

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju.

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml otopine.

Guselkumab je potpuno humano imunoglobulinsko G1 lambda (IgG1 $\lambda$ ) monoklonsko protutijelo na protein interleukin 23 (IL-23), proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina je bistra te bezbojna do svijetložuta.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Tremfya je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Tremfya je namijenjena za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju plak psorijaze.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Tremfya je 100 mg supkutanom injekcijom u 0. i 4. tjednu, nakon čega se primjenjuje doza održavanja svakih 8 tjedana.

U bolesnika koji ne ostvare odgovor nakon 16 tjedana liječenja treba razmotriti prekid liječenja.

#### *Starije osobe ( $\geq 65$ godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Postoje ograničene informacije o primjeni u ispitanika u dobi od  $\geq 65$  godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Tremfya se nije ispitivala u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje. Za dodatne informacije o eliminaciji guselkumaba vidjeti dio 5.2.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tremfya u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Supkutana primjena. Ako je moguće, treba izbjegavati injiciranje u područja na koži zahvaćena psorijazom.

Nakon propisne obuke o tehnici supkutanog injiciranja, bolesnici mogu sami injicirati lijek Tremfya ako liječnik utvrdi da je to prikladno. Međutim, liječnik treba osigurati odgovarajuće medicinsko praćenje bolesnika. Bolesnike treba uputiti da injiciraju punu dozu lijeka Tremfya u skladu s 'Uputama za uporabu' koje dolaze u pakiranju lijeka.

Za dodatne upute za pripremu i posebne mjere opreza pri rukovanju vidjeti dio 6.6 i 'Upute za uporabu'.

### **4.3 Kontraindikacije**

Ozbiljna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički važne aktivne infekcije (npr. aktivna tuberkuloza, vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Infekcije

Tremfya može povećati rizik od infekcija. Liječenje lijekom Tremfya ne smije se započeti u bolesnika s bilo kakvom klinički važnom aktivnom infekcijom sve dok se ona ne povuče ili ne liječi na odgovarajući način.

Bolesnike koji se liječe lijekom Tremfya treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi klinički važne kronične ili akutne infekcije. Ako se kod bolesnika razvije klinički važna ili ozbiljna infekcija ili ako on ne odgovara na standardnu terapiju, treba ga pažljivo nadzirati, a primjenu lijeka Tremfya prekinuti dok se infekcija ne povuče.

#### Testiranje na tuberkulozu prije liječenja

Prije uvođenja lijeka Tremfya potrebno je utvrditi imaju li bolesnici tuberkulozu. Bolesnike koji primaju lijek Tremfya treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja. U bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su primili odgovarajuću terapiju, potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije uvođenja lijeka Tremfya.

#### Preosjetljivost

Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, treba odmah prekinuti primjenu lijeka Tremfya i uvesti odgovarajuću terapiju.

#### Cijepljenje

Prije početka liječenja lijekom Tremfya potrebno je razmotriti primjenu svih potrebnih cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe lijekom Tremfya ne smiju istodobno primiti živa cjepiva. Nema dostupnih podataka o odgovoru na živa ili inaktivirana cjepiva.

Prije primjene živih virusnih ili živih bakterijskih cjepiva potrebno je prekinuti liječenje lijekom Tremfya tijekom najmanje 12 tjedana nakon posljednje doze, a primjena se može nastaviti 2 tjedna nakon cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo za dodatne informacije i smjernice o istodobnoj primjeni imunosupresivnih lijekova nakon cijepljenja.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Interakcije sa supstratima CYP450

U jednom ispitivanju faze I provedenom u ispitanika s umjerenom do teškom plak psorijazom promjene u sistemskoj izloženosti ( $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$ ) midazolamu, S-varfarinu, omeprazolu, dekstrometorfanu i kofeinu nakon jedne doze guselkumaba nisu bile klinički značajne, što ukazuje na to da interakcije između guselkumaba i supstrata različitih CYP enzima (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) nisu vjerojatne. Nije potrebno prilagođavati dozu pri istodobnoj primjeni guselkumaba i supstrata CYP450.

### Istodobna imunosupresivna terapija ili fototerapija

Nisu se ocjenjivale sigurnost i djelotvornost lijeka Tremfya u kombinaciji s imunosupresivima (uključujući biološke lijekove) ili fototerapijom.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 12 tjedana po završetku liječenja.

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni guselkumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Tremfya tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se guselkumab u majčino mlijeko. Budući da se imunoglobulini izlučuju u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za dojenčće. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Tremfya za ženu, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 12 tjedana nakon posljednje doze, ili obustaviti liječenje lijekom Tremfya. Vidjeti dio 5.3 za informacije o izlučivanju guselkumaba u mlijeko životinja (ženki makaki majmuna).

### Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak guselkumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tremfya ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava lijeka bila je infekcija gornjih dišnih putova.

### Tablični prikaz nuspojava

Ukupno je lijekom Tremfya liječeno 1748 bolesnika u jednom ispitivanju faze II i trima ispitivanjima faze III provedenima kod plak psorijaze. Među njima su 1393 ispitanika sa psorijazom bila izložena lijeku Tremfya tijekom najmanje 6 mjeseci, dok je njih 728 bilo izloženo najmanje 1 godinu (liječenje tijekom 48 tjedana).

Učestalost specificiranih nuspojava utvrđena je na temelju analize objedinjenih podataka prikupljenih u 823 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koja su primala lijek Tremfya tijekom placebom kontroliranih razdoblja dvaju ispitivanja faze III.

Nuspojave (Tablica 1) su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i

< 1/100), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja**

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
	često	gastroenteritis
	često	herpes simpleks infekcije
	često	tinea infekcije
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	eritem na mjestu injiciranja
	manje često	bol na mjestu injiciranja

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Gastroenteritis*

U placebom kontroliranim razdobljima dvaju kliničkih ispitivanja faze III gastroenteritis se češće javljao u skupini liječenoj lijekom Tremfya (1,1%) nego u onoj koja je primala placebo (0,7%). Gastroenteritis kao nuspojava nije bio ozbiljan i nije doveo do prekida liječenja lijekom Tremfya tijekom 48 tjedana.

##### *Reakcije na mjestu injiciranja*

U dvama kliničkim ispitivanjima faze III reakcije na mjestu injiciranja su se tijekom 48 tjedana javile kod 0,7% injekcija lijeka Tremfya i 0,3% injekcija placeba. Slučajevi eritema na mjestu injiciranja i boli na mjestu injiciranja bili su blage do umjerene težine, nijedan nije bio ozbiljan i nijedan nije doveo do prekida liječenja lijekom Tremfya.

##### *Imunogenost*

Imunogenost lijeka Tremfya ocjenjivala se osjetljivim imunotestom otpornim na lijek. Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze II i faze III, protutijela na lijek su se tijekom najviše 52 tjedna liječenja razvila u manje od 6% ispitanika liječenih lijekom Tremfya. Među ispitanicima u kojih su se razvila protutijela na lijek, njih približno 7% (što čini 0,4% svih ispitanika liječenih lijekom Tremfya) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Protutijela na lijek nisu bila povezana sa smanjenom djelotvornošću ni razvojem reakcija na mjestu injiciranja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim su se ispitivanjima primjenjivale jednokratne intravenske doze guselkumaba do 987 mg (10 mg/kg) u zdravih dobrovoljaca te jednokratne supkutane doze guselkumaba do 300 mg u bolesnika s plak psorijazom, bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja potrebno je nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**.

#### Mehanizam djelovanja

Guselkumab je humano IgG1 $\lambda$  monoklonsko protutijelo koje se selektivno vezuje za protein interleukin 23 (IL-23) s velikom specifičnošću i afinitetom. IL-23, koji je regulacijski citokin, utječe na diferencijaciju, ekspanziju i preživljenje podskupina T-stanica (npr. Th17 stanica i Tc17 stanica) i podskupina prirodnih imunskih stanica, koje predstavljaju izvore izvršnih citokina, uključujući IL-17A, IL-17F i IL-22 – interleukina koji potiču upalnu bolest. Pokazalo se da selektivna blokada IL-23 kod ljudi dovodi do normalizacije stvaranja tih citokina.

Razine IL-23 povišene su u koži bolesnika s plak psorijazom. Pokazalo se da u *in vitro* modelima guselkumab inhibira biološku aktivnost IL-23 blokiranjem njegove interakcije s receptorom za IL-23 na staničnoj površini, čime ometa signalizaciju, aktivaciju te citokinske kaskade posredovane IL-23. Guselkumab svoje kliničke učinke kod plak psorijaze ostvaruje blokadom signalnog puta citokina IL-23.

#### Farmakodinamički učinci

U jednom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom smanjilo ekspresiju gena za signalizaciju putem IL-23/Th17 i profile genske ekspresije povezane s psorijazom, što su pokazale analize mRNK iz biopsijskih uzoraka kožnih lezija bolesnika s plak psorijazom uzetih u 12. tjednu u odnosu na one uzete na početku ispitivanja. U istom je ispitivanju faze I liječenje guselkumabom dovelo do poboljšanja histoloških mjerila psorijaze u 12. tjednu, uključujući smanjenje debljine epiderme i gustoće T-stanica. Osim toga, u ispitivanjima faze II i faze III primijećene su i smanjene serumske vrijednosti IL-17A, IL-17F i IL-22 u bolesnika liječenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ti su rezultati u skladu s kliničkom korišću primijećenom kod liječenja plak psorijaze guselkumabom.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale su se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, aktivnim lijekom kontrolirana ispitivanja faze III provedena u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju.

#### *VOYAGE 1 i VOYAGE 2*

U dvama su se ispitivanjima (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) ocjenjivale djelotvornost i sigurnost guselkumaba ocjenjivale u odnosu na placebo i adalimumab u 1829 odraslih bolesnika. Bolesnici randomizirani za liječenje guselkumabom (N=825) primili su 100 mg u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana do 48. tjedna (VOYAGE 1) odnosno 20. tjedna (VOYAGE 2). Bolesnici randomizirani za liječenje adalimumabom (N=582) primili su 80 mg u 0. tjednu i 40 mg u 1. tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan do 48. tjedna (VOYAGE 1) odnosno 23. tjedna (VOYAGE 2). U oba su ispitivanja bolesnici randomizirani za primanje placeba (N=422) primili 100 mg guselkumaba u 16. i 20. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana nakon toga. Bolesnici randomizirani za primanje guselkumaba u 0. tjednu ispitivanja VOYAGE 2 koji su u 28. tjednu ostvarili odgovor PASI 90 prema indeksu težine i proširenosti psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) bili su ponovno randomizirani za nastavak liječenja guselkumabom svakih 8 tjedana (terapija održavanja) ili za primanje placeba (povlačenje terapije). Bolesnici iz skupine liječene adalimumabom koji nisu ostvarili odgovor PASI 90 počeli su primati guselkumab u 28. i 32. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana nakon toga. Sve se bolesnike pratilo tijekom do 48 tjedana nakon prve primjene ispitivanog lijeka.

Početne značajke bolesti ispitivanih populacija u ispitivanjima VOYAGE 1 i 2 bile su ujednačene, pa je medijan zahvaćene površine tijela iznosio 22% odnosno 24%, medijan početnog PASI rezultata bio je 19 u oba ispitivanja, medijan početnog rezultata prema indeksu kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) iznosio je 14 odnosno 14,5, tešku bolest na početku ispitivanja prema općoj ocjeni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) imalo

je 25% odnosno 23% bolesnika, dok je psorijatični artritis u anamnezi imalo 19% odnosno 18% bolesnika.

Među svim bolesnicima uključenima u ispitivanja VOYAGE 1 i 2, njih 32% odnosno 29% prethodno nije primalo ni konvencionalnu sistemsku ni biološku terapiju, 54% odnosno 57% bolesnika prethodno je primalo fototerapiju, dok je 62% odnosno 64% bolesnika prethodno bilo liječeno konvencionalnom sistemskom terapijom. U oba je ispitivanja 21% bolesnika prethodno primalo biološku terapiju, uključujući 11% njih koji su primili najmanje jedan inhibitor faktora tumorske nekroze alfa (engl. *tumour necrosis factor alpha*, TNF $\alpha$ ), dok ih je približno 10% primalo inhibitor IL-12/IL-23.

Djelotvornost guselkumaba ocjenjivala se s obzirom na ukupnu kožnu bolest, regionalnu bolest (vlasite, šake i stopala te nokti) te kvalitetu života i ishode koje su prijavljivali bolesnici. Koprimaryne mjere ishoda u ispitivanjima VOYAGE 1 i 2 bile su udio bolesnika koji su postigli IGA rezultat 0/1 (bez bolesti ili minimalna bolest) i odgovor PASI 90 u 16. tjednu u odnosu na placebo (vidjeti Tablicu 2).

#### Ukupna kožna bolest

Liječenje guselkumabom dovelo je do značajnog poboljšanja mjera aktivnosti bolesti u odnosu na placebo i adalimumab u 16. tjednu te u odnosu na adalimumab u 24. i 48. tjednu. Ključni rezultati za djelotvornost kod primarnih i glavnih sekundarnih mjera ishoda navedeni su u Tablici 2 u nastavku.

**Tablica 2: Sažetak rezultata za kliničke odgovore u ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> p < 0,001 za usporedbu guselkumaba i placeba.

<sup>b</sup> p < 0,001 za usporedbu guselkumaba i adalimumaba kod glavnih sekundarnih mjera ishoda.

<sup>c</sup> p < 0,001 za usporedbe guselkumaba i placeba kod koprimarynih mjera ishoda.

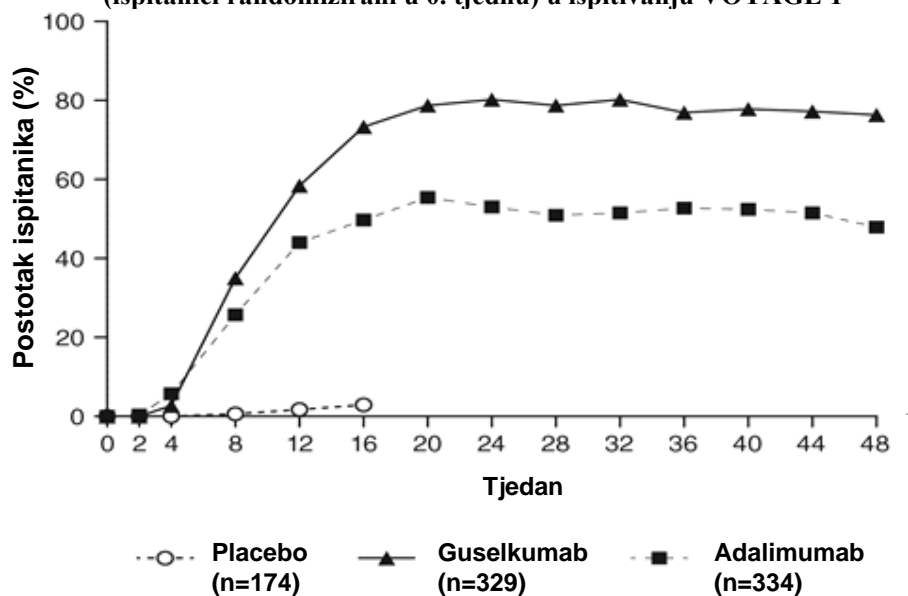
<sup>d</sup> Nisu provedene usporedbe guselkumaba i adalimumaba.

<sup>e</sup> p < 0,001 za usporedbu guselkumaba i adalimumaba.

#### Odgovor tijekom vremena

Guselkumab je pokazao brz nastup djelovanja, uz značajno veće postotno poboljšanje PASI rezultata u usporedbi s placeboom već u 2. tjednu (p < 0,001). Postotak ispitanika koji su postigli odgovor PASI 90 bio je brojčano veći uz guselkumab nego uz adalimumab počevši od 8. tjedna, a razlika je bila najveća oko 20. tjedna (VOYAGE 1 i 2) i održala se do 48. tjedna (VOYAGE 1).

**Slika 1: Postotak ispitanika koji su postigli odgovor PASI 90 do 48. tjedna po posjetu (ispitanici randomizirani u 0. tjednu) u ispitivanju VOYAGE 1**



Djelotvornost i sigurnost guselkumaba dokazana je neovisno o dobi, spolu, rasi, tjelesnoj težini, lokaciji lezija, početnoj težini bolesti prema PASI rezultatu, istodobnom psorijatičnom artritisu i prethodnom liječenju biološkom terapijom. Guselkumab je bio djelotvoran u bolesnika koji prethodno nisu primali konvencionalnu sistemsku terapiju, onih koji prethodno nisu primali biološku terapiju i bolesnika prethodno izloženih biološkim lijekovima.

U 48. tjednu ispitivanja VOYAGE 2 odgovor PASI 90 postiglo je 88,6% bolesnika koji su primali guselkumab kao terapiju održavanja, u usporedbi s 36,8% onih kojima je terapija povučena u 28. tjednu ( $p < 0,001$ ). Gubitak odgovora PASI 90 zabilježen je već 4 tjedna nakon povlačenja terapije guselkumabom, a medijan vremena do gubitka odgovora PASI 90 iznosio je približno 15 tjedana.

U ispitivanju VOYAGE 2, od 112 ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu uspjeli postići odgovor PASI 90 u 28. tjednu, njih 66% postiglo je odgovor PASI 90 nakon 20 tjedana liječenja guselkumabom. U bolesnika koji su prešli s adalimumaba na guselkumab nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni nalazi.

#### Regionalna bolest

U 16. tjednu ispitivanja VOYAGE 1 i 2 primijećena su značajna poboljšanja psorijaze vlasišta, šaka i stopala te noktiju (što se mjerilo općom ispitivačevom ocjenom vlasišta [engl. *Scalp-specific Investigator Global Assessment*, ss-IGA], općom liječnikovom ocjenom šaka i/ili stopala [engl. *Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*, hf-PGA], općom liječnikovom ocjenom noktiju na prstima ruku [engl. *Fingernail Physician's Global Assessment*, f-PGA] odnosno indeksom težine psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSII,]) u bolesnika liječenih guselkumabom u odnosu na one koji su primali placebo ( $p < 0,001$ , Tablica 3). Guselkumab se pokazao superiornim adalimumabu kod psorijaze vlasišta te šaka i stopala u 24. tjednu (VOYAGE 1 i 2) i 48. tjednu (VOYAGE 1) ( $p \leq 0,001$ , osim za psorijazu šaka i stopala u 24. tjednu [VOYAGE 2] i 48. tjednu [VOYAGE 1],  $p < 0,05$ ).

**Tablica 3: Sažetak rezultata za odgovore regionalne bolesti u ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> Uključuje samo ispitanike koji su na početku ispitivanja imali ss-IGA, f-PGA ili hf-PGA rezultat  $\geq 2$  ili NAPSI rezultat  $> 0$ .

<sup>b</sup> Uključuje samo ispitanike koji su ostvarili poboljšanje početnog ss-IGA i/ili hf-PGA rezultata za  $\geq 2$  stupnja.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  za usporedbu guselkumaba i placeba kod glavne sekundarne mjere ishoda.

<sup>d</sup> Nisu provedene usporedbe guselkumaba i adalimumaba.

<sup>e</sup>  $p < 0,001$  za usporedbu guselkumaba i placeba.

Kvaliteta života vezana uz zdravlje / Ishodi koje prijavljuju bolesnici

U oba su ispitivanja (VOYAGE 1 i 2) u 16. tjednu opažena značajno veća poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje, mjerene indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (DLQI), te simptoma (svrbež, bol, žarenje, peckanje i zatezanje kože) i znakova psorijaze (suhoca, pucanje, ljuškanje, ljuštenje ili perutanje, crvenilo i krvarenje kože) koje su prijavili bolesnici, mjerenih temeljem unosa u dnevnik simptoma i znakova psorijaze (engl. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*, PSSD) u bolesnika liječenih guselkumabom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (Tablica 4). Znakovi poboljšanja ishoda koje prijavljuju bolesnici održali su se do 24. tjedna (VOYAGE 1 i 2) i 48. tjedna (VOYAGE 1).

**Tablica 4: Sažetak rezultata za ishode koje su prijavili bolesnici u ispitivanjima VOYAGE 1 i VOYAGE 2**

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
<b>DLQI, ispitanici s početnim rezultatom</b>	170	322	328	248	495	247
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (standardno odstupanje)						
16. tjedan	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) <sup>c</sup>	-9,3 (7,8) <sup>b</sup>	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) <sup>c</sup>	-9,7 (6,8) <sup>b</sup>
<b>PSSD rezultat za simptome, ispitanici s početnim rezultatom <math>&gt; 0</math></b>	129	248	273	198	410	200
Rezultat za simptome = 0, n (%)						
16. tjedan	1 (0,8)	67 (27,0) <sup>a</sup>	45 (16,5) <sup>b</sup>	0	112 (27,3) <sup>a</sup>	30 (15,0) <sup>b</sup>
<b>PSSD rezultat za znakove, ispitanici s početnim rezultatom <math>&gt; 0</math></b>	129	248	274	198	411	201
Rezultat za znakove = 0, n (%)						
16. tjedan	0	50 (20,2) <sup>a</sup>	32 (11,7) <sup>b</sup>	0	86 (20,9) <sup>a</sup>	21 (10,4) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  za usporedbu guselkumaba i placeba.

<sup>b</sup> Nisu provedene usporedbe guselkumaba i adalimumaba.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  za usporedbu guselkumaba i placeba kod glavnih sekundarnih mjera ishoda.

U ispitivanju VOYAGE 2, bolesnici liječeni guselkumabom ostvarili su, u usporedbi s placebo, značajno veće poboljšanje rezultata za kvalitetu života vezanu uz zdravlje, tjeskobu i depresiju te

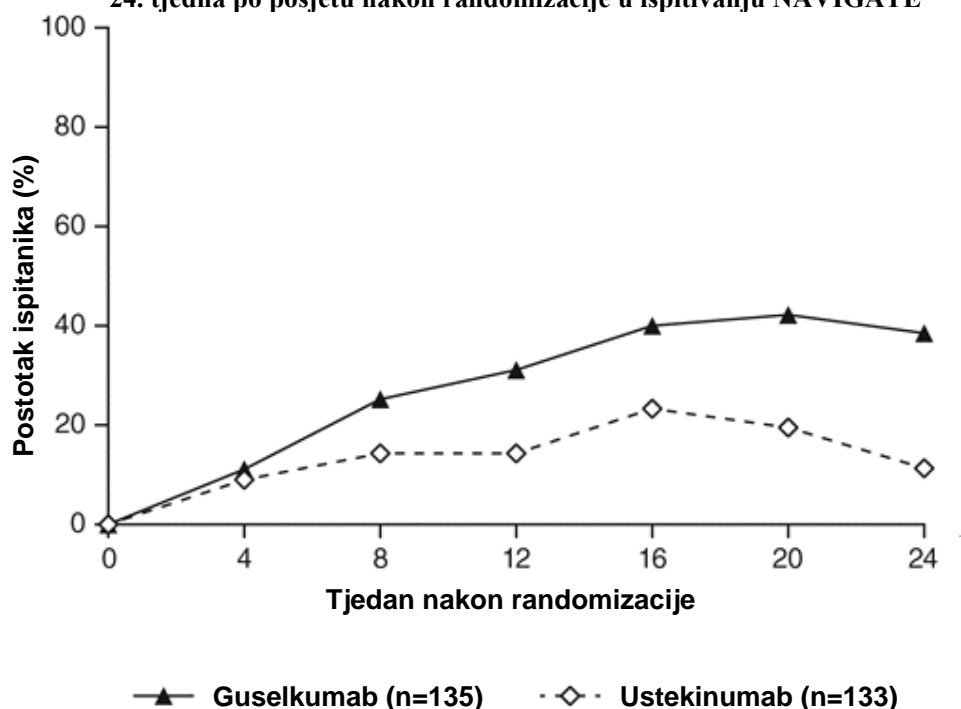
mjerila ograničenja pri radu od početka ispitivanja do 16. tjedna, što se mjerilo kratkim upitnikom o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (engl. *36-item Short Form*, SF-36), bolničkom ljestvicom za ocjenu tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) odnosno upitnikom o ograničenjima pri radu (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ). Poboljšanja SF-36, HADS i WLQ rezultata održala su se do 48. tjedna među ispitanicima randomiziranima za primanje terapije održavanja u 28. tjednu.

#### *NAVIGATE*

U ispitivanju NAVIGATE ocjenjivala se djelotvornost guselkumaba u bolesnika s nedovoljno dobrim odgovorom na ustekinumab u 16. tjednu (tj. bolesnika koji nisu ostvarili odgovor 'bez bolesti' ili 'minimalna bolest', definiran IGA rezultatom  $\geq 2$ ). Svi su bolesnici (N=871) otvoreno primili ustekinumab (45 mg  $\leq$  100 kg i 90 mg  $>$  100 kg) u 0. i 4. tjednu. U 16. tjednu, 268 bolesnika s IGA rezultatom  $\geq 2$  bilo je randomizirano za nastavak liječenja ustekinumabom (N=133) svakih 12 tjedana ili za početak liječenja guselkumabom (N=135), s primjenom u 16. i 20. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana nakon toga. Početne značajke randomiziranih ispitanika bile su slične onima opaženima u ispitivanjima VOYAGE 1 i 2.

Nakon randomizacije, primarna mjera ishoda bio je broj posjeta nakon randomizacije između 12. i 24. tjedna pri kojima su bolesnici postigli IGA rezultat 0/1 i poboljšanje od  $\geq 2$  stupnja. Bolesnike se ocjenjivalo svaka četiri tjedna, tijekom ukupno četiri posjeta. Među bolesnicima koji pri randomizaciji nisu imali dovoljno dobar odgovor na ustekinumab, značajno veće poboljšanje u djelotvornosti primijećeno je u bolesnika koji su prešli na guselkumab nego u onih koji su nastavili liječenje ustekinumabom. Između 12. i 24. tjedna nakon randomizacije bolesnici liječeni guselkumabom postizali su IGA rezultat 0/1 uz poboljšanje za  $\geq 2$  stupnja dvostruko češće nego bolesnici liječeni ustekinumabom (srednja vrijednost: 1,5 naspram 0,7 posjeta;  $p < 0,001$ ). Osim toga, u 12. tjednu nakon randomizacije veći je udio bolesnika liječenih guselkumabom nego onih koji su primali ustekinumab postigao IGA rezultat 0/1 i poboljšanje za  $\geq 2$  stupnja (31,1% naspram 14,3%;  $p = 0,001$ ) te odgovor PASI 90 (48% naspram 23%,  $p < 0,001$ ). Razlike u stopama odgovora između bolesnika liječenih guselkumabom i onih koji su primali ustekinumab bile su primjetne već 4 tjedna nakon randomizacije (11,1% odnosno 9,0%), a najveće su bile 24 tjedna nakon randomizacije (vidjeti Sliku 2). U bolesnika koji su prešli s ustekinumaba na guselkumab nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni nalazi.

**Slika 2: Postotak ispitanika koji su postigli IGA rezultat 0 ('bez bolesti') ili 1 ('minimalna bolest') te poboljšanje IGA rezultata za najmanje 2 stupnja od 0. tjedna do 24. tjedna po posjetu nakon randomizacije u ispitivanju NAVIGATE**



#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka lijek Tremfya u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje plak psorijaze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Nakon jedne supkutane injekcije guselkumaba od 100 mg u zdravih ispitanika, srednja vrijednost ( $\pm$  SD) vršnih serumskih koncentracija ( $C_{max}$ ) guselkumaba od  $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$  postignuta je približno 5,5 dana nakon primjene doze.

Nakon supkutane primjene 100 mg guselkumaba u 0. i 4. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga, serumske koncentracije guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 20. tjedna. Srednja vrijednost ( $\pm$  SD) najnižih serumskih koncentracija guselkumaba u stanju dinamičke ravnoteže u dvama ispitivanjima faze III iznosila je  $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$  odnosno  $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$ .

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost guselkumaba nakon jedne supkutane injekcije doze od 100 mg u zdravih ispitanika iznosila je približno 49%.

#### Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije tijekom terminalne faze ( $V_z$ ) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od približno 7 do 10 l u svim ispitivanjima.

#### Biotransformacija

Točan put kojim se guselkumab metabolizira nije okarakteriziran. Budući da je guselkumab humano IgG monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

### Eliminacija

Srednja vrijednost sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene zdravim ispitanicima kretala se u rasponu od 0,288 do 0,479 l/dan u svim ispitivanjima. Srednja vrijednost poluvijeka ( $T_{1/2}$ ) guselkumaba u svim je ispitivanjima iznosila približno 17 dana u zdravih ispitanika te približno 15 do 18 dana u bolesnika s plak psorijazom.

### Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost guselkumabu ( $C_{max}$  i AUC) nakon jedne supkutane injekcije doza u rasponu od 10 mg do 300 mg u zdravih ispitanika ili bolesnika s plak psorijazom povećavala se približno proporcionalno dozi.

### Stariji bolesnici

Nisu provedena specifična ispitivanja primjene u starijih bolesnika. Od 1384 bolesnika s plak psorijazom koji su bili izloženi guselkumabu i uključeni u populacijsku farmakokinetičku analizu, 70 bolesnika imalo je 65 ili više godina, uključujući 4 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da nema primjetnih promjena procijenjene vrijednosti CL/F u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina u odnosu na one mlađe od 65 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nije provedeno specifično ispitivanje kojim bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije na farmakokinetiku guselkumaba. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nepromijenjenog guselkumaba, koji je IgG monoklonsko protutijelo, biti niska i od neznatne važnosti. Slično tome, IgG monoklonska protutijela uglavnom se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na klirens guselkumaba.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti te prenatalnog i postnatalnog razvoja.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima guselkumab se dobro podnosio i nakon intravenske i nakon supkutane primjene. Tjedna supkutana primjena doze od 50 mg/kg majmunima dovela je do izloženosti (AUC) i vrijednosti  $C_{max}$  koje su bile najmanje 49 puta odnosno  $> 200$  puta veće od onih zabilježenih u farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u ljudi. Osim toga, tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ciljanog farmakološkog ispitivanja sigurnosti za kardiovaskularni sustav provedenog na makaki majmunima nisu primijećeni štetni imunotoksični ni kardiovaskularni učinci.

Nisu opažene predneoplastične promjene u histopatološkim ocjenama životinja liječenih do 24 tjedna kao ni nakon 12-tjednog razdoblja oporavka tijekom kojega su razine lijeka bile mjerljive u serumu.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti ni kancerogenosti guselkumaba.

Guselkumab nije pronađen u mlijeku ženki makaki majmuna pri mjerenju provedenom 28. dana nakon okota.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

histidin  
histidinklorid hidrat  
polisorbat 80  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1 ml otopine u napunjenoj staklenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom i zaštitnim pokrovom igle u automatskom štitniku za iglu.  
Guselkumab dolazi u pakiranju koje sadrži jednu napunjenu štrcaljku.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nakon vadenja iz hladnjaka napunjenu štrcaljku treba ostaviti u kutiji i pričekati 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu prije nego što se Tremfya injicira. Napunjena štrcaljka ne smije se tresti.

Prije primjene preporučuje se vizualno pregledati napunjenu štrcaljku. Otopina mora biti bistra i bezbojna do svijetložuta, a smije sadržavati nekoliko malih bijelih ili prozirnih čestica. Tremfya se ne smije primijeniti ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike čestice.

U svakoj kutiji lijeka Tremfya nalaze se ‘Upute za uporabu’, u kojima se detaljno opisuje postupak pripreme i primjene lijeka napunjenom štrcaljkom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1234/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu/>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I> PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Irska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**TEKST NA KUTIJI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (100 mg)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tremfya 100 mg otopina za injekciju  
guselkumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Ne tresti  
Supkutana primjena  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1234/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tremfya 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (100 mg)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Tremfya 100 mg  
injekcija  
guselkumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki guselkumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Tremfya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya
3. Kako primjenjivati lijek Tremfya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tremfya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Tremfya i za što se koristi**

Tremfya sadrži djelatnu tvar guselkumab, koji je vrsta proteina koja se zove 'monoklonsko protutijelo'.

Djeluje tako da blokira aktivnost proteina pod nazivom IL-23, čije su razine povećane u osoba s psorijazom.

Tremfya se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenom do teškom 'plak psorijazom' – upalnom bolešću koja zahvaća kožu i nokte.

Tremfya može poboljšati stanje kože i izgled noktiju te ublažiti simptome poput ljuštenja, perutanja, ljuštenja, svrbeža, boli i žarenja.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Tremfya**

##### **Nemojte primijeniti lijek Tremfya**

- ako ste alergični na guselkumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da ste biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite lijek Tremfya.
- ako imate aktivnu infekciju, uključujući aktivnu tuberkulozu

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Tremfya:

- ako se liječite zbog infekcije
- ako imate infekciju koja ne prolazi ili se stalno vraća

- ako imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekime tko ima tuberkulozu
- ako mislite da imate infekciju ili imate simptome infekcije (pogledajte odlomak ‘Pripazite na infekcije i alergijske reakcije’ u nastavku)
- ako ste nedavno primili cjepivo ili ako trebate primiti neko cjepivo tijekom liječenja lijekom Tremfya

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Tremfya.

### **Pripazite na infekcije i alergijske reakcije**

Tremfya može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcija, pa može povećati rizik od infekcija i alergijskih reakcija. Odmah obavijestite svog liječnika ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji znak infekcije ili alergijske reakcije dok primjenjujete lijek Tremfya. Takvi su znakovi navedeni u nastavku.

#### ***Infekcije***

- |   |  |
|---|--|
| - vrućica ili simptomi nalik gripi                        | - krv u iskašljaju (sluzi)   |
| - bolovi u mišićima                                       | - gubitak tjelesne težine  |
| - kašalj  | - proljev ili bol u trbuhu   |
| - nedostatak zraka  | - topla, crvena ili bolna koža ili                                   |
| - žarenje pri mokrenju ili učestalije mokrenje nego inače | - ranice na tijelu koje se razlikuju od onih koje uzrokuje psorijaza |

#### ***Alergijske reakcije***

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

### **Djeca i adolescenti**

Primjena lijeka Tremfya ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Tremfya**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti neko cjepivo. Ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa cjepiva) dok primjenjujete lijek Tremfya.

### **Trudnoća i dojenje**

- Tremfya se ne smije primjenjivati u trudnoći jer nisu poznati učinci tog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete lijek Tremfya i još najmanje 12 tjedana nakon posljednje doze lijeka Tremfya. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.
- Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti ili primjenjivati lijek Tremfya.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će lijek Tremfya utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### 3. Kako primjenjivati lijek Tremfya

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Koliko se lijeka Tremfya primjenjuje i koliko dugo**

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati lijek Tremfya.

- Doza je 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke), a daje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Injekciju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Drugu dozu primit ćete 4 tjedna nakon prve, a zatim ćete nastaviti primati injekcije svakih 8 tjedana.

Na početku će Vam lijek Tremfya injicirati Vaš liječnik ili medicinska sestra. Međutim, možda ćete u dogovoru s liječnikom odlučiti sami primjenjivati lijek Tremfya. U tom ćete slučaju proći obuku o tome kako injicirati lijek Tremfya. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakvih pitanja o samoinjiciranju. Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi.

Za detaljne upute o tome kako primjenjivati lijek Tremfya pažljivo pročitajte 'Upute za uporabu', koje dolaze u pakiranju lijeka.

#### **Ako primijenite više lijeka Tremfya nego što ste trebali**

Ako ste primili više lijeka Tremfya nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Tremfya**

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Tremfya, obavijestite o tome svog liječnika.

#### **Ako prestanete primjenjivati lijek Tremfya**

Ne smijete prestati primjenjivati lijek Tremfya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, simptomi psorijaze mogu se vratiti.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće su nuspojave odreda blage do umjerene težine. Ako bilo koja od njih postane teška, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Neke su nuspojave vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih putova

Neke su nuspojave česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u zglobovima (artralgija)
- proljev
- želučana viroza (gastroenteritis)
- crvenilo na mjestu injiciranja
- koprivnjača
- gljivična infekcija kože, primjerice između nožnih prstiju (npr. atletsko stopalo)
- herpes simpleks

Neke su nuspojave manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- bol na mjestu injiciranja

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Tremfya**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i kutiji iza oznake 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Ne tresti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži velike čestice. Prije primjene izvadite kutiju iz hladnjaka, ostavite napunjenu štrcaljku u njoj i pričekajte 30 minuta da se lijek ugrije na sobnu temperaturu.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Tremfya sadrži**

- Djelatna tvar je guselkumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 100 mg guselkumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza i voda za injekcije.

### **Kako Tremfya izgleda i sadržaj pakiranja**

Otopina za injekciju (injekcija). Tremfya je bistra te bezbojna do svijetložuta otopina. Dolazi u kutiji koja sadrži jednu jednodoznu staklenu štrcaljku od 1 ml.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel.: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

# Upute za uporabu lijeka Tremfya

## Napunjena štrcaljka



### ZA JEDNOKRATNU UPORABU

#### **Važno**

Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije lijeka Tremfya kod kuće, prije nego što pokušate injicirati lijek morate proći obuku o tome kako pravilno pripremiti i injicirati lijek Tremfya napunjenom štrcaljkom.

Pročitajte ove 'Upute za uporabu' prije nego što upotrijebite Tremfya napunjenu štrcaljku i svaku put kad dobijete novo pakiranje lijeka. One mogu sadržavati nove informacije. Ove upute za uporabu ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašoj bolesti i njezinu liječenju. Prije nego što započnete s injiciranjem pažljivo pročitajte i Uputu o lijeku te razgovarajte o svim pitanjima koja možda imate sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Tremfya napunjena štrcaljka namijenjena je za injiciranje lijeka pod kožu, a ne u mišić ili venu. Nakon injekcije igla će se povući u tijelo štrcaljke i ostati zaključana u tom položaju.



#### **Informacije o čuvanju**

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. **Ne** zamrzavati.

**Čuvajte lijek Tremfya i sve lijekove izvan dohvata djece.**

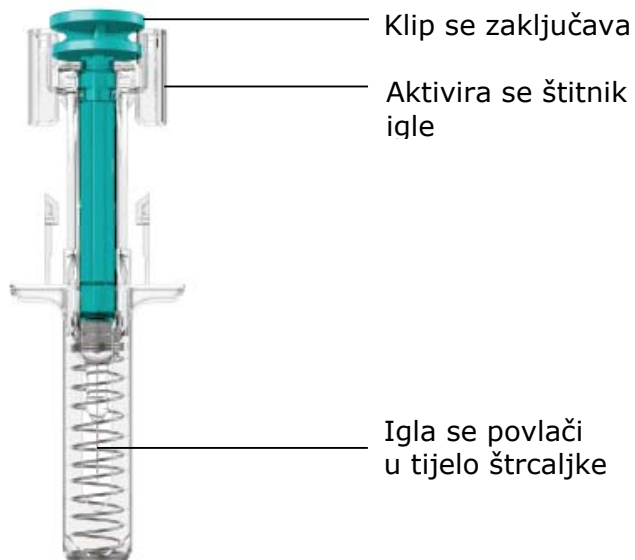
**Nemojte** ni u jednom trenutku tresti napunjenu štrcaljku.

## Kratki prikaz napunjene štrcaljke

### Prije injekcije



## Nakon injekcije



### Bit će Vam potreban sljedeći pribor:

- 1 tupfer natopljen alkoholom
  - 1 komad pamučne vate ili gaze
  - 1 samoljepljivi flaster
  - 1 spremnik za oštre predmete
- (pogledajte 3. korak)

## 1. Pripremite se za injekciju



### Pregledajte kutiju

Izvadite kutiju s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka. Ostavite napunjenu štrcaljku u kutiji i odložite je na ravnu površinu, a zatim pričekajte **najmanje 30 minuta** da se ugrije na sobnu temperaturu prije nego što je upotrijebite.

**Nemojte** je zagrijavati ni na koji drugi način.

**Provjerite rok valjanosti ('Rok valjanosti'<sup>[MZ11]</sup>)** na stražnjoj strani kutije.

**Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.

**Nemojte** injicirati lijek ako je kutija već otvorena na mjestu gdje se nalaze perforacije.

Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novi recept.



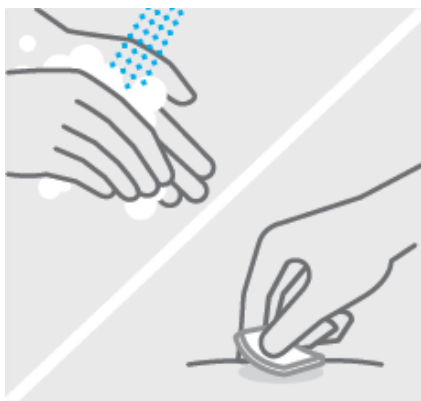
### Odaberite mjesto za injiciranje

Odaberite jedno od sljedećih mjesta za injekciju:

- **prednja strana bedara** (preporučeno)
- donji dio trbuha
  - **Nemojte** injicirati lijek unutar područja 5 cm oko pupka.
- stražnja strana nadlaktica (ako Vam injekciju daje njegovatelj)

**Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, koja se ljušti ili je tvrda.

**Nemojte** injicirati lijek u područja prekrivena ožiljcima ili strijama.

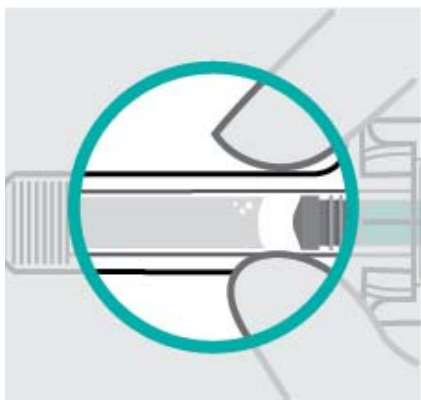


### **Očistite mjesto injiciranja**

Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

Obrišite odabrano mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pričekajte da se osuši.

Nakon što očistite mjesto injiciranja, **nemojte** ga dodirivati, sušiti fenom ili puhati po njemu.



### **Pregledajte tekućinu**

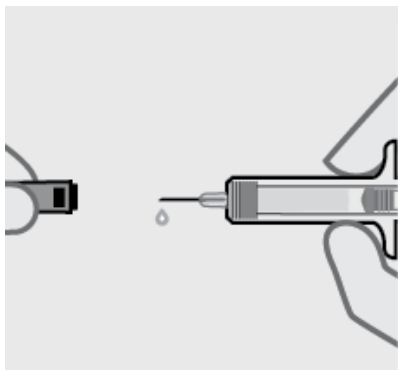
Izvadite napunjenu štrcaljku iz kutije.

Pregledajte tekućinu kroz prozorčić za provjeru. Mora biti bistra do svijetložuta i može sadržavati sitne bijele ili prozirne čestice. Možda ćete vidjeti i jedan ili više mjehurića zraka.

To je normalno.

**Nemojte** injicirati lijek ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži velike čestice. Ako niste sigurni, nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novi recept.

## 2. Injicirajte lijek Tremfya napunjenom štrcaljkom



### **Skinite pokrov igle**

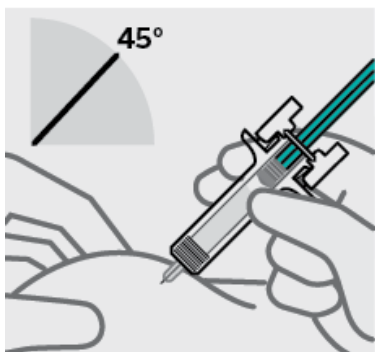
Uхватite štrcaljku za tijelo i povucite pokrov igle ravno s nje. Kapljica tekućine normalna je pojava.

**Injicirajte lijek unutar 5 minuta nakon skidanja pokrova igle.**

**Nemojte** vraćati pokrov na iglu jer biste je mogli oštetiti.

**Nemojte** dodirivati iglu i nemojte dopustiti da ona dodiruje druge površine.

**Nemojte** upotrijebiti Tremfya napunjenu štrcaljku ako je pala. Nazovite svog liječnika ili ljekarnika za novi recept.



### **Namjestite prste i ubodite iglu**

Položite palac, kažiprst i srednji prst **neposredno ispod rubnika za prste**, kako je prikazano.

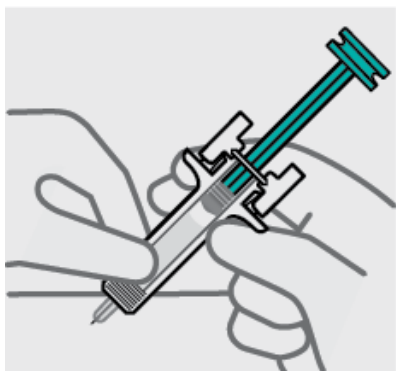
**Nemojte** dodirivati klip ni područje iznad rubnika za prste jer tako možete aktivirati sigurnosnu napravu za iglu.

Drugom rukom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.

Namjestite štrcaljku pod kutom od približno 45 stupnjeva u odnosu na kožu.

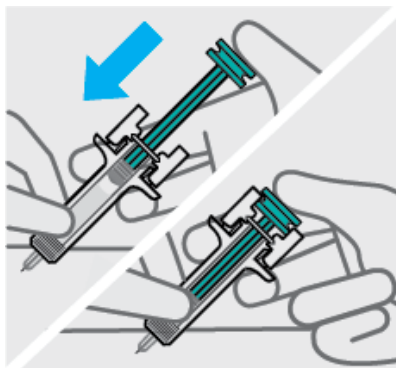
Važno je da uhvatite dovoljno velik nabor kože da **injicirate lijek pod kožu**, a ne u mišić.

Ubodite iglu brzim pokretom nalik onom pri bacanju strelice.



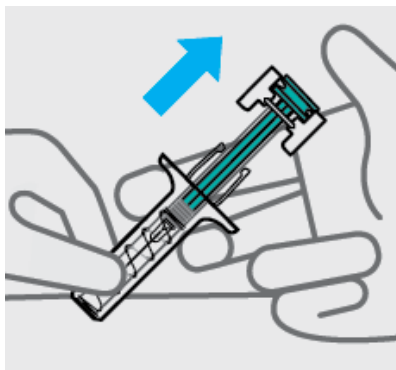
**Otpustite nabor i promijenite položaj ruke**

Slobodnom rukom uhvatite tijelo štrcaljke.



**Pritisnite klip**

Položite palac suprotne ruke na klip i pritisnite ga **sve do kraja, dok se ne zaustavi.**



**Otpustite klip**

Prilikom izvlačenja igle iz kože, štitnik će prekriti iglu i zaključati se u tom položaju.

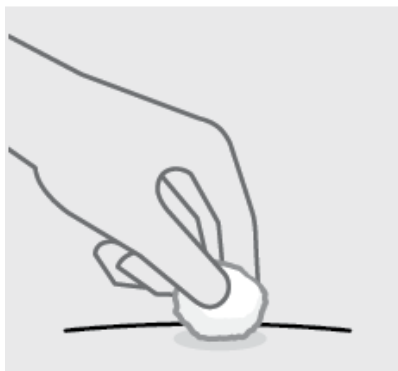
### 3. Nakon injekcije



#### **Bacite upotrijebljenu štrcaljku**

Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe.

Kada napunite spremnik, obavezno ga zbrinite u skladu s uputama liječnika ili medicinske sestre.



#### **Provjerite mjesto injiciranja**

Možda ćete vidjeti malo krvi ili tekućine na mjestu injiciranja. Pritisnite kožu pamučnom vatom ili gazom dok krvarenje ne prestane.

**Nemojte** trljati mjesto injiciranja.

Ako je potrebno, prekrijte mjesto injiciranja flasterom.

Injekcija je sada gotova!



#### **Trebate pomoć?**

Obratite se svom liječniku sa svim pitanjima koja imate. Ako Vam treba dodatna pomoć ili želite dati povratne informacije, potražite kontaktne podatke lokalnog predstavnika u Uputi o lijeku.