

ANEKS I
SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tremfya 200 mg koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Guselkumab je potpuno humano monoklonsko imunoglobulinsko G1 lambda (IgG1 λ) antitelo proizvedeno primenom rekombinantne DNK tehnologije iz ćelija jajnika kineskog hrčka.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Rastvor je bistar i bezbojan do svetložute boje, sa ciljnim pH od 5,8 i približne osmolarnosti od 302,7 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ulcerozni kolitis

Lek Tremfya je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, ili su izgubili odgovor na konvencionalnu ili biološku terapiju, ili ne podnose ove terapije.

Kronova bolest

Lek Tremfya je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umerenom do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti koji su imali neadekvatan odgovor, ili su izgubili odgovor na konvencionalnu ili biološku terapiju, ili ne podnose ove terapije.

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 indikovano.

Guselkumab 200 mg koncentrat za rastvor za infuziju treba koristiti samo za indukcionu dozu.

Doziranje

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukciona doza je 200 mg primenjeno intravenskom infuzijom u nultoj (0.), 4. i 8. nedelji.

Nakon završetka indukcionog režima doziranja, preporučena doza održavanja, počevši od 16. nedelje, je 100 mg, primenjena supkutanom injekcijom na svakih 8 nedelja. Alternativno, kod pacijenata koji, prema kliničkoj proceni, ne postignu odgovarajuću terapijsku korist od indukcione terapije, može se razmotriti doza održavanja od 200 mg, primenjena supkutanom injekcijom, počevši od 12. nedelje, a

zatim svake 4 nedelje (videti odeljak 5.1). *Videti Sažetak karakteristika leka za lek Tremfya 100 mg rastvor za injekciju i 200 mg rastvor za injekciju.*

Primena imunomodulatora i/ili kortikosteroida može se nastaviti tokom terapije guselkumabom. Kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju guselkumabom, doza kortikosteroida se može smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

Kod pacijenata kod kojih nije postignuta terapijska korist nakon 24 nedelje lečenja potrebno je razmotriti prekid terapije.

Kronova bolest

Preporučuje se jedan od dva režima indukcione doze:

- 200 mg primenjeno intravenskom infuzijom nulte (0.), 4. i 8. nedelje.
- ili
- 400 mg primenjeno supkutanom injekcijom (kao dve uzastopne injekcije od po 200 mg) nulte (0.), 4. i 8. nedelje. *Videti Sažetak karakteristika leka za lek Tremfya 200 mg rastvor za injekciju.*

Nakon završetka indukcionog režima doziranja, preporučena doza održavanja, počevši od 16. nedelje, je 100 mg, primenjena supkutanom injekcijom na svakih 8 nedelja. Alternativno, kod pacijenata koji, prema kliničkoj proceni, ne postignu odgovarajuću terapijsku korist od indukcione terapije, može se razmotriti doza održavanja od 200 mg, primenjena supkutanom injekcijom, počevši od 12. nedelje, a zatim svake 4 nedelje (videti odeljak 5.1). *Videti Sažetak karakteristika leka za lek Tremfya 100 mg rastvor za injekciju i 200 mg rastvor za injekciju*

Primena imunomodulatora i/ili kortikosteroida može se nastaviti tokom terapije guselkumabom. Kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju guselkumabom, doza kortikosteroida se može smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

Kod pacijenata kod kojih nije postignuta terapijska korist nakon 24 nedelje lečenja potrebno je razmotriti prekid terapije.

Propuštena doza

Ako se neka doza propusti, treba je primeniti što pre. Nakon toga, doziranje treba nastaviti u redovno predviđeno vreme.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

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

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Lek Tremfya nije ispitivan u ovim populacijama pacijenata. Generalno se ne očekuje da će ova stanja u značajnoj meri uticati na farmakokinetiku monoklonskih antitela i smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu. 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

Lek Tremfya 200 mg koncentrat za rastvor za infuziju je namenjen isključivo za intravensku primenu. Mora se primenjivati tokom perioda od najmanje jednog sata. Jedna bočica namenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

Za dalja uputstva o razblaživanju ovog leka pre primene, videti odeljak 6.6..

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

Guselkumab može povećati rizik od infekcija. Terapija se ne sme uvoditi kod pacijenata sa bilo kakvom klinički važnom aktivnom infekcijom sve dok se ta infekcija ne povuče ili ne leči na odgovarajući način.

Pacijente na terapiji guselkumabom treba savetovati da potraže pomoć lekara ukoliko se pojave znakovi ili simptomi klinički važne hronične ili akutne infekcije. Ukoliko se kod pacijenta razvije klinički relevantna ili ozbiljna infekcija ili ukoliko pacijent ne odgovara na standardnu terapiju, treba ga pažljivo nadgledati, a primenu leka Tremfya prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Testiranje na tuberkulozu pre započinjanja lečenja

Pre započinjanja terapije, pacijenti se moraju ispitati da li boluju od tuberkuloze. Pacijente koji primaju guselkumab treba pratiti kako bi se utvrdili znaci i simptomi aktivne tuberkuloze tokom i nakon lečenja. Kod pacijenata sa istorijom latentne ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi da li su primili odgovarajuću terapiju, potrebno je razmotriti primenu antituberkulozne terapije pre uvođenja terapije.

Preosetljivost

Ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu, su bile prijavljene u postmarketinškom periodu (videti odeljak 4.8). Nekoliko dana nakon primene terapije guselkumabom dogodili su se slučajevi ozbiljnih reakcija preosetljivosti uključujući slučajeve sa urtikarijom i dispnejom. Ako se pojave ozbiljne reakcije preosetljivosti, treba odmah prekinuti primenu guselkumaba i primeniti odgovarajuću terapiju.

Povećane vrednosti transaminaza jetre

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

Kada se guselkumab primenjuje svake 4 nedelje kod psorijatičnog artritisa, preporučuje se da se utvrdi početna vrednost enzima jetre i da se zatim prati u skladu sa uobičajenom praksom zbrinjavanja pacijenata. Ukoliko se uoče povećane vrednosti alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] i posumnja na oštećenje funkcije jetre izazvano ovim lekom, terapiju treba privremeno obustaviti sve dok se ova dijagnoza ne isključi.

Imunizacija

Pre započinjanja terapije, potrebno je razmotriti završetak primene svih potrebnih imunizacija u skladu sa važećim smernicama za imunizaciju. Pacijenti koji primaju guselkumab ne smeju istovremeno da primaju žive vakcine. Nema dostupnih podataka o odgovoru na žive ili inaktivisane vakcine.

Pre imunizacije živom virusnom ili živom bakterijskom vakcinom potrebno je obustaviti terapiju guselkumabom najmanje 12 nedelja nakon poslednje primljene 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.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lek sadrži 10 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici što odgovara količini od 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu da izazovu alergijske reakcije.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, pa se može smatrati da suštinski ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa supstratima CYP450

U ispitivanju I faze sprovedenom kod ispitanika sa umerenom do teškom psorijazom tipa plaka promene u sistemske izloženosti (vrednosti C_{max} i AUC_{besk}) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeinu posle jednokratne primene 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 ispitivanjima kod pacijenata sa psorijazom nisu ocenjivani bezbednost i efikasnost guselkumaba u kombinaciji sa imunosupresivima, uključujući biološke lekove, ili fototerapijom. U ispitivanjima kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom istovremena primena metotreksata (MTX) nije uticala ni na bezbednost ni na efikasnost guselkumaba.

U ispitivanjima sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću, nije se pokazalo da istovremena primena imunomodulatora (npr., azatioprina [AZA]) ili kortikosteroida utiče ni na bezbednost, ni na efikasnost guselkumaba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasne metode kontracepcije tokom lečenja još najmanje 12 nedelja nakon završetka lečenja.

Trudnoća

Podaci o primeni guselkumaba kod trudnica su oskudni. Ispitivanja sprovedena na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, rađanje mladunaca ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primene leka Tremfya tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se guselkumab izlučuje u 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 o tome 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 majku. Videti odeljak 5.3 za informacije o izlučivanju guselkumaba u mleko životinja (ženki makaki majmuna).

Plodnost

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak profila bezbednosti

Najčešća neželjena reakcija ovog leka bila je infekcija disajnih puteva (približno 8% pacijenata u ispitivanjima sa ulceroznim kolitisom, 11% pacijenata u ispitivanjima sa Kronovom bolešću, i 15% pacijenata u kliničkim ispitivanjima sa psorijazom i psorijaznim artritisom).

Sveukupni profil bezbednosti kod pacijenata na terapiji lekom Tremfya sličan je za pacijente obolele od psorijaze, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 navedena je lista neželjenih reakcija iz kliničkih ispitivanja sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću i takođe iz postmarketinškog perioda. Neželjene reakcije su klasifikovane prema MedDRA klasifikaciji 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 ($< 1/10000$), nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj od grupa učestalosti neželjene reakcije su prikazane od težih ka lakšima.

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 kože (<i>tinea</i>)
	povremeno	gastroenteritis
Poremećaji imunskog sistema	retko	preosetljivost
	retko	anafilaksa
Poremećaji nervnog sistema	često	glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji	često	proliv
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	povremeno	urtikarija
Poremećaji koštano-mišićnog sistema i vezivnog tkiva	često	artralgija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	povremeno	reakcije na mestu primene injekcije
Ispitivanja	često	povećane vrednosti transaminaza
	povremeno	smanjen broj neutrofila

Opis odabranih neželjenih reakcija

Povećane vrednosti transaminaza

U placebo kontrolisanim razdobljima dva klinička ispitivanja faze III u kojima je ispitivan psorijatični artritis, neželjene reakcije povećanih vrednosti transaminaza (uključujući povećane vrednosti ALT, povećane vrednosti AST, povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti transaminaza, poremećaj testova funkcije jetre, hipertransaminazemija) bile su češće zabeležene u grupama koje su primale guselkumab (8,6% u grupi koja je primala 100 mg supkutano na 4 nedelje i 8,3% u grupi koja je primala 100 mg supkutano na 8 nedelja) nego u grupi koja je primala placebo (4,6%). Do kraja prve godine, neželjene reakcije povećanih vrednosti transaminaza (kako je gore navedeno) zabeležene su kod 12,9% pacijenata koji su lek primali na 4 nedelje i 11,7% pacijenata koji su lek primali na 8 nedelja.

Na osnovu laboratorijskih procena, najveći broj povećanja vrednosti transaminaza (ALT i AST) u većini slučajeva bio je ≤ 3 x iznad gornje granice normale (GGN). Vrednosti transaminaza porasle su za > 3 do ≤ 5 x GGN ali su skokovi od > 5 x GGN bili retki, i češći u grupi koja je primala guselkumab na svake 4 nedelje nego kod onih koji su lek primali na 8 nedelja (Tabela 2). Sličan model učestalosti prema ozbiljnosti i terapijskoj grupi zabeležen je do kraja dvogodišnjeg kliničkog ispitivanja faze III kod psorijatičnog artritisa.

Tabela 2: Učestalost pacijenata sa povećanjem vrednosti transaminaza u odnosu na početne u dva klinička ispitivanja faze III sa psorijatičnim artritismom

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

^a placebo kontrolisani period

^b pacijenti koji su na početku ispitivanja bili randomizovani da primaju placebo i prešli su na terapiju guselkumabom nisu bili uključeni

^c broj pacijenata sa najmanje jednom procenom specifičnih laboratorijskih ispitivanja tokom vremenskog perioda, nakon početka lečenja.

U kliničkim ispitivanjima u kojima je ispitivana psorijaza, tokom 1 godine, učestalost povećanja vrednosti transaminaza (ALT i AST) je bila slična u grupi koja je guselkumab primala na svakih 8 nedelja u odnosu na grupu koja je primala guselkumab na 8 nedelja u kliničkim ispitivanjima sa psorijatičnim artritismom. Tokom 5 godina incidenca povećanja vrednosti transaminaza nije se

povećavala sa brojem godina terapije guselkumabom. U većini slučajeva povećanje vrednosti transaminaza bilo je na nivou $\leq 3 \times$ GGN.

U većini slučajeva povećanje vrednosti transaminaza bilo je prolaznog karaktera, i nije dovelo do prekida terapije.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima faze II i III u kojima je ispitivana Kronova bolest, tokom placebom kontrolisanog perioda indukcije (od 0-12. nedelje), neželjeni događaji povećanih vrednosti transaminaza (uključujući povećane vrednosti ALT, povećane vrednosti AST, povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti transaminaza i poremećaj testova funkcije jetre) bili su češće zabeleženi u grupama koje su primale guselkumab (1,7% pacijenata) nego u grupama koje su primale placebo (0,6% pacijenata). U objedinjenim kliničkim ispitivanjima faze II i III kod Kronove bolesti, tokom perioda prijavljivanja od otprilike godinu dana neželjeni događaji povećanih vrednosti transaminaza (uključujući povećane vrednosti ALT, povećane vrednosti AST, povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti transaminaza i poremećaj funkcionalnih testova jetre i povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre) zabeleženi su kod 3,4% pacijenata u grupi koja je primala guselkumab 200 mg supkutano na 4 nedelje i kod 4,1% pacijenata u grupi koja je primala guselkumab 100 mg supkutano na 8 nedelja, u poređenju sa 2,4% koliko je zabeleženo u grupi koja je primala placebo.

Na osnovu laboratorijskih procena u objedinjenim kliničkim ispitivanjima faze II i III kod Kronove bolesti, učestalost povećanih vrednosti ALT ili AST bila je manja nego što je zabeleženo u kliničkim ispitivanjima faze III kod psorijatičnog artritisa. U objedinjenim kliničkim ispitivanjima faze II i III kod Kronove bolesti tokom placebom kontrolisanog perioda (12. nedelja) povećanje vrednosti ALT ($< 1\%$ pacijenata) i AST ($< 1\%$ pacijenata) $\geq 3 \times$ GGN zabeleženi su kod pacijenata koji su primali guselkumab. U objedinjenim kliničkim ispitivanjima faze II i III kod Kronove bolesti, tokom perioda prijavljivanja od otprilike godinu dana povećane vrednosti ALT i/ili povećane vrednosti AST, $\geq 3 \times$ GGN zabeležene su kod 2,7% pacijenata u grupi koja je primala guselkumab 200 mg supkutano na svake 4 nedelje i kod 2,6% pacijenata u grupi koja je primala guselkumab 100 mg supkutano na 8 nedelja, u poređenju sa 1,9% koliko je zabeleženo u grupi koja je primala placebo. U većini slučajeva ovo povećanje vrednosti transaminaza bilo je prolaznog karaktera i nije dovelo do prekida terapije.

Smanjenje broja neutrofila

U dva klinička ispitivanja faze III u kojima je ispitivan psorijatični artritis, tokom placebom kontrolisanog perioda, neželjena reakcija smanjenog broja neutrofila je zabeležena češće u grupi koja je primala guselkumab (0,9%) nego u grupi koja je primala placebo (0%). Tokom jedne godine, neželjena reakcija smanjenog broja neutrofila zabeležena je kod 0,9% pacijenata koji su primali guselkumab. U većini slučajeva, ovo smanjenje broja neutrofila u krvi bilo je blago i prolazno, nije bilo povezano sa infekcijom i nije dovelo do prekida terapije.

Gastroenteritis

U placebom kontrolisanom periodu, dva klinička ispitivanja psorijaze u studijama faze III gastroenteritis se češće javljao u grupi koja je primala guselkumab (1,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,7%). Gastroenteritis je prijavljen kod 5,8% pacijenata od ukupnog broja pacijenata koji su bili na terapiji guselkumabom tokom 246 nedelja. Gastroenteritis nije bio ozbiljna neželjena reakcija i nije bio uslovljen prekidom terapije guselkumabom tokom 246 nedelja. 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 guselkumaba i kod 0,3% primenjenih injekcija placeba. Tokom 246. nedelje, 0,4% injekcija guselkumaba je bilo povezano sa reakcijama na mestu

primene injekcije. Reakcije na mestu primene injekcije bile su uglavnom blage do umerene težine; nijedna nije bila ozbiljna a jedna je dovela do prekida terapije guselkumabom.

U dva klinička ispitivanja psorijatičnog artritisa u studijama faze III tokom 24. nedelje broj ispitanika koji je prijavio jednu ili više reakcija na mestu primene bio je mali, a samo neznatno veći u grupi koja je primala guselkumab nego u grupi koja je primala placebo: 5 (1,3%) pacijenata u grupi koji su guselkumab primali na 8 nedelja, 4 (1,1%) u grupi koji su guselkumab primali na 4 nedelje, i 1 (0,3%) u grupi koja je primala placebo. Jedan pacijent prestao je da uzima guselkumab zbog reakcije na mestu primene tokom placebo kontrolisanog perioda u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa. Tokom 1 godine, procenat pacijenata koji su prijavili jednu ili više reakcija na mestu primene injekcije bio je 1,6% kod onih koji su lek primali na 8 nedelja i 2,4% kod onih koji su lek primali na 4 nedelje. Sveukupno, stopa injekcija povezanih sa reakcijama na mestu primene injekcije u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa tokom placebo kontrolisanog perioda bila je slična kao u ispitivanjima zabeleženim u kliničkim ispitivanjima kod psorijaze.

U kliničkom ispitivanju faze III kod ulceroznog kolitisa sa primenom doze održavanja tokom 44. nedelje 7,9% pacijenata (2,5% injekcija) je prijavilo jednu ili više reakcija na mestu primene injekcije guselkumaba u grupi koja je primala 200 mg supkutano na 4 nedelje (guselkumab 200 mg je primenjivan u obliku 2 injekcije po 100 mg u ispitivanju faze III kod ulceroznog kolitisa sa primenom doze održavanja), a nije bilo ni jedne reakcije na mestu primene u grupi koja je primala guselkumab 100 mg supkutano na 8 nedelja. Većina reakcija na mestu primene injekcije bile su blage prema težini i nijedna nije bila ozbiljna.

U kliničkim ispitivanjima faze II i III kod Kronove bolesti tokom 48. nedelja, 4,1% pacijenata (0,8% injekcija) je prijavilo jednu ili više reakcija na mestu primene injekcije guselkumaba u grupi koja je primala 200 mg guselkumaba u intravenskoj indukciji i zatim 200 mg supkutano na 4 nedelje a 1,4% (0,6% injekcija) u grupi koja je primala 200 mg guselkumaba u intravenskoj indukciji i zatim 100 mg supkutano na 8 nedelja. Sveukupno, reakcije na mestu primene injekcije bile su blage prema težini i nijedna nije bila ozbiljna.

U ovom kliničkom ispitivanju faze III kod Kronove bolesti tokom 48. nedelja 7% pacijenata (1,3% injekcija) je prijavilo jednu ili više reakcija na mestu primene injekcije guselkumaba u grupi koja je primala 400 mg guselkumaba u supkutanoj indukciji i potom 200 mg supkutano na 4 nedelje, a 4,3% (0,7% injekcija) u grupi koja je primala 400 mg guselkumaba supkutano za indukciju i zatim 100 mg supkutano na 8 nedelja. Većina reakcija na mestu primene injekcije bile su blage prema težini i nijedna nije bila ozbiljna.

Imunogenost

Imunogenost guselkumaba je procenjivana upotrebom osetljivog imunoeseja koji se dobro podnosi.

Prema analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze II i III kod pacijenata sa psorijazom i psorijatičnim artritisom, 5% (n=145) pacijenata lečenih guselkumabom 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 neutralizujuća, što čini 0,4% svih pacijenata koji su primali guselkumab. U objedinjenim analizama faze III kod pacijenata sa psorijazom, približno 15% pacijenata lečenih guselkumabom razvilo je antitela na lek do 264. nedelje terapije. Od pacijenata koji su razvili antitela na lek, približno 5% su imali antitela klasifikovana kao neutralizujuća, što čini 0,76% svih pacijenata lečenih guselkumabom. Antitela na lek nisu bila povezana sa smanjenjem efikasnosti, niti sa razvojem reakcija na mestu primene injekcije.

U analizama objedinjenih kliničkih ispitivanja faze II i III kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, približno 12% (n=58) pacijenata lečenih guselkumabom do 56 nedelja razvilo je antitela na lek. Među pacijentima kod kojih su se razvila antitela na lek, njih približno 16% (n=9) su imali antitela klasifikovana kao neutralizujuća, što čini 2% svih pacijenata lečenih guselkumabom. Antitela na lek nisu bila udružena sa smanjenjem efikasnosti, niti sa razvojem reakcija na mestu primene.

Prema analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze II i III do 48. nedelje kod pacijenata sa Kronovom bolešću koji su lečeni primenom intravenske indukcije praćeno supkutanim doznim režimom za održavanje približno 5% (n=30) pacijenata lečenih guselkumabom razvilo je antitela na lek. Od pacijenata koji su razvili antitela na lek, približno 7% (n=2) su imali antitela klasifikovana kao neutralizirajuća, što čini 0,3% svih pacijenata lečenih guselkumabom. U analizi faze III do 48 nedelja kod pacijenata sa Kronovom bolešću koji su lečeni primenom supkutane indukcije praćeno supkutanim doznim režimom za održavanje, približno 9% (n=24) pacijenata lečenih guselkumabom razvilo je antitela na lek. Od pacijenata koji su razvili antitela na lek, približno 13% (n=3) su imali antitela klasifikovana kao neutralizirajuća, što čini 1% svih pacijenata lečenih guselkumabom. Antitela na lek nisu bila udružena sa smanjenjem efikasnosti, niti sa razvojem reakcija na mestu primene.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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 nacionalnog sistema prijavljivanja neželjenih reakcija dostupne na stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije <https://www.alims.gov.rs>.

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, jednokratne intravenske doze guselkumaba do 1200 mg kao i supkutane doze do 400 mg su primenjivane bez dozno-zavisne toksičnosti. U slučaju predoziranja, pacijent se mora pratiti na pojavu znakova ili simptoma neželjenih reakcija i odgovarajuća simptomatska terapija se mora odmah primeniti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATC kod: 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 preko mesta vezivanja antigena. IL-23 je citokin uključen u inflamatorne i imunske odgovore. Sprečavanjem da se IL-23 veže za svoj receptor, guselkumab inhibira IL-23 zavisnu ćelijsku signalizaciju i oslobađanje proinflamatornih citokina.

Koncentracije IL-23 su povećane u koži pacijenata sa psorijazom tipa plaka. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću, nivoi IL-23 su povećani u tkivu kolona. 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, psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti ostvaruje blokadom signalnog puta citokina IL-23.

Pokazano je da su mijeloidne ćelije koje eksprimiraju Fc-gama receptor 1 (CD64) glavni izvor IL-23 u zapaljenom tkivu kod psorijaze, ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti. Guselkumab je pokazao u *in vitro* ispitivanjima da blokira IL-23 i vezuje se za CD64. Ovi rezultati govore u prilog tome da je guselkumab u stanju da neutralizuje IL-23 na ćelijskom izvoru inflamacije.

Farmakodinamska dejstva

U kliničkom ispitivanju faze I, lečenje guselkumabom je smanjilo ekspresiju gena za signalizaciju putem IL-23/Th17 i profile genske ekspresije povezane sa psorijazom, što su pokazale analize mRNK iz biopsijskih uzoraka lezija na koži 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 rezultata 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 vrednosti 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 psorijatičnog artritisa faze III, koncentracije C-reaktivnog proteina u akutnoj fazi, amiloida A, i IL-6, i Th17 efektorskih citokina IL-17A, IL-17F i IL-22 u serumu bile su povećane na početku ispitivanja. Guselkumab je vrednosti ovih proteina smanjio unutar 4 nedelje po započinjanju lečenja. Primena guselkumaba je dodatno smanjila vrednosti ovih proteina do 24. nedelje u poređenju sa vrednostima na početku, kao i u poređenju sa placebo.

Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću, terapija guselkumabom je dovela do smanjenja vrednosti markera inflamacije, uključujući i C-reaktivni protein (CRP) i fekalni kalprotektin indukcijom u trajanju od 12 nedelja, posle čega je trajala terapija održavanja do isteka godine dana. Vrednosti proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ u serumu bili su smanjeni već 4. nedelje i nastavili su da opadaju tokom indukcije do 12. nedelje. Guselkumab je smanjio vrednosti i RNK proteina IL-17A, IL-22 i IFN γ u biopsijskom uzorku sluzokože kolona u 12. nedelji.

Klinička efikasnost i bezbednost

Ulcerozni kolitis

Efikasnost i bezbednost guselkumaba procenjivani su u dva multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze III (ispitivanje početne terapije QUASAR i QUASAR ispitivanje terapije održavanja) kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili kortikosteroide, konvencionalne imunomodulatore (AZA, 6-MP), biološku terapiju (TNF blokatore, vedolizumab), i/ili neki inhibitor Janus kinaze (JAK). Uz to, efikasnost i bezbednost guselkumaba procenjivani su u jednom randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju faze IIb (ispitivanje početne terapije QUASAR za ispitivanje raspona indukcione doze) koja je uključila sličnu populaciju pacijenata sa ulceroznim kolitisom kao i indukciono ispitivanje faze III.

Aktivnost bolesti procenjivana je modifikovanim Mayo skorom (engl. *modified Mayo score*, mMS), 3-komponentnim Mayo skorom (0-9) koji se sastoji od zbira sledećih podskorova (0 do 3 za svaki podskor): učestalost stolica (SFS), rektalno krvarenje (RBS), i nalaz centralno pregledane endoskopije (ES). Umereni do teški aktivni ulcerozni kolitis definisan je kao mMS između 5 i 9, RBS $\geq$ 1, i ES vrednost 2 (definiše se po izrazitom eritemu, odsustvu vaskularne šare, fragilnosti sluzokože i/ili erozijama) ili ES vrednost 3 (definiše se po spontanom krvarenju i ulceracijama).

Ispitivanje početne terapije: QUASAR IS

U ispitivanju početne terapije QUASAR IS, pacijenti su randomizovani u odnosu 3:2 da primaju ili guselkumab 200 mg ili placebo intravenskom infuzijom nulte (0.) nedelje, 4. nedelje i 8. nedelje. Procenjivano je ukupno 701 pacijenata. Na početku ispitivanja medijana mMS bila je 7, a 35,5 % pacijenata na početku su imali mMS od 5 do 6, dok je 64,5% imalo mMS od 7 do 9, i 67,9% pacijenata je na početku imalo endoskopski podrezultat 3. Medijana starosti iznosila je 39 godina (u rasponu od 18 do 79 godina); 43,1% pacijenata su bile pripadnice ženskog pola; a 72,5% su se identifikovali kao pripadnici bele rase, 21,4% azijske i 1% crne rase.

Uključenim pacijentima je bilo dozvoljeno da uzimaju stabilne doze oralnih aminosalicilata, MTX, 6-MP, AZA i/ili oralnih kortikosteroida. Na početku ispitivanja, 72,5% pacijenata su primali aminosalicilate, 20,8% pacijenata su primali imunomodulatore (MTX, 6-MP, ili AZA), i 43,1% pacijenata su primali kortikosteroide. Nije bila dozvoljena istovremena primena bioloških terapija ili JAK inhibitora.

Kod ukupno 49,1% pacijenata prethodno su se bar jedna biološka terapija i/ili JAK inhibitor pokazali neuspješnim. Od tih pacijenata kod 87,5% je prethodno neuspješan bio neki TNF blokator, kod 54,1% primena vedolizumaba i kod 18% JAK inhibitor, dok su kod 47,4% dve ili više ovih terapija bile neuspješne. Ukupno 48,4% pacijenata ranije nisu primali nikakvu biološku terapiju, niti JAK inhibitor, dok je 2,6% već primalo neku biološku terapiju ili JAK inhibitor ali kod njih neuspeh nije zabeležen.

Primarni parametar praćenja bila je klinička remisija što se definiše kao mMS u 12. nedelji. Sekundarni parametri praćenja u 12. nedelji uključili su simptomatsku remisiju, endoskopsko zarastanje, klinički odgovor, histološko endoskopsko zarastanje sluzokože, odgovor u parametru zamora i IBDQ remisiju (Tabela 3).

Značajno veći procenti pacijenata bili su u kliničkoj remisiji 12. nedelje u grupi koja je primala guselkumab u poređenju sa grupom koja je primala placebo.

Tabela 3: Procenat pacijenata koji ispunjavaju parametre praćenja efikasnosti 12. nedelje u ispitivanju QUASAR IS

Parametar praćenja	Placebo %	Uvodno lečenje guselkumabom u intravenskoj dozi od 200 mg ^a %	Terapijska razlika (95% CI)
Klinička remisija^b			
Ukupna populacija	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Prethodno nelečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Simptomatska remisija^f			
Ukupna populacija	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Prethodno nelečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Endoskopsko zarastanje^g			
Ukupna populacija	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
Prethodno nelečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Klinički odgovor^h			
Ukupna populacija	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)

Histološko endoskopsko zarastanje sluzniceⁱ			
Ukupna populacija	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%; 21%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%; 30%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%; 15%)
Odgovor u parametru zamora^j			
Ukupna populacija	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%; 26%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%; 23%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%; 34%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^k			
Ukupna populacija	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%; 29%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%; 38%)
Prethodno neuspješno liječeni biološkim lijekom i/ili JAK inhibitorom ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%; 25%)

^a Guselkumab u dozi od 200 mg kao intravenska indukcija nulte (0.) nedelje, 4. nedelje i 8. nedelje.

^b Podskor učestalosti stolica 0 ili 1 i nije povećan od početne vrednosti, podskor rektalnog krvarenja jednak 0, i endoskopski podskor 0 ili 1 bez znakova fragilnosti sluzokože.

^c $p < 0,001$, prilagođena terapijska razlika (95% CI) na osnovu Kohran-Mantel-Henzelove metode (prilagođeno za faktore stratifikacije: status neuspeha biološke terapije i/ili JAK-inhibitora i istovremena primena kortikosteroida na početku ispitivanja).

^d Dodatnih 7 pacijenata u grupi koja je primala placebo i 11 u grupi koja je primala guselkumab prethodno su bili izlagani, ali nisu manifestovali neuspeh na biološke terapije i/ili JAK-inhibitor.

^e Uključuje neadekvatan odgovor, gubitak odgovora, ili neuspeh biološke terapije (TNF blokatori, vedolizumab) i/ili neki inhibitor Janus kinaze (JAK) za ulcerozni kolitis.

^f Podskor učestalosti stolica 0 ili 1 i nije povećan od vrednosti kada je započeta indukcija, i podskor rektalnog krvarenja jednak 0.

^g Endoskopski podskor je 0 ili 1 bez fragilnosti sluzokože.

^h Smanjenja sledećih parametara od vrednosti sa početka indukcije: modifikovanog Mayo skora od $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda sa smanjenjem od ≥ 1 boda od početne vrednosti u podskoru rektalnog krvarenja ili podskorom rektalnog krvarenja jednak 0 ili 1.

ⁱ Kombinacija histološkog zarastanja [infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripti, bez destrukcije kripti, i bez erozija, ulceracija ili granulacionog tkiva po Džibousovom (Geboes) sistemu ocenjivanja] i endoskopskog zarastanja kako je prethodno definisano.

^j Zamor je procenjivan korišćenjem kratke forme upitnika PROMIS (engl. *Fatigue Short form 7a*). Odgovor po parametru zamora definisan je kao poboljšanje od ≥ 7 u odnosu na početno stanje što se smatra klinički relevantnim.

^k Skor ≥ 170 na Upitniku za zapaljensku bolest creva.

Ispitivanja početne terapije QUASAR IS i QUASAR za ispitivanje raspona indukcione doze uključila je 48 pacijenata koji su na početku ispitivanja imali mMS vrednost 4, uključujući i endoskopski podrezultat vrednost 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 . Kod pacijenata koji su na početku

ispitivanja imali mMS vrednost 4, efikasnost guselkumaba u odnosu na placebo, mereno parametrima kliničke remisije, kliničkog odgovora, i endoskopskog zarastanja 12. nedelje, bila je u skladu sa onom u ukupnoj populaciji sa umerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa.

Podskorovi za rektalno krvarenje i učestalost stolica

Smanjenje podskorova za rektalno krvarenje i učestalost stolica zabeleženo je već 2. nedelje kod pacijenata lečenih guselkumabom, a nastavili su da se smanjuju do 12. nedelja.

Ispitivanje terapije održavanja: QUASAR MS

U ispitivanju QUASAR MS procenjivano je 568 pacijenata koji su postigli klinički odgovor u 12. nedelje po intravenskoj primeni guselkumaba ili u ispitivanju QUASAR IS ili u QUASAR za utvrđivanje raspona indukcione doze. U ispitivanju QUASAR MS, ti pacijenti su randomizovani da primaju supkutani režim održavanja bilo guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja, guselkumab 200 mg na svake 4 nedelje ili placebo tokom 44 nedelje.

Primarni parametar praćenja bila je klinička remisija definisana mMS rezultatima u 44. nedelji. Sekundarni parametri praćenja u 44. nedelji uključivali su između ostalih, simptomatsku remisiju, endoskopsko zarastanje, kliničku remisiju bez primene kortikosteroida, histološko endoskopsko zarastanje sluzokože, odgovor po kriterijumu zamora i IBDQ rezultatu (Tabela 4).

Značajno veći procenat pacijenata bio je u kliničkoj remisiji u 44. nedelji u obe grupe koje su primale guselkumab u odnosu na onu koja je primala placebo.

Tabela 4: Procenat pacijenata koji ispunjavaju parametre praćenja efikasnosti u 44. nedelji u ispitivanju QUASAR MS

Parametar praćenja	Placebo %	Guselkumab 100 mg na svakih 8 nedelja, supkutanom injekcijom ^a %	Guselkumab 200 mg na svake 4 nedelje, supkutanom injekcijom ^b %	Terapijska razlika (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinička remisija ^c					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Simptomatska remisija ^h					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)

Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Klinička remisija bez primene kortikosteroidaⁱ					
Ukupna populacija ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoskopsko zarastanje^j					
Ukupna populacija ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Histološko endoskopsko zarastanje sluzokože^k					
Ukupna populacija ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinički odgovor^l					
Ukupna populacija ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Prethodno neuspešno	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)

lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g					
Održavanje kliničke remisije u 44. nedelji kod pacijenata koji su postigli kliničku remisiju u 12 nedelji nakon primene indukcijske doze					
Ukupna populacija ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Normalizacija endoskopskih nalazaⁿ					
Ukupna populacija ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Odgovor po kriterijumu zamora^o					
Ukupna populacija ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remisija prema IBDQ rezultatu^p					
Ukupna populacija ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Prethodno nelečeni biološkim lekom, i JAK inhibitorom ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Prethodno neuspešno	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

lečeni biološkim lekom i/ili JAK inhibitorom ^g					
---	--	--	--	--	--

- ^a Guselkumab u dozi od 100 mg kao supkutana injekcija na svakih 8 nedelja posle režima indukcije.
- ^b Guselkumab u dozi od 200 mg kao supkutana injekcija na svake 4 nedelje posle režima indukcije.
- ^c Podskor učestalosti stolice 0 ili 1 i bez povećanja u odnosu na početnu vrednost, podskor rektalnog krvarenja jednak 0, i endoskopski podskor 0 ili 1 bez fragilnosti.
- ^d Pacijenti koji su postigli klinički odgovor 12 nedelja po intravenskoj primeni guselkumaba ili u QUASAR indukcionoj studiji ili QUASAR indukcionoj studiji za ispitivanje raspona doza
- ^e $p < 0,001$, prilagođena terapijska razlika (95% CI) na osnovu Kohran-Mantel-Henzelove metode (prilagođeno za faktore stratifikacije).
- ^f Dodatnih 7 pacijenata u grupi koja je primala placebo, 6 u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg i 6 u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg prethodno su bili izlagani, ali nisu manifestovali neuspeh na biološke terapije i/ili JAK-inhibitor.
- ^g Uključuje neadekvatan odgovor, gubitak odgovora, ili nepodnošenje biološke terapije (TNF blokatori, vedolizumab) i/ili neki inhibitor Janus kinaze [JAK] za ulcerozni kolitis.
- ^h Podskor učestalosti stolica 0 ili 1 i nije povećan od vrednosti kada je započeta indukcija, i podskor rektalnog krvarenja jednak 0.
- ⁱ Ne zahtevaju bilo kakvu terapiju kortikosteroidima najmanje 8 nedelja pre 44. nedelje i uz to 44. nedelje ispunjava kriterijume za kliničku remisiju.
- ^j Endoskopski podskor 0 ili 1 bez fragilnosti sluzokože.
- ^k Kombinacija histološkog zarastanja [infiltracija neutrofila u $< 5\%$ kripti, bez destrukcije kripti, i bez erozija, ulceracija ili granulacionog tkiva po Džibousovom (Geboes) sistemu ocenjivanja] i endoskopskog zarastanja kako je prethodno definisano.
- ^l Smanjenja sledećih parametara od vrednosti sa početka indukcije: modifikovanog Mayo skora od $\geq 30\%$ i ≥ 2 boda sa smanjenjem od ≥ 1 boda od početne vrednosti u podskoru rektalnog krvarenja ili podskoru rektalnog krvarenja jednak 0 ili 1.
- ^m $p < 0,01$, prilagođena terapijska razlika (95% CI) na osnovu Kohran-Mantel-Henzelove metode (prilagođenao za stratifikacijske faktore pri randomizaciji).
- ⁿ Endoskopski podskor jednak 0.
- ^o Zamor je procenjivan korišćenjem kratke forme upitnika PROMIS (engl. *Fatigue Short form 7a*). Odgovor po parametru zamora definisan je kao smanjenje početnog rezultata za ≥ 7 bodova u odnosu na početno stanje što se smatra klinički relevantnim.
- ^p Ukupno skor ≥ 170 na Upitniku za zapaljensku bolest creva
- ^q Ispitanici koji su postigli kliničku remisiju 12 nedelja po intravenskoj primeni guselkumaba ili u QUASAR indukcionoj studiji ili QUASAR indukcionoj studiji za ispitivanje raspona doza .
- ^r Dodatna 3 pacijenta u grupi koja je primala placebo, 3 pacijenta u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg, i 3 pacijenta u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg bili su prethodno izlagani, ali nisu pokazali neuspeh biološke terapije niti JAK inhibitora.

U ispitivanjima QUASAR IS i QUASAR MS, efikasnost i bezbednost guselkumaba dosledno je pokazana nezavisno od godina starosti, pola, rase, telesne mase i prethodnog lečenja bilo biološkom terapijom ili JAK inhibitorom.

U ispitivanju QUASAR MS, pacijenti sa velikim inflamatornim opterećenjem po završetku primene indukcionih doza dobijali su dodatnu korist od supkutane primene guselkumaba u dozi od 200 mg na 4 nedelje u poređenju sa primenom u dozi od 100 mg supkutano na 8 nedelja. Klinički relevantne numeričke razlike od $> 15\%$ zabeležene su između ove dve dozne grupe koje su primale guselkumab kod pacijenata sa vrednošću CRP > 3 mg/l po završetku primene indukcionih doza za sledeće parametre praćenja 44. nedelje: klinička remisija (48% za dozu 200 mg na 4 nedelje prema 30% za dozu 100 mg na 8 nedelja), održavanje kliničke remisije (88% za dozu 200 mg na 4 nedelje prema 50% za 100 mg na 8 nedelja), klinička remisija bez primene kortikosteroida (46% za dozu 200 mg na svake 4 nedelje prema 30% za dozu 100 mg na svakih 8 nedelja), endoskopsko zarastanje (52% za dozu 200 mg na

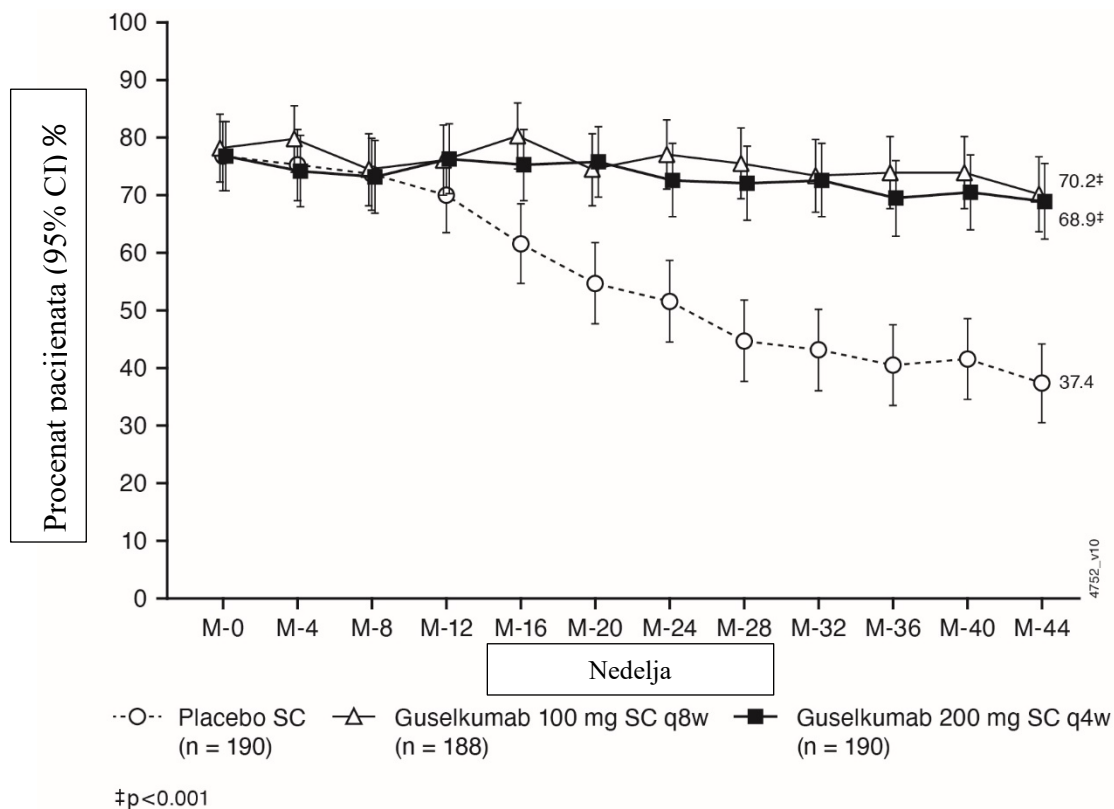
svake 4 nedelje prema 35% za dozu 100 mg na svakih 8 nedelja), i histološko endoskopsko zarastanje sluzokože (46% za dozu 200 mg na svake 4 nedelje prema 29% za dozu 100 mg na svakih 8 nedelja).

U ispitivanju QUASAR MS uključen je 31 pacijent sa sledećim indukcionim početnim parametrima: mMS vrednost 4, uključujući endoskopski podrezultat 2 ili 3 i podrezultat za rektalno krvarenje ≥ 1 koji su postigli klinički odgovor 12 nedelja po intravenskoj primeni guselkumaba u ispitivanju QUASAR IS ili u QUASAR indukcionoj studiji za ispitivanje raspona doza. Kod ovih pacijenata, efikasnost guselkumaba u odnosu na placebo merena parametrima kao što su klinička remisija, klinički odgovor, i endoskopsko zarastanje u 44. nedelji bilo je dosledno sa onom u ukupnoj populaciji.

Simptomatska remisija tokom vremena

U ispitivanju QUASAR MS simptomatska remisija definisana kao podskor učestalosti stolica 0 ili 1 i odsustvo povećanja od početka primene indukcije i podskor rektalnog krvarenja jednak 0, bila je održana tokom 44. nedelje u obe grupe koje su primale guselkumab dok je pad zabeležen u grupi koja je primala placebo (Slika 1):

Slika 1: Procenat pacijenata u simptomatskoj remisiji do 44. nedelje u ispitivanju QUASAR MS



Pacijenti koji su u 24. nedelji postigli odgovor na produženo lečenje guselkumabom

Pacijenti koji su primali guselkumab i nisu postigli klinički odgovor u 12. nedelji indukcije, primali su guselkumab u dozi od 200 mg supkutano u 12., 16. i 20. nedelji. U ispitivanju QUASAR IS, 66/120 (55%) pacijenata koji su primali guselkumab i koji nisu bili postigli klinički odgovor u 12. nedelji indukcije, postigli su klinički odgovor 24. nedelje. Oni koji su u 24. nedelji postigli odgovor na guselkumab ušli su u ispitivanje QUASAR MS i primali guselkumab u dozi od 200 mg supkutano na svake 4 nedelje. U 44. nedelji ispitivanja QUASAR MS, 83/123 (67%) ovih pacijenata održalo je klinički odgovor i 37/123 (30%) je postiglo kliničku remisiju.

Ponovno uspostavljanje efikasnosti posle gubitka odgovora na guselkumab

Devetnaest pacijenata koji su primali guselkumab u dozi od 100 mg supkutano na 8 nedelja kod kojih je došlo do prvog gubitka odgovora (10%) između 8. i 32. nedelje u ispitivanju QUASAR MS primili

su po slepom principu guselkumab u dozi od 200 mg supkutano na 4 nedelje i 11 ovih pacijenata (58%) postiglo je simptomatski odgovor, a 5 pacijenata (26%) je postiglo simptomatsku remisiju posle 12 nedelja.

Histološka i endoskopska procena

Histološka remisija definisana je kao Džibousov (Geboes) histološki skor ≤ 2 B.0 (odsustvo neutrofila u sluzokoži [i lamini proprij i epitelu], nema destrukcije kripti i nema erozija, ulceracija ili granulacionog tkiva po Džibousovom sistemu ocenjivanja). U ispitivanju QUASAR IS, histološku remisiju u 12. nedelji postiglo je 40% pacijenata lečenih guselkumabom i 19% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U ispitivanju QUASAR MS, histološku remisiju u 44. nedelji postiglo je 59% pacijenata koji su primali guselkumab u dozi od 100 mg supkutano na 8 nedelja i 61% pacijenata koji su primali guselkumab u dozi od 200 mg supkutano na 4 nedelje i 27% pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Normalizacija endoskopskog izgleda sluzokože definisana je kao endoskopski podrezultat vrednost 0. U ispitivanju QUASAR IS, normalizaciju endoskopskog nalaza u 12. nedelji postiglo je 15% pacijenata koji su primali guselkumab i 5% pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Kompozitni histološko-endoskopski ishodi za isceljenje sluzokože

Objedinjene ishode, koji su uključivali simptomatsku remisiju, normalizaciju endoskopskog nalaza, histološku remisiju i nivo fekalnog kalprotektina ≤ 250 mg/kg u 44. nedelji postigao je veći procenat pacijenata koji su primali guselkumab 100 mg supkutano na 8 nedelja (22%) ili u dozi od 200 mg supkutano na 4 nedelje (28%) u poređenju sa onima koji su primali placebo (9%).

Kvalitet života povezan sa zdravljem

U ispitivanju QUASAR IS u 12. nedelji, pacijenti koji su primali guselkumab pokazali su veća i klinički značajnija poboljšanja u odnosu na početno stanje u poređenju sa onima koji su primali placebo na proceni kvaliteta života specifično povezanog sa zapaljenjskom bolešću creva (IBD) na ukupnom skor u IBDQ i u skorovima svih domena IBDQ (simptomi creva uključujući abdominalni bol i neodložnu potrebu za pražnjenjem creva, sistemske funkcije, emocionalnu funkciju, i socijalne funkcije). Ova poboljšanja su održana kod pacijenata koji su primali guselkumab u ispitivanju QUASAR MS sve do 44. nedelje.

Hospitalizacije povezane sa ulceroznim kolitisom

Tokom 12. nedelje u ispitivanju QUASAR IS, manji procenti pacijenata koji su primali guselkumab su bili hospitalizovani zbog ulceroznog kolitisa u poređenju sa grupom koja je primala placebo (1,9%, 8/421 prema 5,4%, 15/280).

Kronova bolest

Efikasnost i bezbednost guselkumaba procenjivani su 3 klinička ispitivanja faze III kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti koji su imali neadekvatan odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje oralnih kortikosteroida, konvencionalnih imunomodulatora (AZA, 6-MP, MTX) i/ili biološke terapije (TNF blokator ili vedolizumab): dva identična multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana i aktivno kontrolisana (ustekinumab) ispitivanja, u paralelnim grupama koja su imala identičan dizajn (GALAXI 2 i GALAXI 3) u trajanju od 48 nedelja, i jedno multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje u paralelnim grupama (GRAVITI) u trajanju od 24 nedelje. Sva tri ispitivanja imala su dizajn bez ponovne randomizacije (engl. *treat-through*): pacijenti randomizirani za primanje guselkumaba (ili ustekinumaba u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3) nastavili su primati tu terapiju tokom čitavog trajanja ispitivanja.

GALAXI 2 i GALAXI 3

U ispitivanjima faze III GALAXI 2 i GALAXI 3, umereni do teški oblik aktivne Kronove bolesti definisan je kao skor Indeksa aktivnosti Kronove bolesti (engl *Crohn's Disease Activity Index*) [CDAI] ≥ 220 i ≤ 450 i pojednostavljen endoskopski skor težine Kronove bolesti (engl. *Simple Endoscopic*

Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (ili ≥ 4 za pacijente sa izolovanom bolešću ileuma). Dodatni kriterijumi za ispitivanja GALAXI 2/3 uključivali su srednju vrednost dnevnog rezultata za učestalost stolice > 3 ili srednju vrednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu > 1 .

U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3, pacijenti su randomizovani u odnosu 2:2:2:1 da primaju guselkumab u dozi od 200 mg intravensku indukciju nulte (0.), 4. i 8. nedelje posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi od 200 mg supkutano na 4 nedelje za održavanje; ili guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje, posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi od 100 mg supkutano na 8 nedelja za održavanje; ili intravenska indukcija ustekinumaba približno 6 mg/kg nulte (0.) nedelje a zatim u supkutanoj dozi održavanja od 90 mg svakih 8 nedelja za održavanje; ili placebo. Pacijenti koji nisu odgovorili na placebo primali su ustekinumab počevši od 12. nedelje.

Ukupno 1021 pacijent procenjivan je u ispitivanjima GALAXI 2 (n=508) i GALAXI 3 (n=513). Medijana starosti bila je 34 godine (u rasponu od 18 do 83 godina), 57,6% su bili muškarci; i 74,3% prepoznati kao pripadnici bele, 21,3% azijske i 1,5% crne rase.

U ispitivanju GALAXI 2, kod 52,8% pacijenata zabeležen je prethodni neuspeh bar jedne biološke terapije (50,6% nisu podnosili ili su doživeli neuspeh bar jedne prethodne anti-TNF α terapije, 7,5% nisu podnosili ili su doživeli neuspeh prethodne terapije vedolizumabom), 41,9% pacijenata prethodno nisu primali biološku terapiju i 5,3% njih je prethodno primalo neki biološki lek gde neuspeh nije zabeležen. Na početku ispitivanja, 37,4% ovih pacijenata je primalo oralne kortikosteroide a 29,9% ovih pacijenata su primali konvencionalne imunomodulatore.

U ispitivanju GALAXI 3, kod 51,9% pacijenata zabeležen je neuspeh bar jedne biološke terapije (50,3% nisu podnosili ili su doživeli neuspeh bar jedne prethodne anti-TNF α terapije, 9,6% nisu podnosili ili su doživeli neuspeh prethodne terapije vedolizumabom), 41,5% ranije nisu primali biološku terapiju, i 6,6% su ranije primili neki biološki lek gde neuspeh nije zabeležen. Na početku ispitivanja, 36,1% ovih pacijenata su primali oralne kortikosteroide a 30,2% ovih pacijenata su primali konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati za ko-primarne i glavne sekundarne parametre praćenja u poređenju sa placebom u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3 prikazani su u Tabeli 5 (12. nedelja) i 6 (48. nedelja). Rezultati za glavne sekundarne parametre praćenja 48. nedelje u poređenju sa ustekinumabom prikazani su u Tabelama 7 i 8.

Tabela 5: Procenat pacijenata koji su postigli koprimarne i glavne sekundarne parametre praćenja efikasnosti uz primenu guselkumaba a u odnosu na placebo u 12. nedelji u ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenska indukcija ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenska indukcija ^a %
Koprimarni parametri praćenja efikasnosti				
Klinička remisija^b u 12. nedelji				
Ukupna populacija	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Endoskopski odgovor^e u 12. nedelji				
Ukupna populacija	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)

Prethodno nelečeni biološkim lekom ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Glavni sekundarni parametri praćenja efikasnosti				
Remisija prema PRO-2 rezultatu^f u 12. nedelji				
Ukupna populacija	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Odgovor po kriterijumu zamora^g u 12. nedelji				
Ukupna populacija	29% (N=76)	45% ^j (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Endoskopska remisija^h u 12. nedelji				
Ukupna populacija	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

^a Guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje – Dve terapijske grupe guselkumaba objedinjene su za ovu kolonu jer su pacijenti primali isti režim intravenske indukcije pre 12. nedelje.

^b Klinička remisija je definisana kao skor CDAI < 150.

^c Dodatnih 9 pacijenata u grupi koja je primala placebo i 38 u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg intravenski prethodno su bili izloženi biološkoj terapiji ali nisu doživeli njen neuspeh.

^d Uključuje neadekvatan odgovor, gubitak odgovora, ili nepodnošenje biološke terapije (TNF blokatori ili vedolizumab) za Kronovu bolest

^e Endoskopski odgovor je definisan kao $\geq 50\%$ poboljšanja u odnosu na početni skor SES-CD ili skor SES-CD ≤ 2 .

^f Remisija prema PRO-2 rezultatu je definisana kao srednja vrednost dnevnog rezultata za bol u abdomenu jednak ili manji od 1 i srednja vrednost dnevnog rezultata za učestalost stolice jednak ili manji od 3 i bez pogoršanja rezultata za bol u abdomenu ili učestalost stolice od početne vrednosti.

^g Odgovor po kriterijumu zamora definisana je kao poboljšanje od ≥ 7 bodova po upitniku PROMIS Fatigue Short Form 7a.

^h Endoskopska remisija je definisana kao SES-CD skor ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabela 6: Procenat pacijenata sa dostignutim glavnim sekundarnim parametrima praćenja efikasnosti gde se porede guselkumab i placebo u 48. nedelji u ispitivanju GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenska indukcija → 100 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija ^a	Guselkumab intravenska indukcija → 200 mg svake 4 nedelje supkutana injekcija ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenska indukcija → 100 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija ^a	Guselkumab intravenska indukcija → 200 mg svake 4 nedelje supkutana injekcija ^b
Klinička remisija bez primene kortikosteroida^c u 48. nedelji^f						
Ukupna populacija	12% (N=76)	45% ^c (N=143)	51% ^c (N=146)	14% (N=72)	44% ^c (N=143)	48% ^c (N=150)
Endoskopski odgovor^d u 48. nedelji^f						
Ukupna populacija	7% (N=76)	38 % ^e (N=143)	38% ^e (N=146)	6% (N=72)	33% ^e (N=143)	36% ^e (N=150)

^a Guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje posle čega je sledio guselkumab u dozi od 100 mg supkutano na 8 nedelja u trajanju do 48 nedelja.

^b Guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje posle čega je sledio guselkumab u dozi od 200 mg supkutano na 4 nedelje u trajanju do 48 nedelja.

^c Klinička remisija bez primene kortikosteroida definisana je kao skor CDAI < 150 do 48. nedelje i bez primene kortikosteroida 48. nedelje.

^d Endoskopski odgovor je definisan kao ≥ 50% poboljšanje od početne vrednosti skora SES-CD rezultat ili skor SES-CD ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Smatralo se da učesnici koji su ispunili kriterijume za neadekvatan odgovor u 12. nedelji nisu imali odgovor u 48. nedelji, bez obzira na terapijsku grupu.

Tabela 7: Procenat pacijenata sa dostignutim glavnim sekundarnim parametrima praćenja efikasnosti gde se porede guselkumab i ustekinumab u 48. nedelji u ispitivanju GALAXI 2 i GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija ^a	Guselkumab intravenska indukcija → 100 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija ^b	Guselkumab intravenska indukcija → 200 mg svake 4 nedelje supkutana injekcija ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija ^a	Guselkumab intravenska indukcija → 100 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija ^b	Guselkumab intravenska indukcija → 200 mg svake 4 nedelje supkutana injekcija ^c
Klinička remisija u 48. nedelji i endoskopski odgovor^d u 48. nedelji						
Ukupna populacija	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Endoskopski odgovor^e u 48. nedelji^f						
Ukupna populacija	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Endoskopski odgovor^f u 48. nedelji						
Ukupna populacija	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)

Klinička remisija^g u 48. nedelji						
Ukupna populacija	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Klinička remisija bez primene kortikosteroida^h u 48. nedeljiⁱ						
Ukupna populacija	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Dugotrajna klinička remisijaⁱ u 48. nedelji						
Ukupna populacija	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
Remisija prema PRO-2 rezultatu^j u 48. nedelji						
Ukupna populacija	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

- ^a Ustekinumab u dozi od 6 mg/kg intravenska indukcija nulte nedelje praćena ustekinumabom 90 mg supkutano svakih 8 nedelja posle toga sve do 48. nedelje.
- ^b Guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje posle čega je sledio guselkumab u dozi od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja sve do 48. nedelje.
- ^c Guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje posle čega je sledio guselkumab u dozi od 200 mg supkutano svake 4 nedelje sve do 48. nedelje.
- ^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora kako je definisano u nastavku.
- ^e Endoskopski odgovor je definisan kao $\geq 50\%$ poboljšanje od početne vrednosti skora SES-CD ili skor SES-CD ≤ 2 .
- ^f Endoskopska remisija je definisana kao skor SES-CD ≤ 2 .
- ^g Klinička remisija je definisana kao skor CDAI < 150 .
- ^h Klinička remisija bez primene kortikosteroida je definisana kao skor CDAI < 150 u 48. nedelji i bez primene kortikosteroida u 48. nedelji.
- ⁱ Dugotrajna klinička remisija je definisana kao CDAI < 150 za $\geq 80\%$ svih poseta između 12. nedelje i 48. nedelje (najmanje 8 od 10 poseta), koji moraju uključivati posetu u 48. nedelji.
- ^j Remisija prema PRO-2 je definisana kao srednja vrednost dnevnog rezultata za bol u stomaku jednak ili manji od 1 i srednja vrednost dnevnog rezultata za učestalost stolice jednak ili manji od 3, uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u stomaku ili učestalost stolice od početne vrednosti.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Odgovori u 48. nedelji procenjavani su nezavisno od kliničkog odgovora u 12. nedelji

Tabela 8: Procenat pacijenata sa dostignutim parametrima praćenja efikasnosti gde se porede guselkumab i ustekinumab u 48. nedelji u ispitivanju GALAXI 2 i GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenska indukcija → 90 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija^a	Guselkumab intravenska indukcija → 100 mg svakih 8 nedelja supkutana injekcija^b	Guselkumab intravenska indukcija → 200 mg svake 4 nedelje supkutana injekcija^c
Klinička remisija u 48. nedelji i endoskopski odgovor^d u 48. nedelji			
Ukupna populacija	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Endoskopski odgovor^g u 48. nedelji			
Ukupna populacija	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)

Prethodno nelečeni biološkim lekom ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Endoskopska remisija^h u 48. nedelji			
Ukupna populacija	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Klinička remisijaⁱ u 48. nedelji			
Ukupna populacija	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab u dozi od 6 mg/kg intravenska indukcija nulte nedelje posle čega je sledio ustekinumabu dozi od 90 mg supkutano svakih 8 nedelja sve do 48. nedelje.

^b Guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje posle čega je sledio guselkumab u dozi od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja sve do 48. nedelje.

^c Guselkumab u dozi od 200 mg intravenska indukcija nulte (0.), 4. i 8. nedelje posle čega je sledio guselkumab u dozi od 200 mg supkutano svake 4 nedelje sve do 48 nedelje.

^d Kombinacija kliničke remisije i endoskopskog odgovora kako je definisano u nastavku.

^e Dodatnih 14 pacijenata u grupi koja je primala ustekinumab, 21 pacijent u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 200 mg supkutano svake 4 nedelje, i 17 pacijenata u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja prethodno su bili izlagani biološkoj terapiji ali nisu pokazali neuspeh lečenja.

^f Uključuje neadekvatan odgovor, gubitak odgovora, ili nepodnošenje biološke terapije (TNF blokatori, vedolizumab) za Kronovu bolest.

^g Endoskopski odgovor je definisan kao $\geq 50\%$ poboljšanje od početne vrednosti skora SES-CD ili skor SES-CD ≤ 2 .

^h Endoskopska remisija je definisana kao skor SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Klinička remisija je definisana kao skor CDAI < 150 .

U ispitivanjima GALAXI 2 i GALAXI 3, efikasnost i bezbednost guselkumaba dosledno su potvrđeni nezavisno od godina starosti, pola, rase i telesne težine.

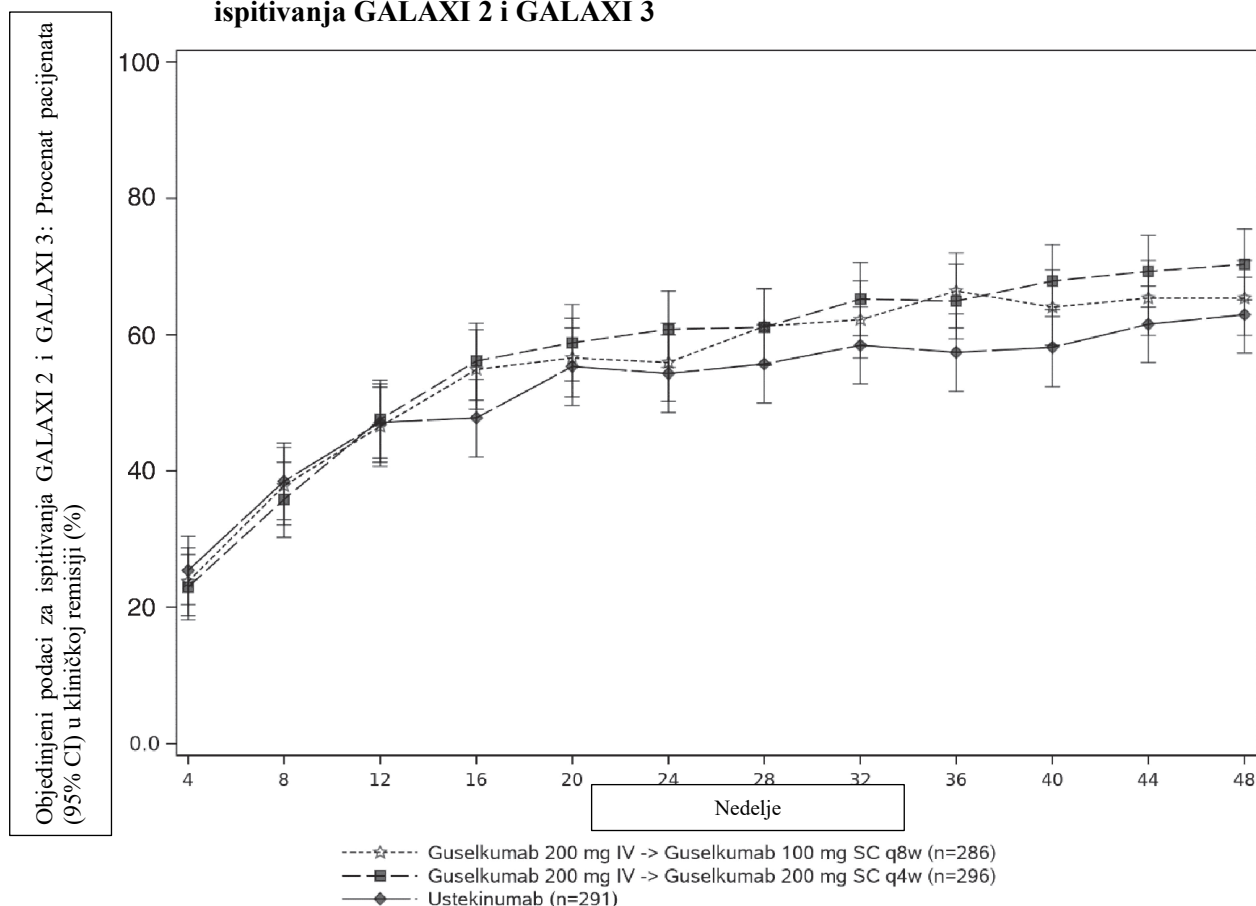
U analizi podpopulacija objedinjenih ispitivanja GALAXI faze III, pacijenti sa visokim inflamatornim opterećenjem po završetku indukcije imali su dodatnu korist od terapije održavanja primenom guselkumaba u dozi od 200 mg supkutano svake 4 nedelje u poređenju sa dozom od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja. Među pacijentima kojima je po završetku inicijalne terapije CRP iznosio > 5 mg/l zapažene su klinički značajne razlike između dve grupe koje su primale različite doze guselkumaba za sljedeće mere ishoda: kliničku remisiju u 48. nedelji (54,1% uz supkutanu dozu od 100 mg svakih 8

nedelja prema 71,0% uz primenu supkutane doze od 200 mg svake 4 nedelje), endoskopski odgovor u 48. nedelji (36,5% uz primenu supkutane doze od 100 mg svakih 8 nedelja prema 50,5% uz primenu supkutane doze od 200 mg svake 4 nedelje) i remisiju prema PRO-2 rezultatu u 48. nedelji (51,8% uz primenu supkutane doze od 100 mg svakih 8 nedelja prema 61,7% uz primenu supkutane doze od 200 mg svake 4 nedelje).

Klinička remisija tokom vremena

Skorovi CDAI su beleženi na svakoj poseti pacijenata Procenat pacijenata u kliničkoj remisiji tokom 48. nedelje prikazan je na Slici 2.

Slika 2: Procenat pacijenata u kliničkoj remisiji tokom 48. nedelje; objedinjeni podaci za ispitivanja GALAXI 2 i GALAXI 3



Kvalitet života povezan sa zdravljem

Veća poboljšanja u odnosu na početne vrednosti zabeležena su u 12. nedelji u grupama koje su primale guselkumab kada su poređene sa placebom za kvalitet života povezan sa zdravljem specifično za zapaljenjsku bolest creva u odnosu na početak ispitivanja, što se ocenjivalo na osnovu ukupnog IBDQ rezultata. U obe studije, ova poboljšanja su održavana tokom 48. nedelje.

GRAVITI

U ispitivanju GRAVITI faze III, kod umerenog do teškog oblika aktivne Kronove bolesti definisan je kao CDAI rezultat između ≥ 220 i ≤ 450 i CD (SES-CD) ≥ 6 (ili ≥ 4 za pacijente sa izolovanom bolešću ileuma), pa je srednja vrednost rezultata za učestalost stolice ≥ 4 ili srednja vrednost dnevnog rezultata za bol u stomaku ≥ 2 .

U ispitivanju GRAVITI, pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1:1 da primaju guselkumab u dozi od 400 mg primenjeno supkutano za indukciju nulte, 4. i 8. nedelje posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 nedelja supkutano za održavanje; ili guselkumab u dozi od 400 mg supkutano za indukciju nulte, 4. i 8. nedelje posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi

od 200 mg svake 4 nedelje supkutano za održavanje; ili placebo. Svi pacijenti u grupi koja je primala placebo koji su ispunjavali kriterijume za brzo ublažavanje simptoma primili su indukcionu dozu guselkumaba u dozi od 400 mg supkutano u 16., 20., i 24. nedelji posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja.

Ukupno je procenjivano 347 pacijenata. Medijana starosti pacijenata bila je 36 godina (u rasponu od 18 do 83 godina), 58,5% su bili muškarci, i 66% prepoznato kao bele, 21,9% azijske i 2,6% crne rase.

U ispitivanju GRAVITI, kod 46,4% pacijenata zabeležen je neuspeh bar jedne biološke terapije, 46,4 % ranije nisu primali biološku terapiju, a 7,2% su prethodno primali neki biološki lek koji se nije smatrao neuspešnim. Na početku ispitivanja, 29,7% ovih pacijenata su primali oralne kortikosteroide i 28,5% ovih pacijenata su primali konvencionalne imunomodulatore.

Rezultati procene koprimarynih i glavnih sekundarnih parametara praćenja efikasnosti u poređenju sa placebom u 12. nedelji prikazani su u Tabeli 9.

Tabela 9: Procenat pacijenata koji su dostigli koprimaryne i glavne sekundarne parametre praćenja efikasnosti sa guselkumabom u poređenju sa placebom u 12. nedelji u ispitivanju GRAVITI

	Placebo	Guselkumab u dozi od 400 mg supkutanom injekcijom ^a
Koprimaryni parametri praćenja efikasnosti		
Klinička remisija^b u 12. nedelji		
Ukupna populacija	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Endoskopski odgovor^f u 12. nedelji		
Ukupna populacija	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Glavni sekundarni parametri praćenja efikasnosti		
Klinički odgovor^g u 12. nedelji		
Ukupna populacija	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
Remisija prema PRO-2 rezultatu^h u 12. nedelji		
Ukupna populacija	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Prethodno nelečeni biološkim lekom ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Prethodno neuspešno lečeni biološkim lekom ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

-
- ^a Guselkumab u dozi od 400 mg supkutano nulte (0.), 4. i 8. nedelje
 - ^b Klinička remisija: CDAI rezultat < 150
 - ^c $p < 0,001$
 - ^d Dodatnih 8 pacijenata u grupi koja je primala placebo i 17 pacijenata u grupi koja je primala guselkumab u dozi od 400 mg supkutano prethodno su bili izlagani nekoj biološkoj terapiji koja nije bila smatrana neuspešnom terapijom.
 - ^e Uključuje neadekvatan odgovor, gubitak odgovora, ili nepodnošenje biološke terapije (TNF blokatori, vedolizumab) za Kronovu bolest
 - ^f Endoskopski odgovor: $\geq 50\%$ poboljšanje početnog skora SES-CD.
 - ^g Klinički odgovor: ≥ 100 bodova smanjenja u odnosu na početni rezultat CDAI ili CDAI < 150.
 - ^h Remisija prema PRO-2 rezultatu definiše se kao srednja vrednost dnevnog rezultata za bol u stomaku jednak ili manji od 1 i srednja vrednost dnevnog rezultata za učestalost stolice jednak ili manji od 3 uz izostanak pogoršanja rezultata za bol u stomaku ili učestalost stolice od početne vrednosti.

Klinička remisija u 24. nedelji postignuta je kod značajno većeg procenta pacijenata koji su primali guselkumab u dozi od 400 mg supkutano za indukciju posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja ili u dozi od 200 mg supkutano svake 4 nedelje u poređenju sa placebom (60,9% i 58,3% prema 21,4%, za oba su p-vrednosti bile < 0,001). Kliničku remisiju u 48. nedelji postiglo je 60% pacijenata koji su primali guselkumab u dozi od 400 mg supkutano za indukciju posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja i 66,1% koji su primali guselkumab u dozi od 200 mg supkutano svake 4 nedelje (p-vrednosti < 0,001 u poređenju sa placebom).

Endoskopski odgovor u 48. nedelji postiglo je 44,3% pacijenata koji su primali guselkumab u dozi od 400 mg supkutano za indukciju posle čega je sledila primena guselkumaba u dozi od 100 mg supkutano svakih 8 nedelja, i 51,3% pacijenata koji su primali guselkumab u dozi od 200 mg supkutano svake 4 nedelje (obe p-vrednosti < 0,001 u poređenju sa placebom).

Kvalitet života povezan sa zdravljem

U ispitivanju GRAVITI, klinički relevantno poboljšanje zabeleženo je u parametru kvaliteta života vezanom za zdravlje specifično za zapaljenjske bolesti creva što je što je procenjeno na osnovu ukupnog IBDQ rezultata u 12. i 24. nedelji u poređenju sa placebom.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove ukinula je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja guselkumaba u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za terapiju ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon primene jednokratne supkutane injekcije guselkumaba u dozi od 100 mg kod zdravih ispitanika, srednja vrednost ($\pm$ SD) maksimalnih koncentracija u serumu ($C_{\max}$) guselkumaba od $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ postignuta je približno 5,5 dana nakon primene doze. Procenjeno je da apsolutna biološka raspoloživost guselkumaba nakon primene jednokratne supkutane injekcije u dozi od 100 mg iznosi 49% kod zdravih ispitanika.

Kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka, nakon supkutane primene guselkumaba u dozi od 100 mg nulte i 4. nedelje a zatim na svakih 8 nedelja, stabilne koncentracije guselkumaba u serumu (u stanju dinamičke ravnoteže) postižu se posle 20 nedelja. Srednje vrednosti ($\pm$ SD) najmanjih koncentracija guselkumaba serumu u stanju dinamičke ravnoteže u dva ispitivanja faze III kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka bile su $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ i $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$. Farmakokinetika guselkumaba kod

pacijenata sa psorijatičnim artritismom bila je slična kao kod pacijenata sa psorijazom. Nakon supkutane primene guselkumaba u dozi od 100 mg nulte i 4. nedelje i potom svakih 8 nedelja, srednja minimalna (pred narednu dozu) koncentracija guselkumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je takođe približno 1,2 µg/ml. Nakon supkutane primene guselkumaba u dozi od 100 mg svake 4 nedelje, srednja vrednost najnižih koncentracija guselkumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 3,8 µg/ml.

Farmakokinetika guselkumaba bila je slična kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću. Nakon preporučenog režima doziranja sa intravenskom indukcijom dozom guselkumaba u dozi od 200 mg nulte, 4. i 8. nedelje, srednja vrednost maksimalnih koncentracija guselkumaba u serumu u 8. nedelji bile su 68,27 µg/ml kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i 70,5 µg/ml kod pacijenata sa Kronovom bolešću.

Nakon preporučene indukcije supkutanom primenom guselkumaba u dozi od 400 mg nulte, 4. i 8. nedelje, procenjeno je da je srednja maksimalna koncentracija guselkumaba u serumu 27,7 mikrograma/mL kod pacijenata sa Kronovom bolešću. Ukupna sistemska izloženost (AUC) nakon preporučene indukcione doze bila je slična nakon supkutane i intravenske primene.

Nakon supkutane primene doza održavanja guselkumaba u dozi od 100 mg svakih 8 nedelja ili guselkumaba u dozi od 200 mg svake 4 nedelje kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, srednja vrednost minimalnih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,4 µg/ml odnosno 10,7 µg/ml.

Nakon supkutane primene doza za održavanje guselkumabom u dozi od 100 mg svakih 8 nedelja ili guselkumab u dozi od 200 mg svake 4 nedelje kod pacijenata sa Kronovom bolešću, srednja vrednost najmanjih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 1,2 µg/ml odnosno 10,1 µg/ml.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije tokom terminalne faze (V_z) nakon 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 guselkumab kataboličkim putevima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Srednja vrednost sistemskog klirensa (CL) nakon 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 i približno 17 dana kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću.

Analize populacione farmakokinetike ukazale su na to da istovremena primena NSAIL, AZA, 6-MP, oralnih kortikosteroida i csDMARD kao što je metotreksat ne utiče na klirens guselkumaba.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost guselkumabu (vrednost C_{max} i AUC) nakon jednokratne supkutane injekcije u rasponu doza od 10 mg do 300 mg kod zdravih ispitanika ili pacijenata sa psorijazom tipa plaka povećavala se približno proporcionalno dozi. Koncentracije guselkumaba u serumu bile su približno

proporcionalne dozi po intravenskoj primeni kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetika guselkumaba kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena.

Pacijenti starijeg životnog doba

Nisu sprovedena specifična klinička ispitivanja kod starijih pacijenata. Od 1384 pacijenata sa psorijazom tipa plaka koji su bili izloženi guselkumabu u kliničkim studijama faze III i uključenih 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 izloženih guselkumabu u kliničkim ispitivanjima faze III ukupno 38 pacijenata je imalo 65 i više godina, ali nijedan nije imao 75 godina ili više. Od 859 pacijenata sa ulceroznim kolitisom, izloženih guselkumabu u kliničkim ispitivanjima faze II i III koji su uključeni u analizu populacione farmakokinetike, ukupno 52 pacijenta bili su stari 65 ili više godina, a 9 pacijenta bili su starosti od 75 ili više godina. Od 1009 pacijenata sa Kronovom bolešću izloženih guselkumabu u kliničkim ispitivanjima faze III uključenih u analizu populacione farmakokinetike, ukupno je 39 pacijenata imalo 65 ili više godina, a 5 pacijenata je bilo starosti od 75 ili više godina.

Populacione farmakokinetičke analize sprovedene kod pacijenata sa psorijazom tipa plaka, psorijatičnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću, 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 manja i od neznatne važnosti. Slično tome, IgG monoklonska protivzapaljenjska antitela uglavnom se eliminišu intraćelijskim katabolizmom pa se ne očekuje da će oštećenje funkcije jetre uticati na klirens guselkumaba. Na osnovu analize populacione farmakokinetike, klirens kreatinina ili oštećenje funkcije jetre nisu imali značajan uticaj na klirens guselkumaba.

Telesna masa

Klirens i volumen distribucije guselkumaba povećavaju se sa porastom telesne mase. Međutim, zabeleženi podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu telesne mase.

5.3. Neklinički podaci o bezbednosti primene

Preklinički 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 (vrednosti AUC) koje su bile najmanje 23 puta veće od maksimalne kliničke izloženosti nakon intravenske primene doze od 200 mg. Osim toga, tokom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza ili ciljanog farmakološkog ispitivanja bezbednosti za kardiovaskularni sistem sprovedenog na makaki majmunima, nisu primećeni štetni imunotoksični ni kardiovaskularni efekti.

Nisu zabeležene predneoplastične promene u histopatološkim ispitivanjima životinja lečenih do 24 nedelje, kao ni posle 12-nedeljnog perioda oporavka tokom koga su koncentracije aktivne supstance u serumu bile u merljivom rasponu.

Nisu sprovedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti guselkumaba.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so, dihidrat (E385)

Histidin

Histidin monohidrohlorid, monohidrat

Metionin

Polisorbat 80 (E433)

Saharoza

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati s drugim lekovima izuzev onih pomenutih u odeljku 6.6. Lek Tremfya se sme razblaživati samo sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9%). Lek Tremfya se ne sme primenjivati istovremeno u istoj venskoj liniji sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Razblaženi rastvor za infuziju.

Razblaženi rastvor za infuziju se može čuvati na sobnoj temperature do 25° C tokom najviše 10 sati. Vreme čuvanja na sobnoj temperature počinje nakon pripreme razblaženog rastvora. Infuziju treba završiti unutar 10 sati nakon razblaženja u kesi za infuziju.

Ne zamrzavati.

Odložiti svu neiskorišćenu količinu razblaženog rastvora.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorena bočica

Čuvati u frižideru (2° C - 8° C). Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

200 mg koncentrata za rastvor za infuziju u staklenoj bočici, stakla tipa I zatvorenoj čepom od butilne gume, aluminijumskim zaštitnim prstenom i polipropilenskim *flip-off* zatvaračem koji se skida.

Lek Tremfya je dostupna u pojedinačnim pakovanjima od 1 bočice.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Tremfya rastvor za intravensku infuziju mora da razblaži, pripremi i primeni zdravstveni radnik korišćenjem aseptične tehnike. Lek Tremfya ne sadrži konzervanse. Jedna bočica namenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

Pre pripreme potrebno je vizuelno pregledati lek Tremfya, kako bi se proverilo moguće eventualno prisustvo čestica i promena boje. Lek Tremfya je bistar, bezbojan do bleđožut rastvor koji može da sadrži male providne čestice. Rastvor se ne sme primeniti ukoliko sadrži velike čestice, promenu boje i ukoliko je zamućen.

Uputstva za razblaživanje i primenu

Lek Tremfya treba dodati u kesu za intravensku infuziju od 250 ml 0,9% natrijum hlorida za injekcije na sledeći način:

1. Izvucite i bacite 20 ml 0,9% natrijum hlorida za injekcije iz kese za infuziju od 250 ml što odgovara volumenu leka Tremfya koji treba dodati.
2. Izvucite 20 ml leka Tremfya iz bočice i dodajte u kesu za intravensku infuziju od 250 ml 0,9% natrijum hlorida za injekcije da biste dobili konačnu koncentraciju od 0,8 mg/ml. Nežno promešajte dobijeni rastvor. Bacite bočicu sa preostalom količinom rastvora, ako ga ima.
3. Pažljivo pregledajte razblaženi rastvor da uočite eventualno prisustvo čestica i prebojenost rastvora pre primene infuzije. Razblaženi rastvor primenite u infuziji tokom perioda od najmanje jedan sat.
4. Koristite isključivo komplete za infuziju sa ugrađenim (in line) sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezivanja za proteine (veličina pore 0,2 mikrometra).
5. Lek Tremfya se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima kroz istu intravensku liniju.
6. Odložite svu neiskorišćenu količinu leka u skladu sa lokalnim nacionalnim zahtevima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD

Omladinskih brigada 88B

11070 Beograd (Novi Beograd)

Republika Srbija

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

RS-H-000430-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE/DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA LEK

Datum prve dozvole za lek: 17.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar 2025.

Detaljne informacije o ovom leku su dostupne na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije <https://www.alims.gov.rs>.

ANEKS II

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) AKTIVNE(IH) SUPSTANCE(I) I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LEKA U PROMET**
- B. USLOVI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA SNABDEVANJE I PRIMENU**
- C. OSTALI USLOVI I ZAHTEVI DOZVOLE ZA LEK**
- D. USLOVI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA BEZBEDNU I EFIKASNU PRIMENU LEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKI AKTIVNE SUPSTANCE I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE

Naziv i adresa proizvođača biološki aktivne supstance

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije leka u promet

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

B. USLOVI ILI OGRANIČENJA KOJA SE ODNOSE NA PUŠTANJE SERIJE

Lek se izdaje uz ograničeni lekarski recept (videti: Aneks I: Sažetak karakteristika leka, odeljak 4.2).

C. OSTALI USLOVI ILI ZAHTEVI PO DOZVOLI ZA PUŠTANJE U PROMET

- **Periodični izveštaji o bezbednosti leka (engl. Periodic safety update reports, PSURs)**

Nosilac dozvole za lek dužan je da postupa u odnosu na podnošenje PSUR dokumenata za ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije u skladu sa zahtevima za podnošenje PSUR dokumenata primenjivim za ovaj lek koji su definisani EURD (engl. *Union reference date*) listom i svim njenim sledećim ažuriranim verzijama.

PSUR dokument treba dostaviti i na zahtev Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije.

D. USLOVI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA BEZBEDNU I EFIKASNU PRIMENU LEKA

- **Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk management plan*, RMP)**

Nosilac dozvole za lek dužan je da sprovodi zahtevane aktivnosti i intervencije farmakovigilance, detaljno navedene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) prikazanom u Modulu 1.8.2 dokumentacije dozvole za lek i svim sledećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtev Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije;
- prilikom svake izmene sistema upravljanja rizikom, a naročito kada je ta izmena rezultat primljenih novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmenama odnosa korist/rizik, odnosno kada je izmena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilance ili minimizacije rizika).

ANEKS III
OBELEŽAVANJE I UPUTSTVO ZA LEK

A. OBELEŽAVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SPOLJAŠNJEM PAKOVANJU
KARTONSKA KUTIJA**

1. NAZIV LEKA

Tremfya 200 mg koncentrat za rastvor za infuziju
guselkumab

2. NAVOĐENJE AKTIVNE(IH) SUPSTANCE(I)

Jedna bočica sadrži 200 mg guselkumaba u 20 ml.

3. SPISAK POMOĆNIH SUPSTANCI

Pomoćne supstance: Etildiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so, dihidrat (E385), histidin, histidin monohidrohlorid monohidrat, metionin, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ PAKOVANJA

Koncentrat za rastvor za infuziju
200 mg/20 ml
1 bočica

5. NAČIN(I) I PUT(EVI) PRIMENE

Intravenska upotreba nakon razblaživanja
Pre upotrebe pročitati Uputstvo za lek.
Ne mućkati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE DA SE LEK MORA ČUVATI VAN VIDOKRUGA I
DOMAŠAJA DECE**

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE

Važi do:

9. POSEBNI USLOVI ČUVANJA

Čuvati u frižideru.

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

**10. POSEBNE MERE OPREZA ZA ODLAGANJE NEISKORIŠĆENOG LEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTIČU OD TOG LEKA, AKO JE PRIMENLJIVO****11. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA LEK**

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD
Omladinskih Brigada 88B
11070 Beograd (Novi Beograd)
Republika Srbija

12. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA LEK

RS-H-000430-001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. REŽIM IZDAVANJA LEKA

Na recept.

15. UPUTSTVA ZA UPOTREBU**16. PODACI NAPISANI BRAJEVIM PISMOM**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brajevog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC
SN
NN

ATC L04AC16

EAN 8606028040732

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE DA SADRŽI MALO UNUTRAŠNJE PAKOVANJE
NALEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LEKA I NAČIN PRIMENE

Tremfya 200 mg sterilni koncentrat
guselkumab

2. NAČIN PRIMENE

Intravenska upotreba nakon razblaživanja.
Ne mućkati.

3. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE

Važi do:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO JEDINICI MASE, ZAPREMINE ILI PO JEDINICI DOZIRANJA

200 mg/20 ml

6. OSTALO

B. UPUTSTVO ZA LEK

Uputstvo za lek: Informacije za pacijenta

Tremfya 200 mg koncentrat za rastvor za infuziju guselkumab

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Sačuvajte ovo uputstvo. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je Vama. Nemojte ga davati drugima. Može da im naškodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koja neželjena reakcija, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

Šta se nalazi u ovom uputstvu:

1. Šta je lek Tremfya i za šta se koristi
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Tremfya
3. Kako se primenjuje lek Tremfya
4. Moguće neželjene reakcije
5. Kako čuvati lek Tremfya
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

1. Šta je lek Tremfya i za šta se koristi

Lek Tremfya sadrži aktivnu supstancu guselkumab, koji je vrsta proteina koji se zove monoklonsko antitelo.

Lek deluje tako što blokira aktivnost proteina pod nazivom IL-23, čiji su nivoi povećani kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću.

Ulcerozni kolitis

Lek Tremfya se koristi za lečenje odraslih osoba sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, zapaljenjskom bolešću creva. Ukoliko imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobijati druge lekove. Ukoliko na te lekove ne odgovorite dovoljno dobro ili u slučaju da te lekove ne možete da podnesete, možete dobiti lek Tremfya.

Primena leka Tremfya kod ulceroznog kolitisa može da Vam pomoći tako što će smanjiti znake i simptome bolesti uključujući krvave stolice, hitnu potrebu za pražnjenje creva, kao i broj odlazaka u toalet, bol u stomaku i zapaljenje sluzokože creva. Ova dejstva mogu da poboljšaju sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti zamor.

Kronova bolest

Lek Tremfya se koristi za lečenje odraslih pacijenata sa umerenom do teškom Kronovom bolešću, zapaljenjskom bolešću creva. Ukoliko imate Kronovu bolest, prvo ćete dobijati druge lekove. Ukoliko na te lekove ne odgovorite dovoljno dobro, ili u slučaju da te lekove ne možete da podnesete, možete dobiti lek Tremfya.

Upotreba leka Tremfya kod Kronove bolesti može Vam pomoći tako što će ublažiti znake i simptome ove bolesti, kao što su dijareja, bol u stomaku i zapaljenje sluzokože creva. Ova dejstva mogu da poboljšaju sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i smanjiti zamor.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Tremfya

Nemojte da primite lek Tremfya:

- ukoliko ste alergični na guselkumab ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6). Ukoliko mislite da ste mogli biti alergični, obratite se svom lekaru za savet pre nego što primenite lek Tremfya
- ukoliko imate aktivnu infekciju, uključujući aktivnu tuberkulozu

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Tremfya:

- ukoliko se lečite od neke infekcije;
- ukoliko imate infekciju koja ne prolazi ili se stalno vraća;
- ukoliko imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu sa nekim ko ima tuberkulozu;
- ukoliko mislite da imate infekciju ili imate neki od simptoma infekcije (videti u tekstu u nastavku „Pripazite na infekcije i alergijske reakcije“);
- ukoliko ste nedavno primili vakcinu ili ukoliko treba da primite neku vakcinu tokom terapije lekom Tremfya.

Ukoliko niste sigurni da se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas, porazgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre nego što primite lek Tremfya.

U skladu sa uputstvima Vašeg lekara, možda će biti potrebno da Vam se urade laboratorijske analize krvi kako bi se utvrdilo da li imate povećane vrednosti enzima jetre pre nego što počnete da primite lek Tremfya, a zatim dok ga budete primenjivali. Povećane vrednosti enzima jetre mogu da se jave češće kod pacijenta koji primaju lek Tremfya na svake 4 nedelje nego kod pacijenata koji primaju lek Tremfya na svakih 8 nedelja (videti odeljak 3 „Kako se primenjuje lek Tremfya“).

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

Lek Tremfya potencijalno može da izazove ozbiljne neželjene reakcije, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate biti obazrivi kod pojave ovih znakova i stanja tokom primene terapije lekom Tremfya.

Znaci infekcije mogu da uključuju povišenu telesnu temperaturu ili simptome slične gripu; bolove u mišićima, kašalj, nedostatak vazduha; osećaj peckanja pri mokrenju ili mokrenje učestalije nego inače; krv u ispljuvku (mukusu); gubitak telesne mase; proliv ili bolove u želucu; toplu, crvenu ili bolnu kožu ili pojavu rana na telu.

Sa primenom leka Tremfya zabeležene su i ozbiljne alergijske reakcije. Simptomi mogu uključivati otok lica, usana, usta, jezika ili grla, otežano gutanje ili disanje, omaglice ili vrtoglavice, ili koprivnjaču, (videti u odeljku 4 „Ozbiljne neželjene reakcije“).

Ukoliko primetite bilo kakve znake koji ukazuju na ozbiljnu neželjenu alergijsku reakciju ili infekciju, prestanite sa primenom leka Tremfya i **odmah** se obratite svom lekaru ili potražite hitnu medicinsku pomoć.

Deca i adolescenti

Primena leka Tremfya se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina jer lek nije ispitivan u toj uzrasnoj grupi.

Drugi lekovi i lek Tremfya

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ukoliko:

- uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove;
- ste skorije primili ili trebate da primite vakcinu. Neki tipovi (žive vakcine) se ne smeju primati dok ste na terapiji lekom Tremfya.

Trudnoća, dojenje i plodnost

- Preporučuje se izbegavanje primene leka Tremfya u trudnoći, jer dejstva leka Tremfya kod trudnica nisu poznata. Ukoliko ste žena u reproduktivnom periodu, savetuje Vam se da izbegavate trudnoću dok primete lek Tremfya, i morate koristiti odgovarajuću kontracepciju barem još 12 nedelja nakon poslednje primljene doze leka Tremfya. Ukoliko ste trudni, mislite da bi ste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom lekaru.
- Ukoliko dojite ili planirate dojenje, obratite se svom lekaru. Vi i Vaš lekar treba da odlučite da li ćete da dojite ili da primete lek Tremfya.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nije verovatno da će lek Tremfya uticati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Tremfya sadrži polisorbata 80

Ovaj lek sadrži 10 mg polisorbata 80 u svakoj bočici što odgovara količini od 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu da izazovu alergijske reakcije. Obavestite svog lekara ukoliko imate bilo koju alergiju za koju znate.

Tremfya sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

Međutim, pre nego što primite lek Tremfya, on se meša sa rastvorom koji sadrži natrijum. Razgovarajte sa Vašim lekarom ako ste na dijeti sa niskim sadržajem natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Tremfya

Uvek primenite ovaj lek tačno onako kako Vam je objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Proverite sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom.

Lek Tremfya je namenjen za primenu prema uputstvima i pod nadzorom lekara sa iskustvom u postavljanju dijagnoze i lečenju ulceroznog kolitisa.

Koliko se leka Tremfya primenjuje i koliko dugo

Vaš lekar će da odluči koliko dugo je potrebno da primete lek Tremfya.

Ulcerozni kolitis

Terapija počinje (indukciono lečenje):

- Prva doza leka Tremfya je 200 mg, primeniće Vam je Vaš lekar ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Posle prve doze primićete drugu dozu 4 nedelje nakon primljene prve doze a zatim treću dozu nakon naredne 4 nedelje.

Terapija održavanja:

Doza održavanja leka Tremfya biće Vam primenjena injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) i to dozom od 100 mg ili 200 mg. Odluku o tome koju dozu održavanja ćete primiti doneće Vaš lekar:

- Dozu od 100 mg primićete 8 nedelje posle treće početne doze i zatim nadalje na svakih 8 nedelja,
- Dozu od 200 mg primićete 4 nedelje posle treće početne doze i zatim nadalje na svake 4 nedelje.

Kronova bolest

Terapija počinje (indukciono lečenje):

Terapija može da počne bilo intravenskom infuzijom ili supkutanom primenom:

- Intravenska infuzija: Prva doza leka Tremfya je 200 mg, a primeniće Vam je lekar ili medicinska sestra intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu na ruci). Posle prve doze primiće drugu dozu 4 nedelje nakon primljene prve doze a zatim treću dozu nakon naredne 4 nedelje.
- Supkutana primena: Prva doza leka Tremfya je 400 mg i primeniće Vam lekar ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutana primena) na različitim delovima tela. Posle prve doze, primiće drugu dozu 4 nedelje nakon primljene prve doze, a zatim treću dozu nakon naredne 4 nedelje.

Terapija održavanja:

Doza održavanja leka Tremfya biće Vam primenjena injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) i to dozom od 100 mg ili 200 mg. Odluku o tome koju dozu održavanja ćete primiti doneće Vaš lekar:

- Dozu od 100 mg primiće 8 nedelje posle treće početne doze i zatim nadalje na svakih 8 nedelja,
- Dozu od 200 mg primiće 4 nedelje posle treće početne doze i zatim nadalje na svake 4 nedelje.

Ukoliko ste primili više leka Tremfya nego što treba

Ukoliko ste primili više leka Tremfya nego što je trebalo ili ako ste dozu primili pre nego što je propisano, obavestite o tome svog lekara.

Ukoliko ste zaboravili da primite lek Tremfya

Ukoliko ste zaboravili da primite dozu leka Tremfya, obratite se Vašem lekaru.

Ukoliko prestanete da primite lek Tremfya

Ne smete da prestanete da primenjujete lek Tremfya, pre nego što o tome obavestite svog lekara. Ukoliko prekinete terapiju, simptomi mogu da se vrate.

Ukoliko imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguće neželjene reakcije

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjene reakcije, iako one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne neželjene reakcije

Odmah se obratite svom lekaru ili potražite hitnu medicinsku pomoć, ukoliko se pojave bilo koji od sledeće navedenih simptoma:

Moguće ozbiljne alergijske reakcije (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 osoba) - znaci ili simptomi mogu da uključuje:

- otežano disanje ili gutanje;
- otok lica, usana, jezika ili grla;
- težak svrab kože, praćen crvenim osipom ili plikovima;
- omaglica, nizak krvni pritisak ili vrtoglavica.

Ostale neželjene reakcije

Sledeće neželjene reakcije su blage do umerene težine. Ukoliko bilo koja od njih postane ozbiljna, odmah o tome obavestite svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru.

Veoma često (mogu da se jave kod više od 1 na 10 osoba):

- infekcije disajnih puteva

Često (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 osoba):

- glavobolja;
- bol u zglobovima (artralgija);
- proliv;

- povećane vrednosti enzima jetre u krvi;
- osip na koži.

Povremeno (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 osoba):

- smanjeni broj jedne vrste belih krvnih ćelija koje se zovu neutrofili;
- herpes simpleks infekcije;
- gljivična infekcija kože, npr. između nožnih prstiju (npr. atletsko stopalo);
- stomachna viroza (gastroenteritis);
- koprivnjača;
- crvenilo, iritacija ili bol nas mestu primene injekcije.

Retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 osoba):

- alergijska reakcija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite putem nacionalnog sistema za prijavljivanje neželjenih reakcija, dostupno na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije <https://www.alims.gov.rs>. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka.

5. Kako čuvati lek Tremfya

Lek Tremfya 200 mg koncentrat za rastvor za infuziju primenjuje se u bolnici ili u ambulantu, tako da nije potrebno da pacijenti vode računa o čuvanju i primeni ovog leka.

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti ovaj lek po isteku roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju i nalepnici nalepljenoj na bočici nakon oznake „Važi do:“. Datum isteka rok upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Bočicu sa lekom čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

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

Ne mućkati.

Nemojte koristiti ovaj lek ako primetite da je zamućen, da je promenio boju ili da sadrži velike čestice.

Ovaj lek je namenjen isključivo za jednokratnu upotrebu.

Nikada nemojte nikakve lekove bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Pitajte Vašeg farmaceuta kako baciti lekove koje više ne koristite. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Tremfya

- Aktivna supstanca je guselkumab. Svaka bočica sadrži 200 mg guselkumaba u 20 ml rastvora.

- Pomoćne supstance su: etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so, dihidrat (E385), histidin, histidin monohlorid monohidrat, metionin, polisorbat 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako izgleda lek Tremfya i sadržaj pakovanja

Lek Tremfya je bistar, bezbojni do svetložuti rastvor za infuziju.
Jedno pakovanje sadrži 1 bočicu.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole za lek

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD
Omladinskih brigada 88B
11070 Beograd (Novi Beograd)
Republika Srbija

Proizvođač

JANSSEN BIOLOGICS B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandija

Ovo uputstvo je poslednji put revidirano u decembru 2025.

Tremfya 200 mg koncentrat za rastvor za infuziju guselkumab

Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim radnicima.

Sledljivost

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

Lek Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) bočica za intravensku infuziju

Lek Tremfya rastvor za intravensku infuziju, mora da se razblaži i pripremi a zatim primene od strane zdravstvenog radnika u aseptičnim uslovima. Lek Tremfya ne sadrži konzervans. Jedna bočica namenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

Pre primene leka Tremfya, potrebno je pažljivo pregledajte lek kako bi se proverilo eventualno prisustvo čestica ili promena boje. Lek Tremfya je bistar i bezbojan do bleđožut rastvor koji može da sadrži male providne čestice. Rastvor se ne sme primenjivati ukoliko sadrži velike čestice, ukoliko je promenio boju ili je замуćen.

Uputstva za razblaživanje i primenu

Dodati lek Tremfya u kesu za intravensku infuziju od 250 ml 0,9% natrijum hlorida za injekcije na sledeći način:

1. Izvucite i bacite 20 ml 0,9% natrijum hlorida za injekcije iz kese za infuziju od 250 ml što odgovara volumenu leka Tremfya koji treba dodati.
2. Izvucite 20 ml leka Tremfya iz bočice i dodajte u kesu za intravensku infuziju od 250 ml 0,9% natrijum hlorida za injekcije da biste dobili konačnu koncentraciju leka od 0,8 mg/ml. Nežno

promešajte dobijeni razblaženi rastvor. Odložite bočicu sa preostalom količinom rastvora, ukoliko ga ima.

3. Pre primene infuzije pažljivo pregledajte vizuelno razblaženi rastvor kako biste uočili eventualno prisustvo čestica i promenu boje infuzije. Razblaženi rastvor u infuziji primenite tokom perioda od najmanje jedan sat.
4. Koristite isključivo complete za infuziju sa ugrađenim (in line) sterilnim, nepirogenim filterom male sposobnosti vezivanja za proteine (veličina pore 0,2 mikrometra).
5. Lek Tremfya se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima kroz istu intravensku infuziju.
6. Odložite svu neiskorišćenu količinu leka u skladu sa lokalnim nacionalnim zahtevima.