kg) u 0. i 4. nedelji. Šesnaeste nedelje, 268 pacijenata sa rezultatom IGA ≥ 2 bilo je randomizovano za nastavak terapije ustekinumabom (N=133) na svakih 12 nedelja ili za početak terapije guselkumabom (N=135), sa primenom u 16. i 20. nedelji, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga. Početne karakteristike randomizovanih pacijenata bile su slične onima zabeleženim u ispitivanjima VOYAGE 1 i 2.

Posle randomizacije, primarna mera ishoda bio je broj poseta posle randomizacije između 12. i 24. nedelje pri kojima su pacijenti postigli rezultat IGA 0/1 i poboljšanje od ≥ 2 stepena. Pacijenti su procenjivani na svake četiri nedelje, tokom ukupno četiri posete. Među pacijentima koji su na randomizaciji imali neadekvatan odgovor na ustekinumab, značajno veće poboljšanje efikasnosti je zabeleženo kod pacijenata koji su prešli na guselkumab nego kod onih koji su nastavili terapiju ustekinumabom. Između 12. i 24. nedelje posle randomizacije, pacijenti lečeni guselkumabom postizali su rezultat IGA 0/1 uz poboljšanje za ≥ 2 stepena dvostruko češće nego pacijenti lečeni ustekinumabom (srednja vrednost: 1,5 prema 0,7 poseta; $p < 0,001$). Osim toga, u 12. nedelji posle randomizacije veći deo pacijenata lečenih guselkumabom nego onih koji su primali ustekinumab postigao je rezultat IGA 0/1 i poboljšanje za ≥ 2 stepena (31,1% prema 14,3%; $p = 0,001$) kao i odgovor PASI 90 (48% prema 23%, $p < 0,001$). Razlike u stopama odgovora između pacijenata lečenih guselkumabom i onih koji su primali ustekinumab bile su uočljive već u 4. nedelji posle randomizacije (11,1% odnosno 9,0%), a najveće su bile u 24. nedelji posle randomizacije (videti Sliku 3). Kod pacijenata koji su prešli sa ustekinumaba na guselkumab nisu primećeni novi nalazi vezani za bezbednost.

Slika 3: Procenat ispitanika koji su postigli rezultat IGA „bez bolesti“ (0) ili „minimalna bolest“ (1) kao i poboljšanje IGA rezultata za najmanje 2 stepena od 0. nedelje do 24. nedelje po poseti posle randomizacije u ispitivanju NAVIGATE



ECLIPSE

Efikasnost i bezbednost guselkumaba u poređenju sa sekukinumabom su takođe ispitivane u dvostruko slepom ispitivanju. Pacijenti su randomizovani u grupu koja je primala guselkumab (N=534; 100 mg u 0. i 4. nedelji a zatim svakih 8 nedelja nakon toga) ili u grupu koja je primala sekukinumab (N=514; 300 mg u 0., 1., 2., 3., i 4. nedelji i nakon toga svake 4 nedelje). Poslednja doza primenjena je u 44. nedelji u obe grupe lečenih pacijenata.

Početne karakteristike bolesti su odgovarale populaciji sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka sa medijanom zahvaćene površine tela (engl. Body surface area, BSA) od 20%, medijanom PASI rezultata od 18 i rezultatom IGA “teška bolest” kod 24% pacijenata.

Guselkumab je bio superioran u odnosu na sekukinumab mereno primarnim ishodom PASI 90 odgovorom u 48. nedelji (84,5% naspram 70,0%, $p < 0,001$). Uporedivi PASI odgovori prikazani su u Tabeli 7.

Tabela 7: Odgovor PASI u ispitivanju ECLIPSE

	Procenat ispitanika (%)	
	Guselkumab (N=534)	Secukinumab (N=514)
Primarni ishod		
PASI 90 odgovor u 48. nedelji	451 (84.5%) ^a	360 (70.0%)
Važni sekundarni ishodi		
PASI 75 odgovor u 12. i 48 nedelji	452 (84.6%) ^b	412 (80.2%)
PASI 75 odgovor 12. nedelji	477 (89.3%) ^c	471 (91.6%)
PASI 90 odgovor u 12. nedelji	369 (69.1%) ^c	391 (76.1%)
PASI 100 odgovoru 48. nedelji	311 (58.2%) ^c	249 (48.4%)

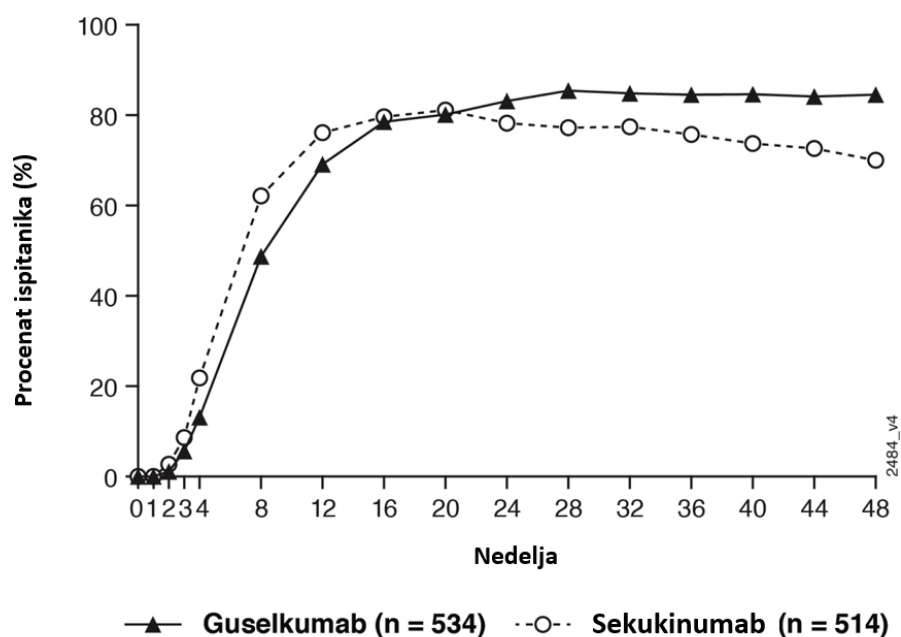
^a $p < 0,001$ za superiornost

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

^c nije urađeno zvanično statističko ispitivanje

Stope PASI 90 odgovora za guselkumab i sekukinumab do 48. nedelje su predstavljene na Slici 4.

Slika 4: Procenat ispitanika koji su postigli odgovor PASI 90 tokom 48. nedelje po poseti (ispitanici randomizovani u 0. nedelji) u ispitivanju ECLIPSE



Psorijatični artritis (PsA)

Pokazano je da guselkumab ublažava znake i simptome, poboljšava fizičku funkciju i kvalitet života povezan sa zdravljem, a smanjuje brzinu progresivnog oštećenja perifernih zglobova kod odraslih pacijenata sa aktivnim PsA.

DISCOVER 1 i DISCOVER 2

Dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije III faze (DISCOVER 1 i DISCOVER 2) procenjivale su efikasnost i bezbednost guselkumaba u poređenju sa placeboom kod odraslih pacijenata sa aktivnim PsA (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolno osetljiva zglobova, i nivo C-reaktivnog proteina (CRP) $\geq 0,3$ mg/dL u studiji DISCOVER 1, odnosno ≥ 5 otečenih i ≥ 5 bolno osetljivih zglobova, i nivo C-reaktivnog proteina $\geq 0,6$ mg/dL u studiji DISCOVER 2), uprkos konvencionalnoj terapiji sintetičkim (engl. conventional synthetic – cs) (cs)DMARD, apremilastom, ili nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima (NSAID). Pacijenti u ovim studijama imali su dijagnozu PsA na osnovu Kriterijuma za klasifikaciju psorijatičnog artritisa [CASPAR]) sa medijanom trajanja od 4 godine. Pacijenti sa različitim podtipovima PsA bili su uključivani u obe studije, uključujući poliartikularni artritis bez reumatoidnih čvorova (40%), spondilitis sa perifernim artritismom (30%), asimetrični periferni artritis (23%), distalnu interfalangealnu zahvaćenost (7%) i artritis mutilans (1%). Na početku studije, preko 65% pacijenata je imalo entezitis, a preko 42% daktilitis, a preko 75% pacijenata imalo je $\geq 3\%$ BSA zahvaćenosti kože psorijazom. U studiji DISCOVER 1 procenjivan je 381 pacijent, a u DISCOVER 2 procenjivano je 739 pacijenata, koji su primali terapiju guselkumabom 100 mg primenjenu nulte (0.) i 4. nedelje, a potom na svakih 8 nedelja ili guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje, ili placebo. U 24. nedelji, ispitanici iz oba ispitivanja koji su primali placebo prešli su na guselkumab u dozi od 100 mg na svake 4 nedelje. Približno 58% pacijenata u obe studije nastavilo je da prima stabilne doze MTX (≤ 25 mg/nedeljno).

U obe studije, preko 90% pacijenata su prethodno koristili csDMARD. U studiji DISCOVER 1, 31% pacijenata je prethodno primili terapiju anti-TNF α . U studiji DISCOVER 2, niko od pacijenata nije prethodno primao biološku terapiju.

Znaci i simptomi

Lečenje guselkumabom je u 24-toj nedelji dovelo do značajnog poboljšanja u merenjima aktivnosti bolesti u poređenju sa placeboom. Primarna krajnja tačka u obe studije bio je procenat pacijenata koji su

24. nedelje postigli odgovor po kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR) 20. Ključni rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 8.

Tabela 8: Klinički odgovori u studijama DISCOVER 1 i DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja (N=127)	guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja (N=248)	guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje (N=245)
Odgovor ACR 20						
16. nedelja	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
24. nedelja	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odgovor ACR 50						
16. nedelja	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
24. nedelja	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odgovor ACR 70						
24. nedelja	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
LS srednja vrednost promene¹ DAS 28 (CRP) u odnosu na početnu vrednost						
24. nedelja ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimalna aktivnost bolesti (engl. <i>Minimal Disease Activity</i>, MDA)						
24. nedelja	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacijenti sa $\geq 3\%$ BSA i IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Odgovor IGA^h						
24. nedelja	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b

Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odgovor PASI 90						
16. nedelja	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
24. nedelja	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (primarni parametar praćenja)

^b p < 0,001 (glavni sekundarni parametar praćenja)

^c p = 0,006 (glavni sekundarni parametar praćenja)

^d nije statistički značajno p=0,086 (glavni sekundarni parametar praćenja)

^e nominalna vrednost p < 0,001

^f nominalna vrednost p = 0,012

^g nije formalno testirano u hijerarhijskoj proceduri testiranja; nominalna vrednost p < 0,001 (glavni sekundarni parametar praćenja)

^h definiše se kao odgovor IGA 0 (čisto) ili 1 (minimalno) i ≥ 2-stepeno smanjenje u odnosu na početan IGA rezultat za psorijazu

ⁱ LS = metoda najmanjih kvadrata

U ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2, klinički odgovor se prema proceni stopa odgovora ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 održao do 52. nedelje (videti Tabelu 9).

Tabela 9: Klinički odgovori u ispitivanjima DISCOVER 1 i DISCOVER 2 u 52. nedelji^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja	guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje	guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja	guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% odgovora	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% odgovora	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% odgovora	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (CRP) promena u odnosu na početnu vrednost				
N ^c	112	123	234	227
Srednja vrednost (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% odgovora	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacijenti koji su imali BSA ≥ 3% i IGA rezultat ≥ 2 na početku ispitivanja				
Odgovor IGA				
N ^b	75	88	170	173
% odgovora	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%

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

^a Nakon 24. nedelje nije postojala grupa koja je primala placebo.

^b Ispitanici pogodni za procenu čiji je status odgovora bio poznat.

^c Ispitanici kod kojih je uočena promena u odnosu na početak ispitivanja.

U ispitivanju DISCOVER 2, klinički odgovor se prema proceni stopa odgovora ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA i PASI 90 održao do 100. nedelje (videti Tabelu 10).

Tabela 10: Klinički odgovori u ispitivanju DISCOVER 2 u 100. Nedelji^a

	guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja	guselkumab 100 mg na svakih 4 nedelja
ACR 20		
N ^b	223	219
% odgovora	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% odgovora	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% odgovora	39,3%	38,6%
DAS 28 (CRP) promena u odnosu na početnu vrednost		
N ^c	223	219
Srednja vrednost (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% odgovora	44,6%	42,7%
<i>Pacijenti koji su imali BSA ≥ 3% i IGA rezultat ≥ 2 na početku ispitivanja</i>		
Odgovor IGA		
N ^b	165	170
% odgovora	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% odgovora	75,0%	80,0%

^a Nakon 24. nedelje nije postojala grupa koja je primala placebo.

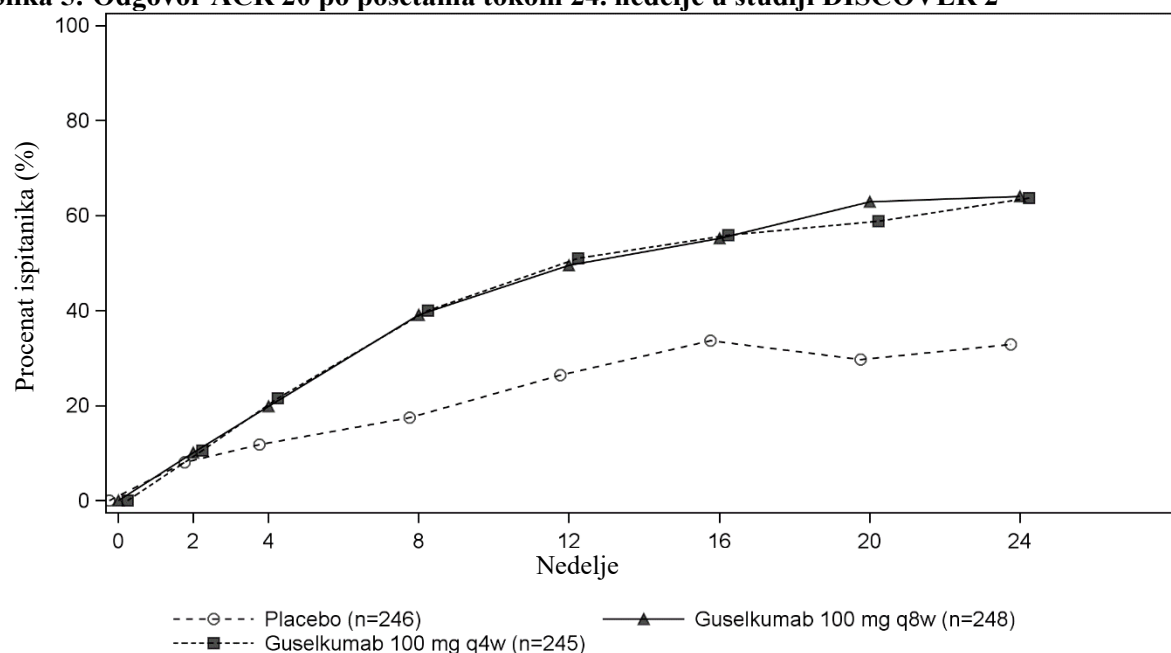
^b Ispitanici pogodni za procenu čiji je status odgovora bio poznat.

^c Ispitanici kod kojih je uočena promena u odnosu na početak ispitivanja.

Odgovor tokom vremena

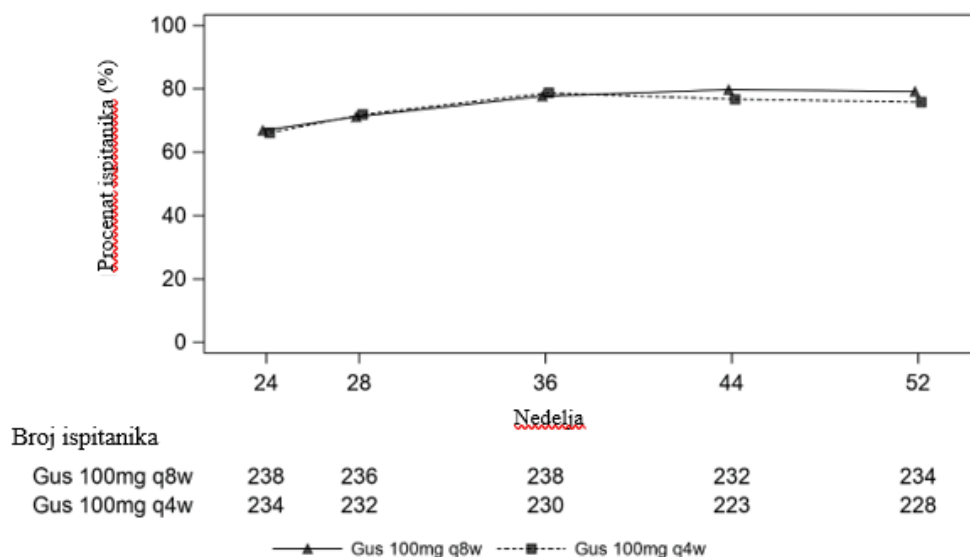
U studiji DISCOVER 2, veći odgovor ACR 20 zabeležen je u obe grupe koje su primale guselkumab nego kod onih koji su primali placebo već 4. nedelje, a terapijska razlika je nastavila da se povećava tokom vremena sve do 24. nedelje (Slika 5).

Slika 5: Odgovor ACR 20 po posetama tokom 24. nedelje u studiji DISCOVER 2

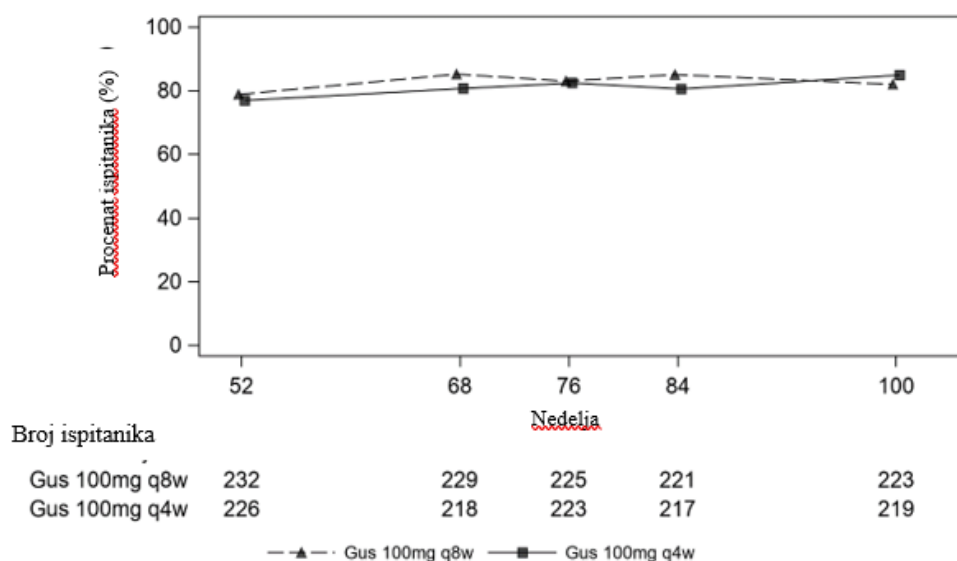


U ispitivanju DISCOVER 2 odgovor ACR 20 kod pacijenata koji su kontinuirano primali guselkumab održao se od 24. do 52. nedelje (videti Sliku 6). Kod ispitanika koji su kontinuirano primali guselkumab tokom 52 nedelje, odgovor ACR 20 održao se od 52. do 100. nedelje (videti Sliku 7).

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



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



Odgovori zabeleženi u grupama koje su primale guselkumab bili su slični nezavisno od istovremene primene csDMARD uključujući i MTX (DISCOVER 1 i 2). Uz to, pregled po godinama starosti, polu, rasi, telesnoj težini i prethodnoj upotrebi csDMARD (DISCOVER 1 i 2) i prethodnoj upotrebi anti-TNF α (DISCOVER 1), nije ukazao ni na kakve razlike u odgovoru na guselkumab među ovim podgrupama.

U studijama DISCOVER 1 i 2, poboljšanje je pokazano po svim komponentama skorova ACR uključujući i procenu bola od strane pacijenata. U obe studije je u 24-toj nedelji procenat pacijenata koji su postigli modifikovane kriterijume odgovora PsA (PsARC) bio veći u grupama koje su primale guselkumab u poređenju sa grupama u kojima je primenjivan placebo. PsARC odgovori održali su se od 24. do 52. nedelje u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. nedelje u ispitivanju DISCOVER 2.

Daktilitis i entezitis su procenjeni na osnovu objedinjenih podataka iz studija DISCOVER 1 i 2. Među pacijentima koji su na početku studija imali daktilitis, procenat pacijenata sa izlečenim daktilitisom u 24-toj nedelji bio je veći u grupi koja je primala guselkumab na svakih 8 nedelja (59,4%, nominalni $p < 0,001$) i na svake 4 nedelje (63,5%, $p = 0,006$) u poređenju sa placebom (42,2%). Među pacijentima koji su na početku studija imali entezitis, procenat pacijenata sa izlečenim entezitisom u 24-toj nedelji bio je veći u grupi koja je primala guselkumab na svakih 8 nedelja (49,6%, nominalni $p < 0,001$) i na svake 4 nedelje (44,9%, $p = 0,006$) u poređenju sa placebom (29,4%). Udeo ispitanika kod kojih se povukao daktilitis (81,2% u grupi koja je primala guselkumab na svakih 8 nedelja i 80,4% u grupi koja je primala guselkumab na svake 4 nedelje), odnosno entezitis (62,7% u grupi koja je primala guselkumab na svakih 8 nedelja i 60,9% u grupi koja je primala guselkumab na svake 4 nedelje) održao se do 52. nedelje. U ispitivanju DISCOVER 2, među ispitanicima koji su imali daktilitis i entezitis na početku, udeo pacijenata kod kojih je došlo do povlačenja daktilitisa (91,1% u grupi lečenoj na svakih 8 nedelja i 82,9% u grupi lečenoj na svake 4 nedelje) i onih kod kojih je došlo do povlačenja entezitisa (77,5% u grupi lečenoj na svakih 8 nedelja i 67,7% u grupi lečenoj na svake 4 nedelje) održao se do 100. nedelje.

U studijama DISCOVER 1 i 2, pacijenti lečeni guselkumabom koji su na prvom pregledu imali spondilitis sa perifernim artritismom kao glavnu kliničku manifestaciju pokazali su veće poboljšanje u odnosu na početno stanje u Batovom indeksu aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI*) u poređenju sa placebom u 24-toj nedelji. Poboljšanja BASDAI održala su se od 24. do 52. nedelje u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. nedelje u DISCOVER 2.

Radiografski odgovor

U studiji DISCOVER 2, inhibicija progresije strukturnog oštećenja merena je radiografski i izražavana

kao srednja promena u odnosu na početno stanje u ukupnom modifikovanom skoru van der Heijde-Sharp (vdH-S). Grupa koja je primala guselkumab na svake 4 nedelje pokazala je 24. nedelje statistički signifikantno manju radiografsku progresiju, a grupa koja je primala guselkumab na svakih 8 nedelja pokazala je numerički manju progresiju u poređenju sa placebo (Tabela 11). Zabeležena korist sa režimom doziranja guselkumaba na svake 4 nedelje u inhibiciji radiografske progresije (t.j. manja srednja promena u odnosu na početno stanje u ukupnom modifikovanom skoru kada je poređena grupa koja je lek primala na 4 nedelje sa placebo) bila je najizraženija kod ispitanika koji su na početku studije imali i visoke vrednosti C-reaktivnog proteina i veći broj zglobova sa erozijom.

Tabela 11: Promene u vrednosti ukupnog modifikovanog skora vdH-S u 24. nedelji u odnosu na početno stanje u studiji DISCOVER 2

	N	LS srednja vrednost promene ^c (95% CI ^d) u vrednosti skora vdH-S 24. nedelje u odnosu na početno stanje
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a nije statistički značajno, $p = 0,068$ (glavni sekundarni parametar praćenja)

^b $p = 0,006$ (glavni sekundarni parametar praćenja)

^c LS = metoda najmanjih kvadrata

^d CI = interval pouzdanosti

U 52. nedelji i u 100. nedelji, srednja vrednost promene ukupnog modifikovanog skora vdH-S u odnosu na početno stanje bila je slična u grupama koje su primale guselkumab na svakih 8 nedelja i na svake 4 nedelje (Tabela 12).

Tabela 12: Promene u vrednosti ukupnog modifikovanog skora vdH-S u 52. nedelji i u 100. nedelji u odnosu na početno stanje u studiji DISCOVER 2

	N ^a	Srednja vrednost promene (SD ^b) u vrednosti skora vdH-S u odnosu na početno stanje
52. nedelja		
guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje	229	1,07 (3,843)
100. nedelja		
guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg na svake 4 nedelje	211	1,68 (7,018)

^a Ispitanici pogodni za procenu kod kojih je uočena promena u posmatranom periodu

^b SD = standardna devijacija

Napomena: Nakon 24. nedelje nije postojala grupa koja je primala placebo.

Fizička funkcija i kvalitet života povezan sa zdravljem

U studijama DISCOVER 1 i 2, pacijenti koji su primali guselkumab pokazali su značajno poboljšanje ($p < 0,001$) u fizičkom funkcionisanju u poređenju sa placebo, procenjeno Indeksom onesposobljenosti na upitniku o proceni zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index - HAQ-DI*) 24. nedelje. Poboljšanja HAQ DI rezultata održala su se od 24. do 52. nedelje u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. nedelje u ispitivanju DISCOVER 2.

Značajno veće poboljšanje u odnosu na početno stanje u SF-36 rezultatu Sažetka fizičke komponente (engl. *Physical Component Summary - PCS*) zabeleženo je kod pacijenata koji su primali guselkumab

u poređenju sa placebo 24. nedelje u studiji DISCOVER 1 ($p < 0,001$ za obe dozne grupe) i DISCOVER 2 ($p = 0,006$ za grupu koja je lek primala na 4 nedelje). U odnosu na početno stanje 24. nedelje zabeležen je veći porast skora na Funkcionalnoj proceni terapije hroničnih bolesti za parametar zamora (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue - FACIT-F*) kod pacijenata koji su primali guselkumab u odnosu na placebo u obe studije. 24. nedelje u studiji DISCOVER 2 zabeleženo je veće poboljšanje u kvalitetu života povezanim sa zdravljem mereno Dermatološkim indeksom kvaliteta života (DLQI) kod pacijenata koji su primali guselkumab u odnosu na placebo. Poboljšanja SF 36 PCS, FACIT F i DLQI rezultata održala su se od 24. do 52. nedelje u ispitivanju DISCOVER 1 i do 100. nedelje u ispitivanju DISCOVER 2.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove ukinula je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Tremfya u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za terapiju psorijaze tipa plaka i psorijatičnog artritisa (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle jednokratne supkutane injekcije guselkumaba od 100 mg kod zdravih ispitanika, srednja vrednost ($\pm$ SD) maksimalnih koncentracija u serumu (C_{max}) guselkumaba od $8,09 \pm 3,68$ mikrograma/mL postignuta je približno 5,5 dana posle primene doze.

Posle supkutane primene 100 mg guselkumaba u 0. i 4. nedelji pa zatim na svakih 8 nedelja, serumске koncentracije guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 20. nedelje. Srednja vrednost ($\pm$ SD) najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže u dva klinička ispitivanja faze III kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka iznosila je $1,15 \pm 0,73$ mikrograma/mL odnosno $1,23 \pm 0,84$ mikrograma/mL.

Farmakokinetika guselkumaba kod ispitanika sa psorijatičnim artritisom bila je slična kao kod ispitanika sa psorijazom. Po supkutanoj primeni 100 mg leka Tremfya nulte (0.), 4. i na svakih 8. nedelja posle toga, u stanju ravnoteže srednja minimalna (pred narednu dozu) koncentracija guselkumaba bila je takođe približno 1,2 mikrograma/mL. Po supkutanoj primeni 100 mg leka Tremfya na svake 4 nedelje u stanju ravnoteže srednja minimalna (pred narednu dozu) koncentracija guselkumaba bila je približno 3,8 mikrograma/mL.

Procenjena apsolutna biološka raspoloživost guselkumaba posle jednokratne supkutane injekcije od 100 mg kod zdravih ispitanika iznosila je približno 49%.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije tokom terminalne faze (V_z) posle jednokratne intravenske primene kod zdravih ispitanika kretala se u rasponu od približno 7 do 10 litara u svim ispitivanjima.

Biotransformacija

Tačan put kojim se guselkumab metaboliše nije utvrđen. Budući da je guselkumab humano IgG monoklonsko antitelo, očekuje se da će se kataboličkim putevima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Srednja vrednost sistemskog klirensa (CL) posle jednokratne intravenske primene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od 0,288 do 0,479 L/dan u svim ispitivanjima. Srednja vrednost poluvremena eliminacije ($T_{1/2}$) guselkumaba u svim ispitivanjima iznosila je približno 17 dana kod zdravih ispitanika, a približno 15 do 18 dana kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka.

Analize populacione farmakokinetike ukazale su na to da istovremena primena NSAID, oralnih kortikosteroida i csDMARD kao što je metotreksat ne utiče na klirens guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost guselkumabu ($C_{\max}$ i PIK) posle jednokratne supkutane injekcije doza u rasponu od 10 mg do 300 mg kod zdravih ispitanika ili pacijenata sa psorijazom tipa plaka povećavala se približno proporcionalno dozi.

Stariji pacijenti

Nisu sprovedena specifična klinička ispitivanja kod starijih pacijenata. Od 1384 pacijenata sa psorijazom tipa plaka koji su bili izloženi guselkumabu u kliničkim studijama III faze i uključeni u populacionu farmakokinetičku analizu, 70 pacijenata imalo je 65 ili više godina, uključujući 4 pacijenta starosti od 75 ili više godina. Od 746 pacijenata sa psorijatičnim artritisom izloženim guselkumabu u kliničkim studijama III faze ukupno 38 pacijenata su imali 65 i više godina, ali nijedan nije bio stariji od 75 godina.

Populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka i psorijatičnim artritisom nisu ukazale na uočljive promene procenjene vrednosti CL/F kod pacijenata starosti ≥ 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije sprovedeno specifično kliničko ispitivanje kojim bi se ocenilo dejstvo oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku guselkumaba. Očekuje se da će eliminacija nepromenjenog guselkumaba, koji je IgG monoklonsko antitelo, preko bubrega biti niska i od neznatne važnosti. Slično tome, IgG monoklonska antitela uglavnom se eliminišu intraćelijskim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje funkcije jetre da utiče na klirens guselkumaba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti kao i prenatalnog i postnatalnog razvoja, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima guselkumab se dobro podnosio i posle intravenske i posle supkutane primene. Nedeljna supkutana primena doze od 50 mg/kg majmunima dovela je do izloženosti (PIK) i vrednosti $C_{\max}$ koje su bile najmanje 49 puta odnosno > 200 puta veće od onih zabeleženih u farmakokinetičkom ispitivanju sprovedenom kod ljudi. Osim toga, tokom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza ili ciljanog farmakološkog ispitivanja bezbednosti za kardiovaskularni sistem sprovedenog na makaki majmunima nisu primećena štetna imunotoksična ni kardiovaskularna dejstva.

Nisu zabeležene predneoplastične promene u histopatološkim ispitivanjima životinja lečenih do 24 nedelje kao ni posle 12-nedeljnog perioda oporavka tokom koga su nivoi leka u serumu bili u merljivom rasponu.

Nisu sprovedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti guselkumaba.

Guselkumab nije pronađen u mleku ženki makaki majmuna pri merenju sprovedenom 28. dana postpartalno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

histidin
L-histidin monohidrohlorid, monohidrat
polisorbat 80
saharoza
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati s drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8° u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je jednodozni stakleni napunjeni injekcioni špric sa pričvršćenom iglom i štitnikom za iglu u kome se nalazi 1 mL rastvora.

Lek Tremfya je dostupan u pakovanju od jednog napunjenog injekcionog šprica.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan stakleni napunjeni injekcioni špric sa pričvršćenom iglom i štitnikom za iglu i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

(i druga uputstva za rukovanje lekom)

Posle vađenja iz frižidera napunjeni špric treba ostaviti u kutiji i pričekati 30 minuta da se ugreje do sobne temperature pre nego što se ubrizga lek Tremfya. Rastvor u napunjenom injekcionom špricu ne treba mućkati.

Preporučuje se da se napunjeni špric pažljivo pregleda pre primene. Rastvor treba da bude bistra i bezbojna do svetložuta tečnost, a sme da sadrži i nekoliko malih belih ili prozirnih čestica. Lek Tremfya se ne treba primeniti ako je rastvor mutan, ako je promenio boju ili ako sadrži velike čestice.

U svakoj kutiji leka Tremfya nalaze se "Instrukcije za primenu leka", u kojima se detaljno opisuje postupak pripreme i primene leka napunjenim injekcionim špricom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,

Omladinskih brigada 88B, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I BROJ OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04600-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

10.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2023.