

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tremfya 45 mg/0,45 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 45 mg Guselkumab in 0,45 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 100 mg Guselkumab.

Jeder Fertigpen kann 0,1 ml bis 0,45 ml (entsprechend 10 mg bis 45 mg Guselkumab) in Schritten von 0,05 ml abgeben.

Guselkumab ist ein vollhumaner monoklonaler Immunglobulin-G1-Lambda(IgG1 λ)-Antikörper (mAk), hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (*Chinese-Hamster-Ovary*).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigpen, entsprechend 0,5 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen (VarioJect)

Die Lösung mit einem Ziel-pH-Wert von 5,8 und einer ungefähren Osmolarität von 367,5 mOsm/l ist klar und farblos bis hellgelb und kann wenige kleine weiße oder durchsichtige Partikel enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Tremfya ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren indiziert, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes bestimmt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Plaque-Psoriasis hat.

Dosierung

Der Fertigpen mit 45 mg/0,45 ml ist für pädiatrische Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg bestimmt.

Jeder Fertigpen ist für den einmaligen Gebrauch bei einem einzelnen Patienten bestimmt und ist unmittelbar nach Gebrauch zu entsorgen.

*Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre)**Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die empfohlene Dosis ist in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt und beträgt maximal 45 mg, angewendet durch subkutane Injektion in Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (q8w).

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Guselkumab zur subkutanen Injektion bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg

Körpergewicht (kg) (zum Zeitpunkt der Verabreichung)	Dosis (mg)
12-15 kg	20
16-19 kg	25
20-23 kg	30
24-26 kg	35
27-30 kg	40
31-39 kg	45

Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

Für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ist eine Fertigspritze mit 100 mg erhältlich. Für Angaben zur Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zur Tremfya 100 mg Fertigspritze.

Bei pädiatrischen Patienten, die nach 24 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, soll ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, soll sie so schnell wie möglich nachgeholt werden. Danach soll die Anwendung wieder zum regulären Zeitpunkt erfolgen.

Besondere Patientengruppen*Nieren- oder Leberfunktionsstörung*

Tremfya wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Funktionsstörungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden. Bezüglich weiterer Angaben zur Elimination von Guselkumab siehe Abschnitt 5.2.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya bei Patienten unter 6 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Wenn möglich, sollen Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.

Tremfya ist nicht für die Selbstanwendung durch pädiatrische Patienten vorgesehen. Nach angemessener Schulung der subkutanen Injektionstechnik kann eine Betreuungsperson Tremfya injizieren, wenn der Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Betreuungsperson soll angewiesen werden, das verordnete Volumen der Lösung gemäß der Anleitung „Hinweise zur Anwendung“, die der Verpackung beiliegt, zu injizieren.

Für Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Guselkumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Eine Behandlung soll bei Patienten mit klinisch relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden.

Mit Guselkumab behandelte Patienten sollen angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine klinisch relevante oder schwerwiegende Infektion entwickelt oder nicht auf die Standardtherapie reagiert, soll er engmaschig überwacht und die Behandlung bis zum Abklingen der Infektion abgesetzt werden.

Tuberkulose-Untersuchung vor der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung sollen die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion untersucht werden. Patienten, die Guselkumab erhalten, sollen während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen kein angemessener Behandlungsverlauf bestätigt werden kann, soll vor dem Einleiten der Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen traten mehrere Tage nach der Behandlung mit Guselkumab auf, darunter Fälle mit Urtikaria und Dyspnoe. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion soll die Anwendung von Guselkumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Erhöhung der hepatischen Transaminasen

In klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei Patienten, die mit Guselkumab q4w behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Guselkumab q8w oder Placebo behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Leberenzym erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

Vor dem Einleiten der Therapie soll die Durchführung aller altersgerechten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfpfehlungen in Erwägung gezogen werden. Bei mit Guselkumab behandelten Patienten sollen keine Lebendimpfstoffe angewendet werden. Es liegen keine Daten bezüglich des Ansprechens auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor.

Vor einer Impfung mit viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoffen muss die Behandlung nach der letzten Gabe für mindestens 12 Wochen ausgesetzt werden und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren Information und Anleitung für die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des spezifischen Impfstoffs heranziehen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigpen, entsprechend 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten

In einer Phase-I-Studie mit Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis waren die Veränderungen der systemischen Expositionen (C_{max} und AUC_{inf}) von Midazolam, S-Warfarin, Omeprazol, Dextromethorphan und Coffein nach einer Einzeldosis von Guselkumab klinisch nicht relevant, was darauf hindeutet, dass Wechselwirkungen zwischen Guselkumab und Substraten unterschiedlicher CYP-Enzyme (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP1A2) unwahrscheinlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Guselkumab und CYP450-Substraten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guselkumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden in klinischen Studien zu Psoriasis nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Guselkumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tremfya während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Guselkumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen absinken; daher kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser Zeit nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau, soll entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder auf die Tremfya-Therapie verzichtet wird. Bezüglich Angaben zum Übergang von Guselkumab in die Muttermilch von Tieren (Javaneraffen) siehe Abschnitt 5.3.

Fertilität

Die Auswirkung von Guselkumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tremfya hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Infektion der Atemwege (ungefähr 8 % der Patienten in den Studien zu Colitis ulcerosa, 11 % der Patienten in den Studien zu Morbus Crohn und 15 % der Patienten in den klinischen Studien zu Psoriasis und Psoriasis-Arthritis).

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei Patienten, die mit Tremfya behandelt werden, ist bei Patienten mit Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, auf. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien gemäß folgender Konvention eingestuft: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Atemwegsinfektionen
	Gelegentlich	Herpes-simplex-Infektionen
	Gelegentlich	Tinea-Infektionen
	Gelegentlich	Gastroenteritis
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit
	Selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen

Tabelle 2: Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Häufig	erhöhte Transaminasen
	Gelegentlich	erniedrigte Neutrophilenzahl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Erhöhte Transaminasen*

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden während des placebokontrollierten Zeitraums in den mit Guselkumab behandelten Gruppen häufiger Nebenwirkungen wie erhöhte Transaminasen (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Transaminasen, anormaler Leberfunktionstest, Hypertransaminasämie) berichtet (8,6 % in der 100-mg-subkutan-q4w-Gruppe und 8,3 % in der 100-mg-subkutan-q8w-Gruppe) als in der Placebo-Gruppe (4,6 %). Über ein Jahr hinweg wurden Nebenwirkungen wie erhöhte Transaminasen (wie oben) bei 12,9 % der Patienten in der q4w-Gruppe und 11,7 % der Patienten in der q8w-Gruppe berichtet.

Bei den Laboruntersuchungen waren die meisten Transaminasenerhöhungen (ALT und AST) $\leq 3 \times$ der oberen Grenze des Normalwerts (*upper limit of normal*, ULN). Transaminasenerhöhungen von > 3 bis $\leq 5 \times$ ULN und $> 5 \times$ ULN waren von geringer Häufigkeit und traten in der Guselkumab-q4w-Gruppe häufiger auf als in der Guselkumab-q8w-Gruppe (Tabelle 3). Bis zum Ende der zweijährigen klinischen Phase-III-Studie zur Psoriasis-Arthritis wurde ein ähnliches Häufigkeitsmuster bezüglich des Schweregrads und der Behandlungsgruppen beobachtet.

Tabelle 3: Häufigkeit von Transaminasenerhöhungen nach Baseline in Patienten in zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis

	Bis zu Woche 24 ^a			Bis zu einem Jahr ^b	
	Placebo N = 370 ^c	Guselkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	Guselkumab 100 mg q4w N = 371 ^c	Guselkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	Guselkumab 100 mg q4w N = 371 ^c
ALT					
> 1 bis $\leq 3 \times$ ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 bis $\leq 5 \times$ ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
$> 5 \times$ ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 bis $\leq 3 \times$ ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 bis $\leq 5 \times$ ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
$> 5 \times$ ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebokontrollierter Zeitraum.

^b Patienten, die zu Baseline bei der Randomisierung Placebo zugewiesen wurden und anschließend mit Guselkumab behandelt wurden („Crossover“), sind nicht enthalten.

^c Anzahl der Patienten mit mindestens einer Auswertung nach Baseline für den spezifischen Labortest innerhalb des Zeitraums.

In den klinischen Studien zu Psoriasis war die Häufigkeit der Transaminasenerhöhungen (ALT und AST) für die Guselkumab-q8w-Dosis über ein Jahr hinweg ähnlich wie für die Guselkumab-

q8w-Dosis in den klinischen Studien zu Psoriasis-Arthritis. Im Verlauf von 5 Jahren nahm die Inzidenz der Transaminasenerhöhung pro Jahr Guselkumab-Behandlung nicht zu. Die meisten Transaminasenerhöhungen waren $\leq 3 \times \text{ULN}$.

In den meisten Fällen war die Transaminasenerhöhung vorübergehend und führte nicht zum Abbruch der Behandlung.

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden während der placebokontrollierten Induktionsphase (Woche 0-12) in den mit Guselkumab behandelten Gruppen häufiger Nebenwirkungen wie erhöhte Transaminasen (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Transaminasen und erhöhter Leberfunktionstest) berichtet (1,7 % der Patienten) als in der Placebo-Gruppe (0,6 %). In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden im Berichtszeitraum von ungefähr einem Jahr Nebenwirkungen wie erhöhte Transaminasen (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Transaminasen, anormale Leberfunktion und erhöhter Leberfunktionstest) bei 3,4 % der Patienten in der Guselkumab 200-mg-subkutan-q4w-Gruppe und bei 4,1 % der Patienten in der Guselkumab 100-mg-subkutan-q8w-Gruppe verglichen mit 2,4 % in der Placebo-Gruppe berichtet.

Basierend auf der Laborbeurteilung der gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn waren die Häufigkeiten der ALT- oder AST-Erhöhungen niedriger als die, die in den klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis beobachtet wurden. In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden über den placebokontrollierten Zeitraum (Woche 12) hinweg ALT- ($< 1 \%$ der Patienten) und AST- ($< 1 \%$ der Patienten) Erhöhungen $\geq 3 \times \text{ULN}$ in der mit Guselkumab behandelten Gruppe berichtet. In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn wurden im Berichtszeitraum von ungefähr einem Jahr ALT- und/oder AST-Erhöhungen $\geq 3 \times \text{ULN}$ bei 2,7 % der Patienten in der Guselkumab 200-mg-subkutan-q4w-Gruppe und bei 2,6 % der Patienten in der Guselkumab 100-mg-subkutan-q8w-Gruppe verglichen mit 1,9 % in der Placebo-Gruppe berichtet. In den meisten Fällen war der Anstieg der Transaminasen vorübergehend und führte nicht zum Absetzen der Behandlung.

Erniedrigte Neutrophilenzahl

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde über den placebokontrollierten Zeitraum hinweg in der mit Guselkumab behandelten Gruppe die Nebenwirkung verminderte Neutrophilenzahl häufiger (0,9 %) berichtet als in der Placebo-Gruppe (0 %). Die Nebenwirkung verminderte Neutrophilenzahl wurde bei 0,9 % der mit Guselkumab behandelten Patienten über ein Jahr hinweg berichtet. In den meisten Fällen war die Abnahme der Neutrophilenzahl im Blut leicht, vorübergehend, nicht mit einer Infektion verbunden und führte nicht zum Abbruch der Behandlung.

Gastroenteritis

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis einschließlich des placebokontrollierten Zeitraums trat Gastroenteritis häufiger in der mit Guselkumab behandelten Gruppe (1,1 %) als in der Placebo-Gruppe (0,7 %) auf. Bis Woche 264 berichteten 5,8 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten über eine Gastroenteritis. Die Gastroenteritis-Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und hatten bis einschließlich Woche 264 kein Absetzen von Guselkumab zur Folge. In klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis war der beobachtete Anteil von Gastroenteritis während des placebokontrollierten Zeitraums ähnlich hoch wie die in den klinischen Studien zur Psoriasis.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis bis einschließlich Woche 48 waren 0,7 % der Guselkumab-Injektionen sowie 0,3 % der Placebo-Injektionen mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert. Bis Woche 264 waren 0,4 % der Guselkumab-Injektionen mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen von leichtem bis mäßigem Schweregrad; waren nicht schwerwiegend und hatten einmal das Absetzen von Guselkumab zur Folge.

In zwei klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis-Arthritis war bis zu Woche 24 die Anzahl der Patienten, die über Reaktionen an einer oder mehreren Injektionsstellen berichteten, in den Guselkumab-Gruppen gering, jedoch etwas höher als in der Placebo-Gruppe; 5 (1,3 %) Patienten in der Guselkumab-q8w-Gruppe, 4 (1,1 %) Patienten in der Guselkumab-q4w-Gruppe und 1 (0,3 %) in der Placebo-Gruppe. Ein Patient setzte Guselkumab aufgrund einer Reaktion an der Injektionsstelle während des placebokontrollierten Zeitraums der klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis ab. Über ein Jahr hinweg betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen an der Injektionsstelle berichteten, 1,6 % in der Guselkumab-q8w-Gruppe bzw. 2,4 % in der Guselkumab-q4w-Gruppe. Während des placebokontrollierten Zeitraums der klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis war die Anzahl der Injektionen, die mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert war, insgesamt ähnlich der Anzahl, die in den klinischen Studien zur Psoriasis beobachtet wurde.

In der klinischen Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa bis Woche 44 betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen auf Guselkumab an der Injektionsstelle berichteten, 7,9 % (2,5 % der Injektionen) in der Gruppe mit subkutaner Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w (Guselkumab 200 mg wurde in der klinischen Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa als zwei Injektionen zu je 100 mg verabreicht); in der Gruppe mit subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg q8w wurden keine Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht; keine Reaktion an der Injektionsstelle war schwerwiegend.

In den klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit Morbus Crohn bis Woche 48 betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen auf Guselkumab an der Injektionsstelle berichteten, 4,1 % (0,8 % der Injektionen) in der Gruppe mit 200 mg Guselkumab als intravenöse Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w und 1,4 % (0,6 % der Injektionen) in der Gruppe mit 200 mg Guselkumab als intravenöse Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg q8w. Insgesamt waren die Reaktionen an der Injektionsstelle leicht; keine Reaktion an der Injektionsstelle war schwerwiegend.

In einer klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit Morbus Crohn bis Woche 48 betrug der Anteil der Patienten, die über eine oder mehrere Reaktionen auf Guselkumab an der Injektionsstelle berichteten, 7 % (1,3 % der Injektionen) in der Gruppe mit 400 mg Guselkumab als subkutane Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 200 mg q4w und 4,3 % (0,7 % der Injektionen) in der Gruppe mit 400 mg Guselkumab als subkutane Induktion gefolgt von subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg q8w. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht; keine Reaktion an der Injektionsstelle war schwerwiegend.

Immunogenität

Die Immunogenität von Guselkumab wurde mit Hilfe eines sensitiven und wirkstofftoleranten Immunoassays untersucht.

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Analysen bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis entwickelten im Verlauf von bis zu 52 Behandlungswochen 5 % (n = 145) der mit Guselkumab behandelten Patienten Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibody*, ADA). Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 8 % (n = 12) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 0,4 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. In gepoolten Phase-III-Analysen bei Patienten mit Psoriasis entwickelten etwa 15 % der bis zu 264 Wochen lang mit Guselkumab behandelten Patienten ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 5 % Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 0,76 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. ADA waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert.

In der pädiatrischen Phase-III-Studie entwickelten 18 % (n = 21) der mit Guselkumab behandelten

pädiatrischen Patienten mit Psoriasis bis Woche 44 ADA. Keiner der Patienten, die ADA entwickelten, wies Antikörper auf, die als neutralisierend eingestuft wurden. Antikörper gegen Guselkumab waren weder mit Veränderungen der Pharmakokinetik noch mit der klinischen Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert. Die Anzahl der Patienten, die positiv auf Antikörper gegen Guselkumab getestet wurden, ist jedoch zu gering, um endgültige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab zu ziehen.

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Analysen bei Patienten mit Colitis ulcerosa entwickelten etwa 12 % (n = 58) der bis zu 56 Wochen mit Guselkumab behandelten Patienten ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 16 % (n = 9) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 2 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. ADA waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert.

In den gepoolten Phase-II- und Phase-III-Analysen bis zu 48 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit intravenöser Induktion gefolgt von subkutaner Erhaltungstherapie behandelt wurden, entwickelten etwa 5 % (n = 30) der mit Guselkumab behandelten Patienten ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 7 % (n = 2) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 0,3 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. In einer klinischen Phase-III-Studie bis zu 48 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit subkutaner Induktion gefolgt von subkutaner Erhaltungstherapie behandelt wurden, entwickelten etwa 9 % (n = 24) der mit Guselkumab behandelten Patienten ADA. Von den Patienten, die ADA entwickelten, wiesen ca. 13 % (n = 3) Antikörper auf, die als neutralisierend klassifiziert wurden, was 1 % aller mit Guselkumab behandelten Patienten entspricht. ADA waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit oder dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert.

Kinder und Jugendliche

Plaque-Psoriasis

Die Sicherheit von Guselkumab wurde in einer placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studie bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. In dieser klinischen Studie wurde die Sicherheit über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen bei 120 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren bewertet. Das Sicherheitsprofil für die subkutane Injektion von Guselkumab unter Verwendung des 45 mg/0,45 ml-Fertigpens oder der 100 mg-Fertigspritze bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren entsprach dem in den Studien zur Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen berichteten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden intravenöse Dosen von Guselkumab bis zu 1 200 mg sowie subkutane Dosen von bis zu 400 mg als eine Einzeldosis ohne Auftreten dosislimitierender Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC16.

Wirkmechanismus

Guselkumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper (mAk), der über die Antigenbindungsstelle selektiv das Interleukin(IL)-23-Protein mit hoher Spezifität und Affinität bindet. IL-23 ist ein Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. Durch die Hemmung der Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor hemmt Guselkumab die IL-23-abhängige Signaltransduktion und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis sind die IL-23-Spiegel in der Haut erhöht. In *in-vitro*-Modellen wurde gezeigt, dass Guselkumab die Bioaktivität von IL-23 inhibiert, indem es dessen Interaktion mit dem IL-23-Zelloberflächenrezeptor verhindert. Dadurch werden die IL-23-abhängigen Signal-, Aktivierungs- und Zytokinkaskaden unterbrochen. Die klinischen Wirkungen von Guselkumab bei Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis beruhen auf der Inhibierung des IL-23-Zytokin-Wegs.

Myeloide Zellen, die den Fc-Gamma-Rezeptor 1 (CD64, *Cluster of Differentiation 64*) exprimieren, sind nachweislich eine vorherrschende Quelle von IL-23 in entzündetem Gewebe bei Psoriasis. Guselkumab bindet *in vitro* an CD64 und blockiert IL-23. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Guselkumab in der Lage ist, IL-23 an der zellulären Entzündungsquelle zu neutralisieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Phase-I-Studie führte die Behandlung mit Guselkumab zu einer reduzierten Expression von Genen des IL-23/Th17-Signalwegs und von Psoriasis-assoziierten Genexpressionsprofilen. Das ergaben Analysen der mRNA aus Hautläsionsbiopsien von Patienten mit Plaque-Psoriasis in Woche 12 im Vergleich zu Baseline. In derselben Phase-I-Studie führte die Behandlung mit Guselkumab zu einer Verbesserung histologischer Messgrößen der Psoriasis in Woche 12, u. a. zu einer Reduzierung der Epidermisdicke und der T-Zell-Dichte. Außerdem waren bei mit Guselkumab behandelten Patienten in Phase-II- und Phase-III-Studien zu Plaque-Psoriasis reduzierte IL-17A-, IL-17F- und IL-22-Serumspiegel im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Diese Ergebnisse decken sich mit dem beobachteten klinischen Nutzen der Guselkumab-Behandlung bei Plaque-Psoriasis.

In Phase-III-Studien bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis waren die Serumspiegel der Akute-Phase-Proteine C-reaktives Protein, Serumamyloid A und IL-6 sowie der Th17-Effektorzytokine IL-17A, IL-17F und IL-22 zu Beginn der Studie erhöht. Guselkumab senkte die Spiegel dieser Proteine innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung ab. Guselkumab verringerte die Spiegel dieser Proteine weiter bis zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert und auch zu Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie in Frage kamen, beurteilt.

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

In zwei Studien (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab vs. Placebo und Adalimumab an 1 829 erwachsenen Patienten untersucht. Patienten, die bei der Randomisierung dem Guselkumab-Arm zugewiesen wurden (n = 825), erhielten 100 mg in den Wochen 0 und 4 sowie anschließend alle 8 Wochen bis einschließlich Woche 48 (VOYAGE 1) bzw. Woche 20 (VOYAGE 2). Patienten, die bei der Randomisierung dem Adalimumab-Arm zugewiesen wurden (n = 582), erhielten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 1, gefolgt von 40 mg alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 48 (VOYAGE 1) bzw. Woche 23 (VOYAGE 2). In beiden Studien erhielten Patienten, die bei der Randomisierung dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren (n = 422), 100 mg Guselkumab in den Wochen 16 und 20 sowie anschließend alle 8 Wochen. In VOYAGE 1 erhielten ab Woche 52 alle Patienten, einschließlich derjenigen, die in Woche 0 auf Adalimumab randomisiert wurden, unverblindet Guselkumab alle 8 Wochen. In VOYAGE 2 wurden Patienten, die bei der Randomisierung in Woche 0 Guselkumab zugewiesen wurden und in Woche 28 eine 90 %ige Verbesserung im *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) im Vergleich zur Baseline aufwiesen (PASI-90-Responder), re-randomisiert und setzten entweder die Therapie mit Guselkumab alle 8 Wochen fort (Erhaltungstherapie) oder erhielten Placebo (Auslassversuch). Bei den Patienten im Auslassversuch wurde Guselkumab re-initiiert (verabreicht zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung, 4 Wochen später und danach alle 8 Wochen), wenn ihre in der Woche 28 erreichte PASI-Verbesserung um mindestens 50 % zurückging. Patienten, die in Woche 0 auf Adalimumab randomisiert wurden und keine PASI-90-Responder waren, erhielten Guselkumab in Woche 28, 32 und danach alle 8 Wochen. In VOYAGE 2 erhielten alle Patienten ab Woche 76 unverblindet Guselkumab alle 8 Wochen.

Die Baseline-Krankheitsmerkmale stimmten bei den Studienpopulationen in VOYAGE 1 und 2 überein, mit einem medianen Anteil von 22 % bzw. 24 % der betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA), einem medianen Baseline-PASI von 19 bei beiden Studien, einem medianen Baseline-*Dermatology Life Quality Index* (DLQI) von 14 bzw. 14,5, einem Baseline-*Investigator Global Assessment* (IGA) Score von „schwer“ bei 25 % bzw. 23 % der Patienten sowie Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte bei 19 % bzw. 18 % der Patienten.

Von allen Patienten in VOYAGE 1 und 2 hatten 32 % bzw. 29 % zuvor weder eine konventionelle systemische noch eine Biologika-Therapie erhalten, 54 % bzw. 57 % hatten zuvor eine Phototherapie erhalten, und 62 % bzw. 64 % hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie erhalten. In beiden Studien hatten 21 % zuvor Biologika erhalten, darunter 11 % mindestens ein Anti-Tumornekrosefaktor- α (TNF α)-Biologikum und ca. 10 % ein Anti-IL-12/IL-23-Biologikum.

Die Wirksamkeit von Guselkumab wurde im Hinblick auf die gesamte Hautbeteiligung, regionale Hautbeteiligung (Kopfhaut, Hände und Füße und Nägel) sowie Lebensqualität und von Patienten berichtete Ergebnisse (*patient reported outcomes*, PRO) untersucht. Die co-primären Endpunkte in VOYAGE 1 und 2 waren die Anteile der Patienten, die einen IGA-Score von „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ (IGA 0/1) sowie ein PASI-90-Ansprechen in Woche 16 vs. Placebo erreichten (siehe Tabelle 4).

Gesamte Hautbeteiligung

Die Behandlung mit Guselkumab führte zu signifikanten Verbesserungen der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo und Adalimumab in Woche 16 sowie im Vergleich zu Adalimumab in Woche 24 und in Woche 48. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte der Studien sind Tabelle 4 zu entnehmen.

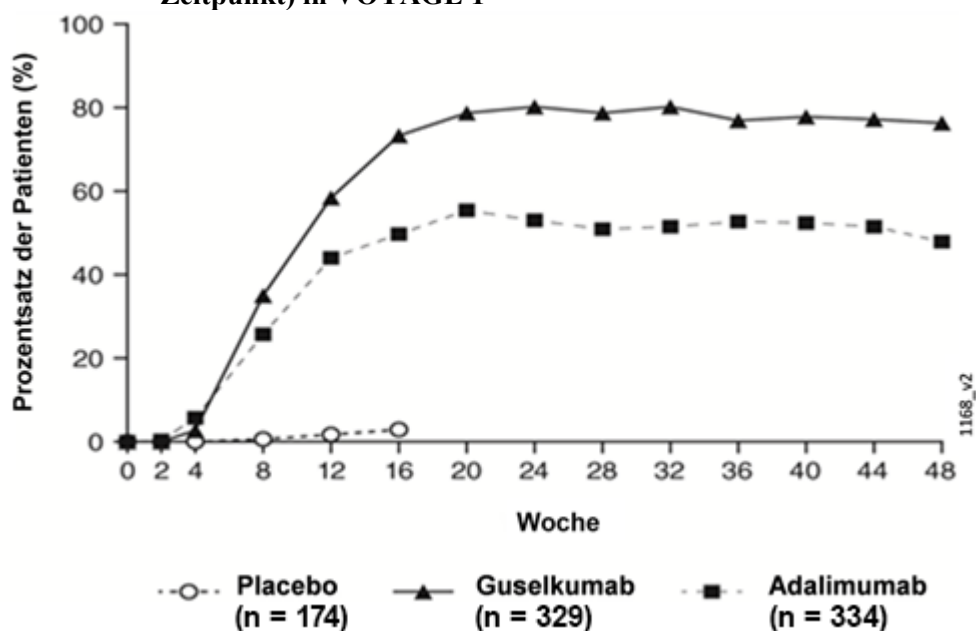
Tabelle 4: Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo.^b p < 0,001 beim Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab im Hinblick auf wesentliche sekundäre Endpunkte.^c p < 0,001 bei Vergleichen von Guselkumab mit Placebo im Hinblick auf die co-primären Endpunkte.^d Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.^e p < 0,001 beim Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab.**Ansprechen im Zeitverlauf**

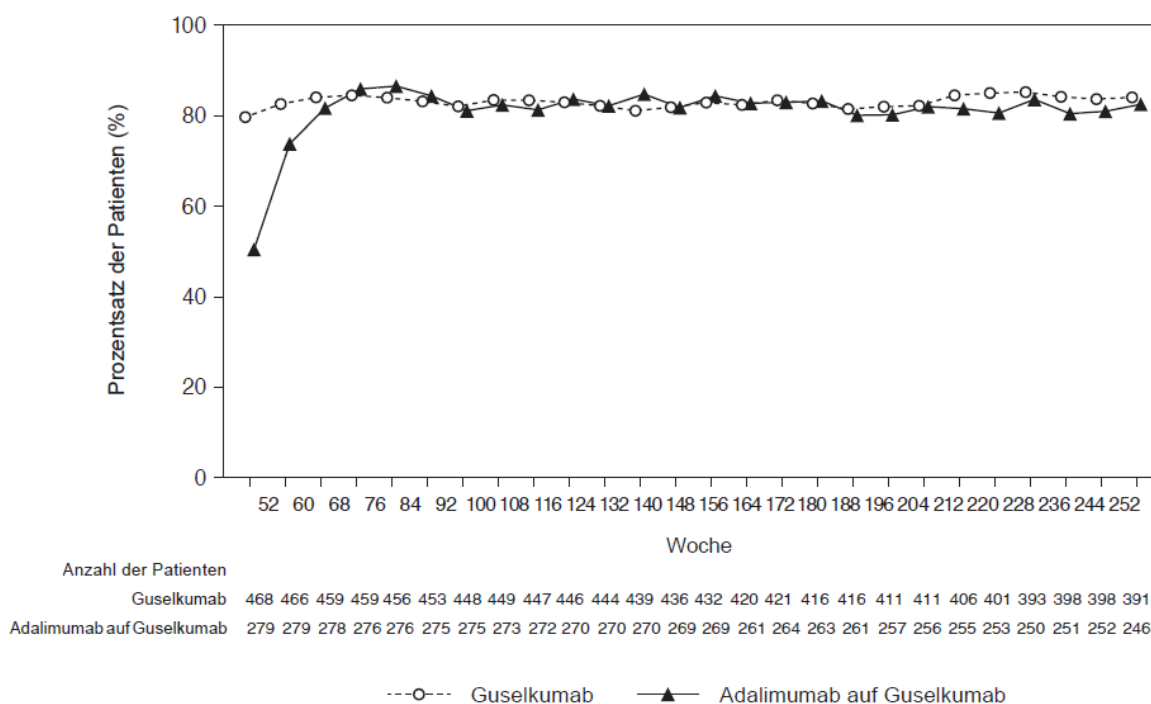
Guselkumab zeigte einen raschen Wirksamkeitseintritt bereits in Woche 2 mit einer signifikant höheren prozentualen Verbesserung des Baseline PASI-Scores im Vergleich zu Placebo (p < 0,001). Der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein PASI-90-Ansprechen erreicht wurde, war ab Woche 8 bei Guselkumab numerisch höher als bei Adalimumab. Der Unterschied erreichte um Woche 20 ein Maximum (VOYAGE 1 und 2) und hielt bis einschließlich Woche 48 an (VOYAGE 1) (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Prozentsatz der Patienten mit einem PASI-90-Ansprechen pro Visite bis einschließlich Woche 48 (Randomisierung der Patienten zum Woche-0-Zeitpunkt) in VOYAGE 1



In VOYAGE 1 wurde bei Patienten, die eine kontinuierliche Guselkumab-Behandlung erhielten, das PASI-90-Ansprechen von Woche 52 bis Woche 252 aufrechterhalten. Bei Patienten, die in Woche 0 auf Adalimumab randomisiert wurden und die zu Woche 52 auf Guselkumab wechselten, erhöhte sich die PASI-90-Ansprechrates von Woche 52 bis Woche 76 und wurde dann bis Woche 252 aufrechterhalten (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Prozentsatz der Patienten mit einem PASI-90-Ansprechen pro Visite in der unverblindeten Phase in VOYAGE 1



Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab erfolgte ungeachtet des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Herkunft, des Körpergewichts, der Lokalisation der Plaques, des PASI-Schweregrads zum Baseline-Zeitpunkt, einer gleichzeitigen Psoriasis-Arthritis und zuvor erfolgter Behandlung mit einer Biologika-Therapie. Guselkumab war wirksam bei Patienten, die zuvor keine konventionelle systemische Therapie erhalten hatten, bei Patienten, die zuvor keine Biologika-Therapie erhalten hatten, und bei Patienten mit Biologika-Exposition.

In VOYAGE 2 waren 88,6 % der Patienten, die eine Guselkumab-Erhaltungstherapie erhielten, in Woche 48 PASI-90-Responder, im Vergleich zu 36,8 % der Patienten mit Aussetzen der Therapie in Woche 28 ($p < 0,001$). Der Verlust des PASI-90-Ansprechens war teilweise bereits 4 Wochen nach dem Aussetzen der Guselkumab-Behandlung bemerkbar, wobei die mediane Zeitdauer bis zum Verlust des PASI-90-Ansprechens ca. 15 Wochen betrug. Unter den Patienten, deren Behandlung mit Guselkumab ausgesetzt und anschließend wieder re-initiiert wurde, erlangten 80 % 20 Wochen nach Re-Initiierung der Behandlung erneut ein PASI-90-Ansprechen.

In VOYAGE 2 erreichten von 112 auf Adalimumab randomisierten Patienten, die in Woche 28 kein PASI-90-Ansprechen erreicht hatten, 66 % bzw. 76 % ein PASI-90-Ansprechen nach 20 bzw. 44 Behandlungswochen mit Guselkumab. Zusätzlich erreichten von 95 auf Guselkumab randomisierten Patienten, die zu Woche 28 kein PASI-90-Ansprechen erreicht hatten, 36 % bzw. 41 % ein PASI-90-Ansprechen nach zusätzlichen 20 bzw. 44 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit Guselkumab. Bei Patienten, die von Adalimumab zu Guselkumab wechselten, waren keine neuen Sicherheitserkenntnisse zu verzeichnen.

Regionale Hautbeteiligung

In VOYAGE 1 und 2 wurden in Woche 16 bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden im Vergleich zu denen, die Placebo erhielten, signifikante Verbesserungen der Psoriasis der Kopfhaut, Hände und Füße sowie der Nägel, gemessen anhand des kopfhautspezifischen ss-IGA-Scores (*Scalp-specific Investigator Global Assessment*), des Hand- und/oder Fuß-Scores hf-PGA (*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*), des Fingernägel-Scores f-PGA (*Fingernail Physician's Global Assessment*) bzw. des Nagel-Psoriasis-Scores NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) ($p < 0,001$, Tabelle 5) beobachtet. Guselkumab zeigte im Hinblick auf die Psoriasis der Kopfhaut sowie der Hände und Füße Überlegenheit im Vergleich zu Adalimumab in Woche 24 (VOYAGE 1 und 2) sowie in Woche 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$; mit Ausnahme der Psoriasis an Händen und Füßen in Woche 24 (VOYAGE 2) und Woche 48 (VOYAGE 1), $p < 0,05$).

Tabelle 5: Zusammenfassung des Ansprechens bei regionaler Hautbeteiligung in VOYAGE 1 und 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 (%)						
Woche 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Woche 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Woche 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d

Tabelle 5: Zusammenfassung des Ansprechens bei regionaler Hautbeteiligung in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Prozentuale Verbesserung, Mittelwert (SD)						
Woche 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Umfasst nur Patienten mit ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline oder Baseline-NAPSI-Score von > 0 .

^b Umfasst nur Patienten, die eine ss-IGA- und/oder hf-PGA-Verbesserung von ≥ 2 Punkten gegenüber Baseline erreichten.

^c $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo im Hinblick auf den wesentlichen sekundären Endpunkt.

^d Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

^e $p \leq 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes PRO)

Über VOYAGE 1 und 2 hinweg wurden bei Guselkumab-Patienten im Vergleich zu Placebo-Patienten in Woche 16 signifikant größere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der Basis des Dermatologischen Lebensqualitäts-Index DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) und der von Patienten berichteten Psoriasis-Symptome (Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Stechen und Spannen der Haut) und -Anzeichen (Trockenheit, Rissbildung, Schuppenbildung, Abschuppung oder Abschälung der Haut, Rötung und Bluten der Haut) auf der Basis des Psoriasis-Symptom- und -Anzeichen-Tagebuchs PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) beobachtet (siehe Tabelle 6). Anzeichen von Verbesserungen bei den von Patienten berichteten Ergebnissen (PRO) hielten bis einschließlich Woche 24 (VOYAGE 1 und 2) und Woche 48 (VOYAGE 1) an. In VOYAGE 1 wurden bei Patienten, die eine kontinuierliche Guselkumab-Behandlung erhielten, diese Verbesserungen in der unverblindeten Phase bis Woche 252 aufrechterhalten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Zusammenfassung der patientenberichteten Endpunkte (PRO) in Woche 16 in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI, Patienten mit Baseline-Score	170	322	328	248	495	247
Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (Standardabweichung)						
Woche 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD-Symptom-Score, Patienten mit Baseline-Score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-Score = 0, n (%)						
Woche 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-Anzeichen-Score, Patienten mit Baseline-Score > 0	129	248	274	198	411	201
Anzeichen-Score = 0, n (%)						
Woche 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo.

^b Vergleiche von Guselkumab mit Adalimumab wurden nicht durchgeführt.

^c $p < 0,001$ beim Vergleich von Guselkumab mit Placebo im Hinblick auf wesentliche sekundäre Endpunkte.

Tabelle 7: Zusammenfassung der patientenberichteten Endpunkte (PRO) in der unverblindeten Phase in VOYAGE 1

	Guselkumab			Adalimumab-Guselkumab		
	Woche 76	Woche 156	Woche 252	Woche 76	Woche 156	Woche 252
DLQI , Patienten mit Baseline-Score > 1, n	445	420	374	264	255	235
Anzahl Patienten mit DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD-Symptom-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0	347	327	297	227	218	200
Symptom-Score = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-Anzeichen-Score , Patienten mit Baseline-Score > 0	347	327	297	228	219	201
Anzeichen-Score = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

In VOYAGE 2 zeigten sich bei Patienten mit Guselkumab im Vergleich zu denen mit Placebo in Woche 16 signifikant größere Verbesserungen gegenüber Baseline bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, Angst und Depression sowie Arbeitseinschränkung, gemessen anhand verschiedener Fragebögen (36-item Short Form [SF-36], health survey questionnaire; Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]; Work Limitations Questionnaire [WLQ]). Die Verbesserungen im SF-36, HADS und WLQ hielten bei Patienten, die bei der Randomisierung in Woche 28 der Erhaltungstherapie zugewiesen wurden, alle bis einschließlich Woche 48 und in der unverblindeten Phase bis Woche 252 an.

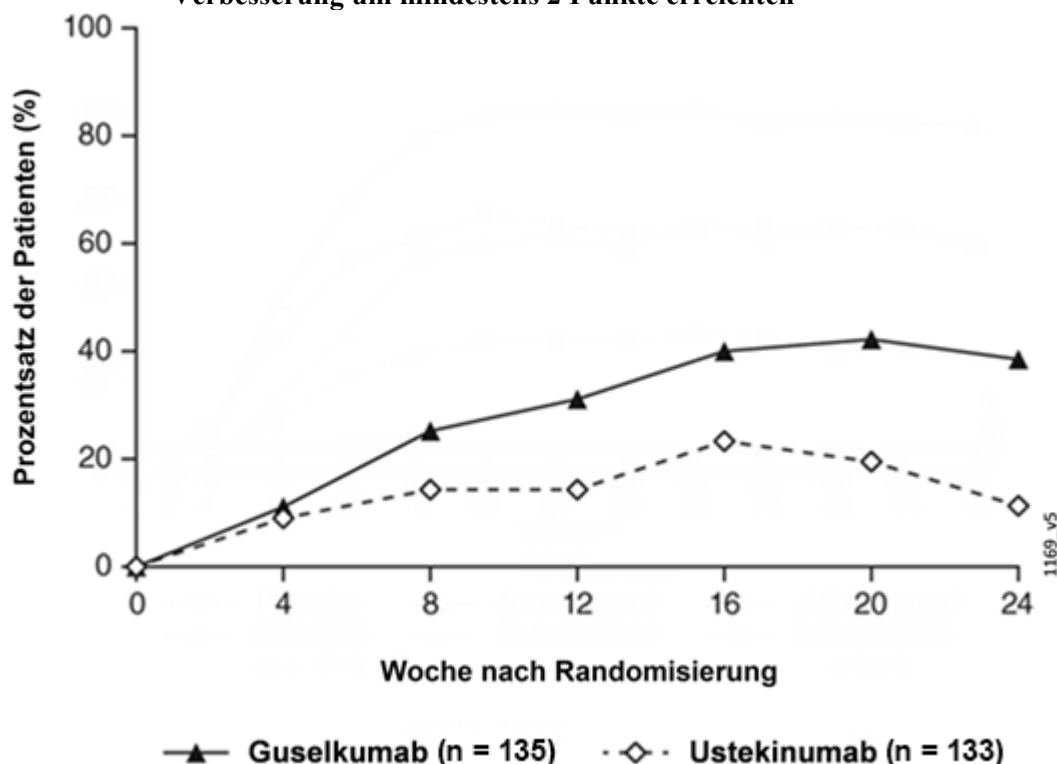
NAVIGATE

Die NAVIGATE-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Guselkumab bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Ustekinumab in Woche 16 (d. h. diejenigen, die kein „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ erreichten, definiert als IGA ≥ 2). Alle Patienten (n = 871) erhielten unverblindet Ustekinumab (45 mg \leq 100 kg und 90 mg $>$ 100 kg) in Woche 0 und Woche 4. In Woche 16 wurden 268 Patienten mit einem IGA-Score von ≥ 2 mittels Randomisierung entweder der Fortsetzung der Behandlung mit Ustekinumab (n = 133) alle 12 Wochen oder der Einleitung der Behandlung mit Guselkumab (n = 135) in Woche 16, Woche 20 sowie anschließend alle 8 Wochen zugewiesen. Die Baseline-Merkmale der randomisierten Patienten ähnelten den in VOYAGE 1 und 2 beobachteten.

Nach der Randomisierung war der primäre Endpunkt die Anzahl der Post-Randomisierungs-Visiten zwischen Woche 12 und 24, bei denen Patienten einen IGA-Score von 0/1 erreichten und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte aufwiesen. Die Patienten wurden in Abständen von vier Wochen untersucht, woraus sich insgesamt vier Visiten ergaben. Unter den Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Ustekinumab zum Randomisierungszeitpunkt war bei den Patienten, die zur Guselkumab-Behandlung wechselten, im Vergleich zu Patienten, welche die Ustekinumab-Behandlung fortsetzten, eine signifikant größere Verbesserung der Wirksamkeit zu beobachten. Zwischen 12 und 24 Wochen nach Randomisierung erreichten Guselkumab-Patienten zweimal so häufig wie Ustekinumab-Patienten einen IGA-Score von 0/1 mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte (Mittelwerte 1,5 bzw. 0,7 Besuche, p < 0,001). Außerdem erreichte 12 Wochen nach Randomisierung

ein höherer Anteil der Guselkumab-Patienten) im Vergleich zu Ustekinumab-Patienten einen IGA-Score von 0/1 mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte (31,1 % gegenüber 14,3 %; $p = 0,001$) und ein PASI-90-Ansprechen (48 % gegenüber 23 %, $p < 0,001$). Unterschiede hinsichtlich der Ansprechraten zwischen mit Guselkumab und Ustekinumab behandelten Patienten waren bereits 4 Wochen nach Randomisierung bemerkbar (11,1 % bzw. 9,0 %) und erreichten 24 Wochen nach Randomisierung ein Maximum (siehe Abbildung 3). Bei Patienten, die von Ustekinumab zu Guselkumab wechselten, waren keine neuen Sicherheitserkenntnisse zu verzeichnen.

Abbildung 3: Prozentsatz der Patienten in NAVIGATE, die bei den Visiten von Woche 0 bis einschließlich Woche 24 nach der Randomisierung einen IGA-Score von Erscheinungsfrei (0) oder Nahezu erscheinungsfrei (1) und eine IGA-Verbesserung um mindestens 2 Punkte erreichten



ECLIPSE

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab im Vergleich zu Secukinumab wurden zudem im Rahmen einer doppelblinden Studie untersucht. Die Patienten wurden mittels Randomisierung entweder der Behandlung mit Guselkumab (n = 534; 100 mg in Woche 0, 4 und danach alle 8 Wochen) oder Secukinumab (n = 514; 300 mg in Woche 0, 1, 2, 3, 4 und danach alle 4 Wochen) zugewiesen. Die letzte Dosis erhielten beide Behandlungsgruppen in Woche 44.

Die Baseline-Krankheitscharakteristika waren konsistent mit einer Population von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit einem Median-BSA von 20 %, einem Median-PASI-Score von 18 und einem IGA-Score von „schwer“ für 24 % der Patienten.

Guselkumab war Secukinumab überlegen, gemessen anhand des primären Endpunkts des PASI-90-Ansprechens in Woche 48 (84,5 % gegenüber 70,0 %, $p < 0,001$). Vergleichende PASI-Ansprechraten sind in Tabelle 8 dargestellt.

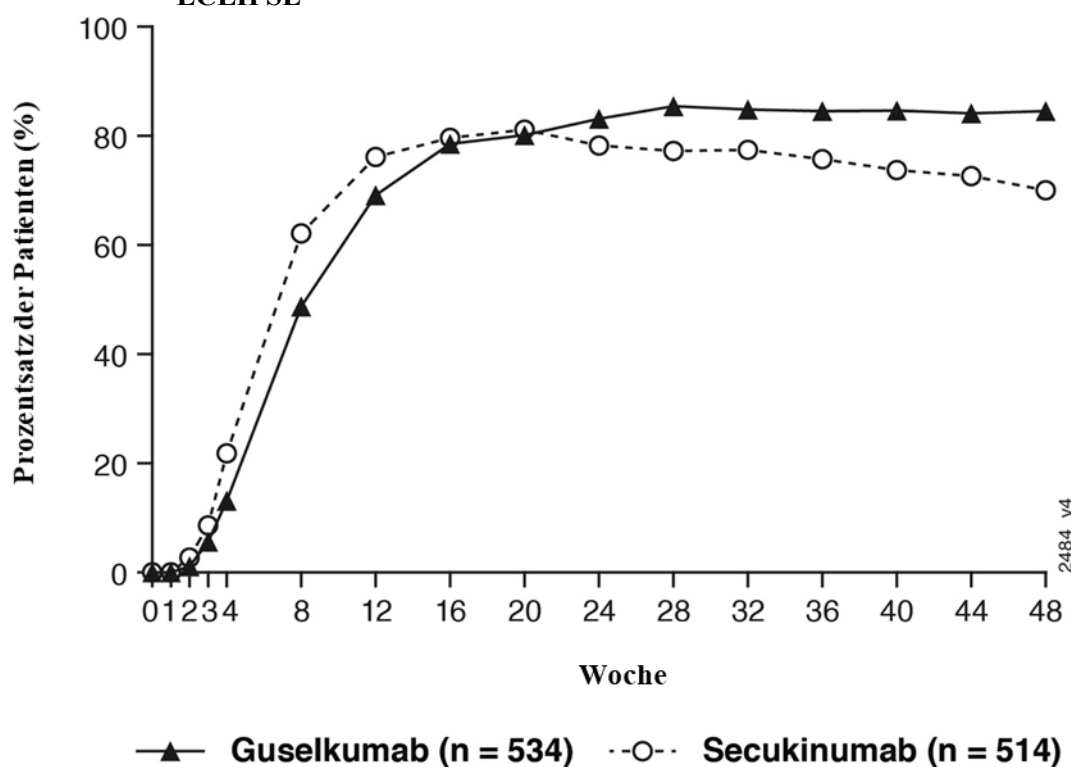
Tabelle 8: PASI-Ansprechraten in ECLIPSE

	Anzahl der Patienten (%)	
	Guselkumab (N = 534)	Secukinumab (N = 514)
Primärer Endpunkt		
PASI-90-Ansprechen in Woche 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Wesentliche sekundäre Endpunkte		
PASI-75-Ansprechen sowohl in Woche 12 als auch in Woche 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI-75-Ansprechen in Woche 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI-90-Ansprechen in Woche 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI-100-Ansprechen in Woche 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

^a p < 0,001 für Überlegenheit^b p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p = 0,062 für Überlegenheit^c Es wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.

Die PASI-90-Ansprechraten für Guselkumab und Secukinumab bis Woche 48 sind in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Prozentsatz der Patienten pro Visite mit einem PASI-90-Ansprechen bis einschließlich Woche 48 (Randomisierung der Patienten zu Woche 0) in ECLIPSE



Kinder und Jugendliche

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guselkumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, placebo- und aktivkontrollierten Studie (PROTOSTAR) mit einem Biologikum als Vergleichstherapie bei 120 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie in Frage kamen und bei denen unter Phototherapie und/oder topischen Therapien keine ausreichende Kontrolle erzielt werden

konnten. PROTOSTAR wurde in zwei Teilen durchgeführt. Teil 1 bestand aus einer 16-wöchigen randomisierten, placebo- und aktivkontrollierten Phase mit einer Vergleichstherapie, gefolgt von einer nicht kontrollierten Phase mit Absetzen und erneuter Behandlung oder Einleitung einer Behandlung mit Guselkumab bis Woche 52. Teil 2 bestand aus einem offenen Behandlungsarm mit Guselkumab bis Woche 52.

Die teilnehmenden Patienten hatten einen IGA-Score von ≥ 3 auf einer 5-Punkte-Skala für den Schweregrad der Erkrankung insgesamt, einen PASI-Wert von ≥ 12 und eine betroffene Körperoberfläche (BSA) ≥ 10 % und erfüllten mindestens eines der folgenden Merkmale: 1) sehr dicke Plaques, 2) klinisch relevante Beteiligung im Gesicht, Genitalbereich oder an Händen/Füßen, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % oder 5) IGA = 4. Probanden mit Psoriasis guttata, Psoriasis erythrodermica oder Psoriasis pustulosa wurden ausgeschlossen.

In Teil 1 wurden 92 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren randomisiert und erhielten in den Wochen 0, 4 und 12 eine subkutane Injektion von entweder Guselkumab (n = 41) oder Placebo (n = 25), oder wöchentlich ein Biologikum als einen aktiven Komparator (n = 26). In Teil 2 wurden 28 weitere jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in die Studie aufgenommen, die in Woche 0 und 4 sowie danach alle 8 Wochen eine subkutane Injektion mit Guselkumab erhielten. In der Guselkumab-Gruppe erhielten Patienten mit einem Körpergewicht unter 70 kg 1,3 mg/kg über den Fertigpen mit 45 mg/0,45 ml, und Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg oder mehr erhielten 100 mg mit der Fertigspritze.

Die co-primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die in Woche 16 ein PASI-75-Ansprechen erreichten, und der Anteil der Patienten, die in Woche 16 einen IGA-Score von 0 („erscheinungsfrei“) oder 1 („nahezu erscheinungsfrei“) erreichten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Anteil der Patienten, die in Woche 16 ein PASI-90-Ansprechen, einen IGA-Score von 0 („erscheinungsfrei“) oder ein PASI-100-Ansprechen erreichten.

Von den 92 Patienten im kontrollierten Teil der Studie waren die demografischen Baselinecharakteristika in den Behandlungsgruppen im Allgemeinen vergleichbar. Insgesamt waren über 55 % männlich, 85 % weiß, das mittlere Körpergewicht betrug etwa 57,3 kg und das mittlere Alter lag bei 12,9 Jahren, wobei 33 % der Patienten jünger als 12 Jahre waren.

Die Baseline-Krankheitscharakteristika waren in den Behandlungsgruppen im Allgemeinen vergleichbar, mit einer medianen Baseline-BSA von 20 %, einem medianen Baseline-PASI-Score von etwa 17 und einem Baseline-IGA-Score von „schwer“ bei 20 % (Placebo) bzw. 24 % (Guselkumab) der Patienten, 3,3 % der Patienten hatten eine Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte.

Gesamte Hautbeteiligung

Die Behandlung mit Guselkumab führte zu signifikanten Verbesserungen der Ergebnisparameter bei der Messung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo in Woche 16. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die Endpunkte der Studie sind in der nachstehenden Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunkte in Woche 16 in PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	p-Wert
IGA-Scores „erscheinungsfrei“ (0) oder „nahezu erscheinungsfrei“ (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
IGA-Scores „erscheinungsfrei“ (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
PASI-75-Responder, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
PASI-90-Responder, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
PASI-100-Responder, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Veränderung des CDLQI gegenüber Baseline LS-Mittelwert (95 % KI) ^a	–1,88 (–3,81, 0,05)	–7,28 (–8,87, –5,68)	< 0,001

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index.

^a LS-Mittelwert = Mittelwert der kleinsten Quadrate.

Nach der 16-wöchigen placebokontrollierten Phase in Teil 1 der PROTOSTAR-Studie wurde die Behandlung der mit Guselkumab behandelten Patienten, die in Woche 16 PASI-90 erreicht hatten, abgesetzt. Ein Verlust des PASI-90-Ansprechens wurde bereits 12 Wochen nach Absetzen der Guselkumab-Behandlung beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Verlust des PASI-90-Ansprechens etwa 24 Wochen betrug. Von den mit Guselkumab behandelten Patienten, die in Woche 16 kein PASI-90-Ansprechen erreichten, zeigten 72,2 % der Patienten, die eine zusätzliche 32-wöchige Fortsetzung der Guselkumab-Behandlung erhielten, in Woche 52 ein PASI-75-Ansprechen, und 61,1 % erreichten in Woche 52 ein PASI-90-Ansprechen.

Bei Patienten, die in Woche 0 randomisiert Placebo erhielten, in Woche 16 kein PASI-90-Ansprechen erreichten und auf Guselkumab umgestellt wurden, erreichten 95,0 % bzw. 65,0 % in Woche 52 ein PASI-75- bzw. PASI-90-Ansprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kinder und Jugendliche

Die Steady-State-Talserumkonzentrationen von Guselkumab wurden bis Woche 20 bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erreicht, die mit einer subkutanen Injektion von Guselkumab mittels 45 mg/0,45 ml Fertigpen oder 100 mg Fertigspritze behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.2), und lagen im Bereich der bei Erwachsenen beobachteten Konzentrationen.

Das empfohlene Dosierungsschema führt bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis zu einer vorhergesagten systemischen Exposition gegenüber Guselkumab, die über den gesamten Körpergewichtsbereich hinweg mit derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar ist.

Erwachsene

Resorption

Nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 100 mg bei gesunden Probanden erreichte Guselkumab innerhalb von ca. 5,5 Tagen nach Dosisanwendung eine mittlere (\pm SD) maximale Serumkonzentration (C_{\max}) von $8,09 \pm 3,68$ µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von Guselkumab nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 100 mg bei gesunden Probanden wurde auf ca. 49 % geschätzt.

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde nach subkutaner Anwendung von Guselkumab 100 mg in Woche 0 und 4 und danach alle 8 Wochen die Steady-State-Serumkonzentration von Guselkumab in

Woche 20 erreicht. Die mittlere (\pm SD) Steady-State-Talserumkonzentration von Guselkumab betrug in zwei Phase-III-Studien in Patienten mit Plaque-Psoriasis $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ bzw. $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Verteilung

Nach einer einzelnen intravenösen Anwendung bei gesunden Probanden lag das mittlere Verteilungsvolumen in der terminalen Phase (V_z) über die Studien hinweg im Bereich von ca. 7 bis 10 l.

Biotransformation

Der exakte Stoffwechselweg von Guselkumab wurde nicht charakterisiert. Es ist zu erwarten, dass Guselkumab als humaner IgG-mAk in der gleichen Weise wie endogenes IgG über katabole Wege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die mittlere systemische Clearance (CL) nach einer einzelnen intravenösen Anwendung bei gesunden Probanden lag über die Studien hinweg im Bereich von 0,288 bis 0,479 l/Tag. Die mittlere Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Guselkumab betrug über die Studien hinweg bei gesunden Probanden ca. 17 Tage und bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ca. 15 bis 18 Tage.

Populationsspezifische Analysen der Pharmakokinetik zeigten, dass die gleichzeitige Einnahme von NSARs, oralen Corticosteroiden und csDMARDs wie MTX die Clearance von Guselkumab nicht beeinflusste.

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Guselkumab-Exposition (C_{max} und AUC) nahm nach einer einzelnen subkutanen Injektion über einen Dosisbereich von 10 mg bis 300 mg hinweg bei gesunden Probanden und Patienten mit Plaque-Psoriasis in annähernd dosisproportionaler Weise zu.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezifische Studie zur Ermittlung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Guselkumab durchgeführt. Die Elimination von unverändertem Guselkumab, einem IgG-mAk, über die Nieren ist vermutlich gering und von geringer Bedeutung; desgleichen wird nicht erwartet, dass Leberfunktionsstörungen die Guselkumab-Clearance beeinflussen, da die Elimination von IgG-mAk hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus erfolgt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen bei Erwachsenen hatten die Kreatinin-Clearance oder die Leberfunktion keinen bedeutenden Einfluss auf die Guselkumab-Clearance.

Körpergewicht

Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Guselkumab nehmen mit zunehmendem Körpergewicht zu, und die Dosierung wird für ein Körpergewicht von bis zu 40 kg angepasst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- sowie prä- und postnataler Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Javaneraffen war Guselkumab bei intravenöser und subkutaner Anwendung gut verträglich. Eine wöchentliche subkutane Dosis von 50 mg/kg bei Affen ergab Expositionswerte (AUC) von mindestens dem 23-Fachen der maximalen klinischen Exposition nach einer intravenösen Dosis von 200 mg. Außerdem wurden bei der Durchführung der Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und in einer zielgerichteten pharmakologischen Studie zur Herz-Kreislauf-Sicherheit an Javaneraffen keine unerwünschten immuntoxischen Wirkungen oder pharmakologischen Wirkungen auf die Herz-Kreislauf-Sicherheit beobachtet.

Bei histopathologischen Untersuchungen wurden keine präneoplastischen Veränderungen beobachtet, weder bei Tieren, die bis zu 24 Wochen behandelt wurden noch nach einer anschließenden 12-wöchigen Erholungsphase, während der Wirkstoff im Serum feststellbar war.

Es wurden keine Studien zur Mutagenität oder zum kanzerogenen Potential von Guselkumab durchgeführt.

Bei einer postnatalen Messung an Tag 28 war Guselkumab in der Muttermilch von Javaneraffen nicht nachweisbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,45 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas, integriert in einen Fertigpen zur einmaligen Anwendung mit einem automatischen Nadelschutz und einem Kolben zur Einstellung der Dosis.

Tremfya ist in Packungen mit jeweils einem Fertigpen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach der Entnahme des Fertigpens aus dem Kühlschrank ist der Fertigpen im Umkarton zu belassen und bis zur Injektion von Tremfya 30 Minuten zu warten, damit der Fertigpen Raumtemperatur erreicht. Der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Vor Gebrauch des Fertigpens empfiehlt es sich, diesen visuell zu prüfen. Die Lösung soll klar und farblos bis hellgelb sein und kann wenige kleine weiße oder durchsichtige Partikel enthalten. Tremfya darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder große Partikel enthält.

Jeder Packung liegt eine Anleitung mit dem Titel „Hinweise zur Anwendung“ bei, in welcher die Vorbereitung und Anwendung des Fertigpens ausführlich beschrieben sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1234/012 (1 Fertigpen)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. November 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2022

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig