

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje guselkumabum 100 mg v 1 ml roztoku.

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru.

Jedno předplněné pero obsahuje guselkumabum 100 mg v 1 ml roztoku.

Guselkumab je plně lidská monoklonální protilátka (mAb) proti proteinu interleukin (IL)-23, představovaná imunoglobulinem G1 lamda (IgG1 λ), vytvářena v ovariálních buňkách křečička čínskému pomocí technologie rekombinace DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý, bezbarvý až nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tremfya je indikován k léčbě středně závažné až závažné plakové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Tremfya je určen k použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě plakové psoriázy.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tremfya je 100 mg subkutánní injekcí v nultém a 4. týdnu, následuje udržovací dávka každých 8 týdnů.

U pacientů, kteří po 16 týdnech léčby nevykáží žádnou odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 5.2).

Pro pacienty ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici pouze omezené informace.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek Tremfya nebyl v této skupině pacientů studován. Nelze dát žádná doporučení ohledně dávkování. Další informace o eliminaci guselkumabu viz bod 5.2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tremfya u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání. Pokud je to možné, je nutno jako místa injekce nepoužívat místa na kůži vykazující psoriázu.

Po řádném zaškolení v technice podávání subkutánních injekcí mohou přípravek Tremfya injikovat sami pacienti, pokud lékař rozhodne, že je to vhodné. Lékař však musí nad pacientem zajistit příslušný lékařský dohled. Pacienty je nutno poučit, že si musí injikovat plné množství přípravku Tremfya podle „Návodu k použití“, který je přiložen v krabici.

Ohledně dalších pokynů k přípravě a zvláštních opatření při zacházení s přípravkem viz bod 6.6 a „Návod k použití“.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S ohledem na zlepšení sledovatelnosti biologického léčebného přípravku musí být název a šarže podaného přípravku pečlivě zaznamenány.

Infekce

Přípravek Tremfya může zvyšovat riziko infekce. U pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí se léčba přípravkem Tremfya nesmí zahajovat, dokud infekce nevymizí nebo nebude odpovídajícím způsobem léčena.

Pacienti léčení přípravkem Tremfya musí být poučeni, aby se v případě, že se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce, poradili s lékařem. Pokud se u pacienta klinicky významná nebo závažná infekce vyvine nebo pokud neodpovídá na standardní léčbu, je nutno pacienta pečlivě sledovat a přípravek Tremfya je nutno vysadit, dokud infekce nevymizí.

Vyhodnocení tuberkulózy před léčbou

Před zahájením léčby přípravkem Tremfya je nutno pacienty vyšetřit s ohledem na infekci tuberkulózou. Pacienti léčení přípravkem Tremfya je nutno během léčby a po jejím ukončení sledovat na známky a příznaky aktivní tuberkulózy. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých není možné potvrdit odpovídající průběh léčby, je nutno před zahájením léčby přípravkem Tremfya zvážit protituberkulózní léčbu.

Hypersenzitivita

Po registraci přípravku byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Některé případy se vyskytly několik dní po léčbě guselkumabem, včetně případů s kopřivkou a dušností. Pokud se objeví závažná hypersenzitivní reakce, podávání přípravku Tremfya je nutno ihned vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Imunizace

Před zahájením léčby přípravkem Tremfya je nutno zvážit provedení všech příslušných imunizací podle platných imunizačních pokynů. U pacientů léčených přípravkem Tremfya by se neměly podávat živé vakcíny. Ohledně odpovědi na živé nebo inaktivní vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje.

Před vakcinací živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami, musí být léčba přípravkem pozdržena po dobu alespoň 12 týdnů po poslední dávce a může být znovu zahájena alespoň 2 týdny po vakcinaci. Pro další informace a doporučení ohledně současného podání imunosupresivních přípravků po vakcinaci je nutné nahlédnout do Souhrnu informací o přípravku pro danou vakcínu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce se substráty CYP450

Ve studii fáze 1 u subjektů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou nebyly ovlivněny systémové expozice (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarinu, omeprazolu, dextromethorfanu a kofeinu, což ukazuje, že lékové interakce mezi guselkumabem a substráty CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) jsou nepravděpodobné. Při současném podávání guselkumabu a substrátů CYP450 není úprava dávky potřebná.

Současné podávání imunosupresivní léčba nebo fototerapie

Bezpečnost a účinnost přípravku Tremfya v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických přípravků, nebo s fototerapií nebyla hodnocena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 12 týdnů po jejím skončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání guselkumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé účinky na březost, embryofetální vývoj, vrh ani postnatální vývoj neukazují (viz bod 5.3). Jako opatření předběžné opatrnosti se doporučuje se používání přípravku Tremfya v těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se guselkumab vylučuje do lidského mléka. Jelikož imunoglobuliny se do lidského mléka vylučují, riziko pro kojence vyloučit nelze. Je nutno se rozhodnout, zda během léčby a až 12 týdnů po ní přerušit kojení nebo zda vysadit léčbu přípravkem Tremfya, přičemž se vezme v potaz přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Tremfya pro ženu. Ohledně informací o vylučování guselkumabu do mléka zvířat (makak jávský) viz bod 5.3.

Fertilita

Vliv guselkumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tremfya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla infekce horních cest dýchacích.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Ve studii plakové psoriázy fáze II a ve třech studiích plakové psoriázy fáze III bylo přípravkem Tremfya léčeno celkem 1748 pacientů. Z nich bylo 1393 subjektů s psoriázou vystaveno přípravku Tremfya po dobu nejméně 6 měsíců a 728 subjektů bylo vystaveno po dobu nejméně 1 roku (tj. byli léčeni až do 48. týdne).

Četnost daných nežádoucích účinků byla určena ze souhrnné analýzy 823 pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou, kteří byli léčeni přípravkem Tremfya během období dvou placebem kontrolovaných studií fáze II

Tabulka 1 uvádí seznam nežádoucích účinků z klinických studií u psoriázy i z období po registraci přípravku. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů MedDRA a četností podle následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků^a

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	velmi časté	infekce horních cest dýchacích
	časté	gastroenteritida
	časté	infekce <i>herpes simplex virem</i>
	časté	kožní plísňe
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	časté	bolesti hlavy
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	kopřivka
	méně časté	vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	erytém v místě injekce
	méně časté	bolesti v místě injekce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastroenteritida

Ve dvou klinických studiích fáze III se v období kontroly placebem gastroenteritida vyskytovala častěji ve skupině léčené přípravkem Tremfya (1,1 %) než ve skupině léčené placebem (0,7 %). Nežádoucí účinek gastroenteritida byl nezávažný a do 48. týdne nevedl k vysazení přípravku Tremfya.

Reakce v místě injekce

Ve dvou klinických studiích fáze III bylo do 48. týdne 0,7 % injekcí přípravku Tremfya a 0,3 % injekcí placeba spojeno s reakcí v místě injekce. Nežádoucí účinky erytém v místě injekce a bolesti v místě injekce byly mírné až středně závažné, žádná nebyla závažná a žádná nevedla k vysazení přípravku Tremfya.

Imunogenita

Imunogenita přípravku Tremfya byla hodnocena pomocí citlivého imunologického stanovení tolerujícího samotné léčivo. V souhrnných analýzách studií fáze II a fáze III se za až 52 týdnů léčby protilátky proti léčivu vyvinuly u méně než 6 % subjektů léčených přípravkem Tremfya. Z těchto subjektů, u nichž se protilátky proti léčivu vyvinuly, mělo přibližně 7 % protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující, což se rovná 0,4 % všech subjektů léčených přípravkem Tremfya. Protilátky proti léčivu nebyly spojeny s nižší účinností ani reakcemi v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48*

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly bez dávku omezující toxicity zdravým dobrovolníkům podány jednorázové intravenózní dávky až 987 mg (10 mg/kg) guselkumabu a pacientům s plakovou psoriázou jednorázové subkutánní dávky až 300 mg guselkumabu. Při předávkování pacienta sledujte na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a ihned podejte příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC16.

Mechanismus účinku

Guselkumab je lidská monoklonální protilátka (mAb) IgG1 λ , která se s vysokou specificitou a afinitou selektivně váže na protein interleukin 23 (IL-23). IL-23, což je regulační cytokin, ovlivňuje diferenciaci, expanzi a přežívání podsouborů T buněk (např. buněk Th17 a Tc17) a podsouborů vrozených imunitních buněk, které představují zdroje efektorových cytokinů, včetně IL-17A, IL-17F a IL-22, které řídí zánětlivé choroby. U lidí bylo prokázáno, že selektivní blokáda IL-23 tvorbu těchto cytokinů normalizuje.

Hladiny IL-23 jsou v kůži pacientů s plakovou psoriázou zvýšeny. V modelech *in vitro* bylo prokázáno, že guselkumab inhibuje biologickou aktivitu IL-23 blokováním jeho interakce s receptorem IL-23 na povrchu buňky, čímž narušuje signalizaci, aktivaci a cytokinové kaskády zprostředkované IL-23. Guselkumab při plakové psoriáze vykazuje klinické účinky blokadou cytokinové cesty IL-23.

Farmakodynamické účinky

Ve studii fáze I vedla léčba guselkumabem ke snížené expresi genů cesty IL-23/Th17 a expresních profilů genu souvisejícího s psoriázou, jak je prokázáno analýzami mRNA získané z biopsií kožních lézí u pacientů s plakovou psoriázou ve 12. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami. Ve stejné studii fáze I vedla ve 12. týdnu léčba guselkumabem ke zlepšení histologických měřítek psoriázy, včetně snížení tloušťky epidermis a hustoty T-buněk. Navíc byly ve studiích fáze II a fáze III u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována snížení sérových hladin IL-17A, IL-17F a IL-22. Tyto výsledky jsou konzistentní s klinickým přínosem pozorovaným při léčbě plakové psoriázy guselkumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze III u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu.

VOYAGE 1 a VOYAGE 2

Bezpečnost a účinnost guselkumabu v porovnání s placebem a adalimumabem hodnotily u 1829 dospělých pacientů dvě studie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem (N = 825) dostávali 100 mg v nultém a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů až do 48. týdne (VOYAGE 1) a do 20. týdne (VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené adalimumabem (N = 582) dostávali 80 mg v nultém týdnu a 40 mg v 1. týdnu, následovalo 40 mg každý druhý týden do 48. týdne (VOYAGE 1) a do 23. týdne (VOYAGE 2). V obou studiích pacienti randomizovaní do skupiny léčené placebem (N = 422) dostávali guselkumab v dávce 100 mg v 16. a 20. týdnu a poté každých 8 týdnů. Ve studii VOYAGE 2 pacienti v nultém týdnu randomizovaní do skupiny léčené guselkumabem, kteří ve 28. týdnu byli respondéry podle Psoriasis Area and Severity Index (PASI) na úrovni 90, byli znovu randomizováni buď do skupiny pokračující v léčbě

guselkumabem každých 8 týdnů (udržovací léčba) nebo do skupiny léčené placebem (vysazení léčby). Nerespondéři PASI 90 ze skupiny léčené adalimumabem začali guselkumab dostávat ve 28. a ve 32. týdnu a pak každých 8 týdnů. Všichni pacienti byli sledováni po dobu až 48 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva.

Výchozí charakteristiky nemoci byly u hodnocených populací studií VOYAGE 1 a 2 konzistentní, s mediánem BSA 22 % a 24 %, s mediánem výchozího skóre PASI 19 v obou studiích, s mediánem výchozího skóre DLQI 14 a 14,5, s výchozím skóre IGA jako závažná choroba u 25 % a 23 % pacientů a s anamnézou psoriatické artritidy u 19 % a 18 % pacientů, v uvedeném pořadí.

Ze všech pacientů zařazených do studií VOYAGE 1 a 2, 32 % a 29 % nebylo dosud léčeno ani konvenční, ani biologickou léčbou, 54 % a 57 % bylo léčeno fototerapií a 62 % a 64 % bylo léčeno konvenční systémovou léčbou, v uvedeném pořadí. V obou studiích 21 % dostávalo předtím biologickou léčbu, včetně 11 %, kteří dostávali nejméně jednu látku proti faktoru nekrózy tumoru alfa (TNF α), a přibližně 10 %, kteří dostávali látku proti IL-12/IL-23.

Účinnost guselkumabu byla hodnocena s ohledem na celkové postižení kůže, regionální postižení (kštice, ruce a nohy a nehty) a kvalitu života a výsledky hlášené pacientem. Koprímárními kritérii hodnocení ve studiích VOYAGE 1 a 2 byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu v porovnání s placebem dosáhli skóre IGA vyléčeno nebo minimální (IGA 0/1) a odpovědi PASI 90 (viz Tabulka 2).

Celkové postižení kůže

Léčba guselkumabem vedla v porovnání s placebem v 16. týdnu a v porovnání s adalimumabem ve 24. a 48. týdnu k významným zlepšením měřítek aktivity nemoci. Hlavní výsledky účinnosti primárních a hlavních sekundárních kritérií hodnocení použitých ve studii jsou uvedeny v Tabulce 2 dále.

Tabulka 1: Souhrn klinických odpovědí ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba.

^b p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a adalimumabu ohledně hlavních sekundárních kritérií hodnocení.

^c p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně koprímárních kritérií hodnocení.

^d srovnání guselkumabu a adalimumabu nebylo provedeno.

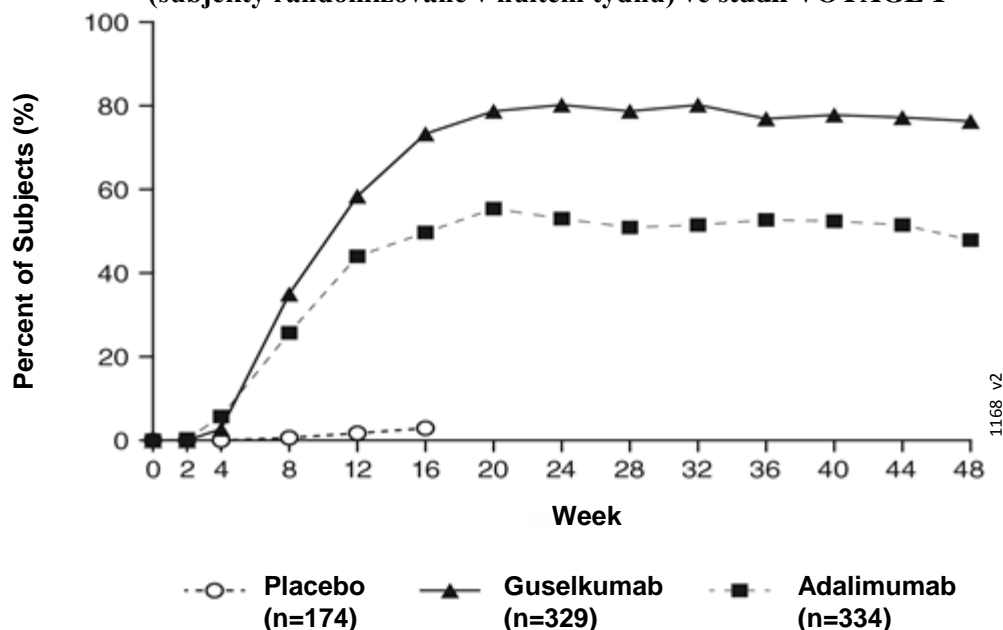
^e p < 0,001 pro srovnání guselkumabu a adalimumabu.

Odpověď v čase

Guselkumab prokázal rychlý nástup účinku s významně vyšším procentem zlepšení PASI v porovnání s placebem již ve 2. týdnu (p < 0,001). Procento subjektů, které dosáhly odpovědi PASI 90, bylo od 8.

týdne číselně vyšší u guselkumabu než u adalimumabu, přičemž rozdíl dosáhl maxima kolem 20. týdne (VOYAGE 1 a 2) a do 48. týdne se udržel (VOYAGE 1).

Obrázek 1: procento subjektů, které do 48. týdne dosáhly odpovědi PASI 90 podle návštěv (subjekty randomizované v nultém týdnu) ve studii VOYAGE 1



Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost, umístění plaku, výchozí závažnost PASI, současnou psoriatickou artritidu a předchozí biologickou léčbu. Guselkumab byl účinný u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni konvenční systémovou léčbou, biologickou léčbou a u pacientů, kteří byli léčeni biologickou léčbou.

Ve studii VOYAGE 2 vylo 88,6 % pacientů léčených udržovací léčbou guselkumabem ve 48. týdnu respondéry dle PASI 90, v porovnání s 36,8 % pacientů, u kterých byla léčba ve 28. týdnu vysazena ($p < 0,001$). Ztráta odpovědi PASI na úrovni 90 byla zaznamenána již 4 týdny po vysazení léčby guselkumabem s mediánem doby do ztráty odpovědi PASI na úrovni 90 přibližně 15 týdnů.

Ve studii VOYAGE 2 ze 112 subjektů léčených adalimumabem, které ve 28. týdnu nedosáhly odpovědi PASI 90, dosáhlo 66 % odpovědi PASI 90 po 20 týdnech léčby guselkumabem. Žádná nová bezpečnostní zjištění nebyla u pacientů, kteří přešli z adalimumabu na guselkumab, nalezena.

Lokální onemocnění

Ve studiích VOYAGE 1 a 2 byla v 16. týdnu u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s pacienty léčenými placebem pozorována významná zlepšení psoriázy ve křtici, na ruce a nohou a na nehtech (měřeno pomocí Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], v uvedeném pořadí) ($p < 0,001$, Tabulka 3). U guselkumabu bylo prokázáno, že je ve 24. týdnu (VOYAGE 1 a 2) a ve 48. týdnu (VOYAGE 1) lepší než adalimumab u psoriázy křtice a rukou a nohou ($p \leq 0,001$, s výjimkou psoriázy rukou a nohou ve 24. týdnu [VOYAGE 2] a ve 48. týdnu [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabulka 3: Souhrn lokálních odpovědí nemoci ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

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

^a Zahrnuje pouze subjekty s výchozími hodnotami skóre ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 nebo s výchozí hodnotou skóre NAPSI > 0 .

^b Zahrnuje pouze subjekty, které dosáhly zlepšení výchozích hodnot ≥ 2 stupně ss-IGA a/nebo hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně hlavního sekundárního kritéria hodnocení.

^d srovnání guselkumabu a adalimumabu nebyla provedena.

^e $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba.

Kvalita života související se zdravím / Výsledky hlášené pacienty

Ve studiích VOYAGE 1 a 2 byla v 16. týdnu u pacientů léčených guselkumabem v porovnání s placebem pozorována významně větší zlepšení kvality života související se zdravím měřené pomocí Dermatology Life Quality Index (DLQI) a zlepšení pacientem hlášených příznaků psoriázy (svědění, bolesti, pálení, píchání a tuhost kůže) a známek psoriázy (suchá, popraskaná, šupinatějící, opadávající nebo olupující se, zarudlá nebo krvácející kůže) měřeno pomocí Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) (Tabulka 4). Znamky zlepšení pacientem hlášených výsledků se udržely do 24. (VOYAGE 1 a 2) a 48. týdne (VOYAGE 1).

Tabulka 4: Souhrn pacientem hlášených výsledků ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI , subjekty s výchozím skóre	170	322	328	248	495	247
Změna výchozích hodnot, střední hodnota (standardní odchylka)						
16. týden	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD skóre příznaků , subjekty s výchozím skóre > 0	129	248	273	198	410	200
Skóre příznaků = 0, n (%)						
16. týden	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD skóre známek , subjekty s výchozím skóre > 0	129	248	274	198	411	201
Skóre známek = 0, n (%)						
16. týden	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba.

^b srovnání guselkumabu a adalimumabu nebyla provedena.

^c $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a placeba ohledně hlavních sekundárních kritérií hodnocení.

^d $p < 0,001$ pro srovnání guselkumabu a adalimumabu.

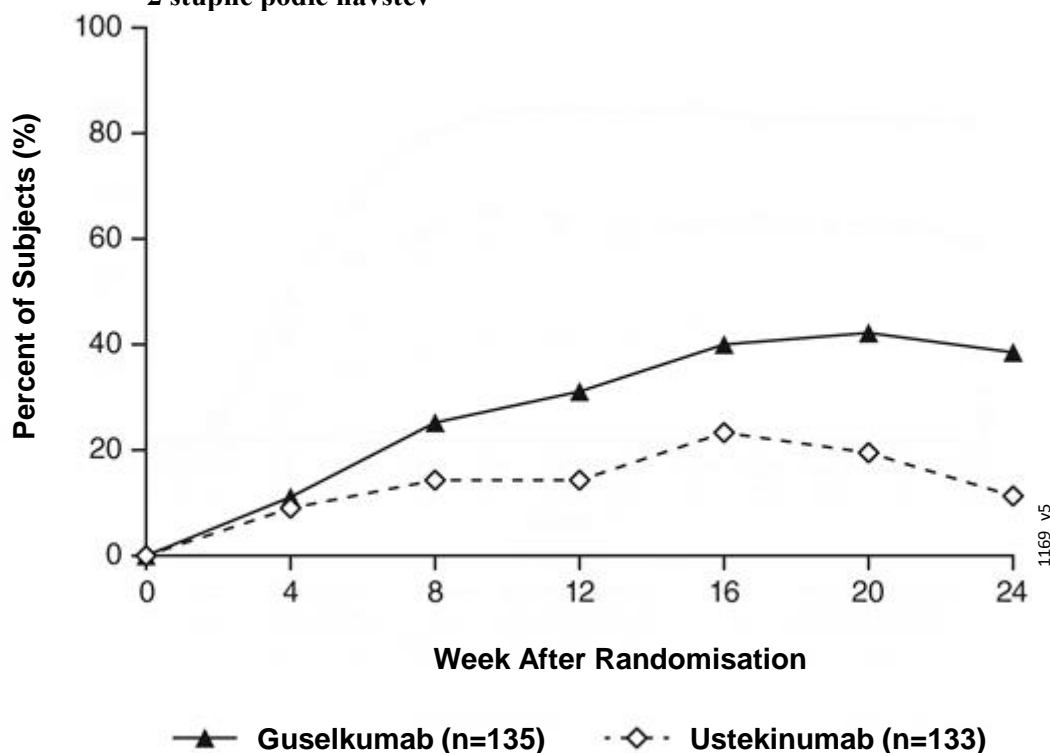
Ve studii VOYAGE 2 došlo v 16. týdnu v porovnání s placebem u pacientů léčených guselkumabem k významně většímu zlepšení výchozích hodnot kvality života související se zdravím, úzkosti a depresí a měřítek pracovního omezení, měřeno pomocí 36 položkového zkráceného zdravotního dotazníku (Short Form - SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), respektive pomocí Work Limitations Questionnaire (WLQ). Zlepšení SF-36, HADS a WLQ se do 48. týdne u subjektů randomizovaných ve 28. týdnu do skupiny s udržovací léčbou udržela.

NAVIGATE

Studie NAVIGATE hodnotila účinnost guselkumabu u pacientů, kteří měli v 16. týdnu nedostatečnou odpověď (tj. u pacientů, kteří nedosáhli odpovědi „vyléčeno“ nebo „minimální“ definované jako IGA ≥ 2) na ustekinumab. Všichni pacienti (N = 871) dostali v nultém a 4. týdnu v otevřeném uspořádání ustekinumab (45 mg \leq 100 kg a 90 mg $>$ 100 kg). V 16. týdnu bylo 268 pacientů se skóre IGA ≥ 2 randomizováno buď do skupiny nadále léčené ustekinumabem (N = 133) každých 12 týdnů nebo do skupiny, u které byla zahájena léčba guselkumabem (N = 135) v 16. týdnu, 20. týdnu a poté každých 8 týdnů. Výchozí charakteristiky byly u randomizovaných subjektů podobné výchozím charakteristikám pozorovaným ve studiích VOYAGE 1 a 2.

Po randomizaci byl primárním kritériem hodnocení počet návštěv po randomizaci mezi 12. a 24. týdnem, při kterých pacienti dosáhli skóre IGA 0/1 a došlo u nich ke zlepšení ≥ 2 stupně. Pacienti byli vyšetřováni ve čtyřtýdenních intervalech při celkem 4 návštěvách. Z pacientů, kteří v době randomizace nedostatečně odpovídali na ustekinumab, bylo významně větší zlepšení účinnosti pozorováno u pacientů, kteří přešli na léčbu guselkumabem v porovnání s pacienty, kteří pokračovali v léčbě ustekinumabem. V období mezi 12. a 14. týdnem po randomizaci bylo u pacientů léčených guselkumabem dosaženo skóre IGA 0/1 se zlepšením ≥ 2 stupně dvakrát častěji, než u pacientů léčených ustekinumabem (střední hodnota 1,5 vs 0,7 návštěvy, v uvedeném pořadí, $p < 0,001$). Navíc 12 týdnů po randomizaci větší podíl pacientů léčených guselkumabem v porovnání s pacienty léčenými ustekinumabem dosáhl skóre IGA 0/1 a zlepšení ≥ 2 stupně (31,1 % vs. 14,3 %, v uvedeném pořadí; $p = 0,001$) a odpovědi PASI 90 (48 % vs 23 %, v uvedeném pořadí, $p < 0,001$). Rozdíly v míře odpovědi mezi pacienty léčenými guselkumabem a ustekinumabem byly zaznamenány již 4 týdny po randomizaci (11,1 % a 9,0 %, v uvedeném pořadí) a maxima dosáhly 24 týdny po randomizaci (viz Obrázek 2). U pacientů, kteří přešli z ustekinumabu na guselkumab nebyla učiněna žádná nová bezpečnostní zjištění.

Obrázek 2: Procento subjektů, které po randomizaci ve studii NAVIGATE od nultého do 24. týdne dosáhly skóre IGA vyléčeno (0) nebo minimální (1) a zlepšení IGA o nejméně 2 stupně podle návštěv



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tremfya při plakové psoriáze u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jedné 100 mg subkutánní injekci zdravým dobrovolníkům dosáhl guselkumab střední hodnoty (\pm SD) maximálních sérových koncentrací (C_{\max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml za přibližně 5,5 dne po podání dávky.

Rovnovážné sérové koncentrace guselkumabu byly dosaženy 20 týdnů po subkutánních podáních 100 mg guselkumabu v nultém a 4. týdnu a poté každých 8 týdnů. Střední hodnota (\pm SD) minimálních sérových koncentrací guselkumabu ve dvou studiích fáze III byla $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml a $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml.

Absolutní biologická dostupnost guselkumabu po jedné 100 mg subkutánní injekci se u zdravých subjektů odhaduje na 49 %.

Distribuce

Střední hodnota distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od přibližně 7 do 10 litrů.

Biotransformace

Přesná cesta, kterou se guselkumab metabolizuje, není popsána. Předpokládá se, že guselkumab se jako lidská monoklonální protilátka typu IgG degraduje na malé peptidy a aminokyseliny stejnými katabolickými cestami, jako endogenní IgG.

Eliminace

Střední hodnota systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům se v rámci všech studií pohybovala od 0,288 do 0,479 l/den. Středí hodnota poločasu ($T_{1/2}$) guselkumabu byla v rámci všech studií u zdravých subjektů přibližně 17 dní a přibližně 15 až 18 dní u pacientů s plakovou psoriázou.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice guselkumabu (C_{\max} a AUC) se u zdravých subjektů nebo pacientů s plakovou psoriázou po jednorázové subkutánní injekci v dávkách od 10 mg do 300 mg zvyšovala způsobem závislým na dávce.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly žádné specifické studie provedeny. Z 1384 pacientů s plakovou psoriázou vystavených guselkumabu a zařazených do populační farmakokinetické analýzy bylo 70 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 4 pacientů, kteří byli ve věku 75 let nebo starší. Populační farmakokinetické analýzy žádné zjevné změny odhadu CL/F u pacientů ≥ 65 let věku v porovnání s pacienty < 65 let věku neukázaly, což naznačuje, že u starších pacientů není úprava dávky potřebná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Specifická studie s cílem stanovit vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku guselkumabu provedena nebyla. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního guselkumabu, což je monoklonální protilátka typu IgG, je nízká a že nemá větší význam; podobně se u poruchy funkce jater nepředpokládá, že by měla na clearance guselkumabu vliv, protože monoklonální protilátky typu IgG se eliminují hlavně intracelulární katabolizací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity při opakovaném podání, toxicity na reprodukci a na pre- a postnatální vývoj žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

Ve studiích toxicity opakovaného podání u makaků jávských byl guselkumab podáván intravenózně a subkutánně dobře snášen. Opicím podávaná subkutánní dávka 50 mg/kg jednou týdně vedla k hodnotám expozice (AUC) a C_{max} , které byly nejméně 49 krát a > 200 krát vyšší, v uvedeném pořadí, než dávky naměřené ve farmakokinetických studiích u lidí. Navíc nebyly během provádění studií po opakovaném podání ani v cílené farmakologické studii kardiovaskulární bezpečnosti u makaků jávských zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita ani kardiovaskulární bezpečnostní farmakologické účinky.

V histopatologických vyšetřeních zvířat ošetřovaných až 24 týdnů ani po 12 týdenní rekonvalescenci, během níž bylo léčivo v séru detekovatelné, nebyly pozorovány žádné preneoplastické změny.

Studie mutagenity ani karcinogenity nebyly s guselkumabem provedeny.

Guselkumab nebylo možno v mléce makaků jávských detekovat vzhledem k měření 28 den po porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Při neexistenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek s žádnými jinými léčivými přípravky nesmí mísit.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
1 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce s připevněnou jehlou a krytem jehly, sestavený s automatickým chráničem jehly.
Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jednu předplněnou injekční stříkačku.

Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru.
1 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce vložené do předplněného pera s automatickým chráničem jehly.
Přípravek Tremfya je k dispozici v balení obsahujícím jedno předplněné pero a ve vícečetném balení,

které obsahuje dvě předplněná pera (2 balení v 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero po vyjmutí z chladničky ponechte v krabici a nechte je ohřát na pokojovou teplotu tak, že před injikováním přípravku Tremfya vyčkáte 30 minut. Předplněnou injekční stříkačkou ani předplněným perem se nesmí třepat.

Před použitím se doporučuje předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vizuálně zkontrolovat. Roztok musí být čirý, bezbarvý až nažloutlý a může obsahovat několik málo malých bílých nebo čirých částic. Přípravek Tremfya se nesmí používat, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud obsahuje velké částice.

Každé balení přípravku Tremfya je poskytnuto s „Návodem k použití“, který kompletně popisuje přípravu a podání předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1234/001 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/17/1234/002 1 předplněné pero
EU/1/17/1234/003 2 předplněná pera

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. listopadu 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. února 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.