

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2022 ж. «07» желтоқсан  
№ N058746 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

▼ Дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жүргізіледі, ол қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал етеді. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзім ішінде анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабарлап отыруын өтінеміз.

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

Тремфея, тері астына енгізуге арналған ерітінді 100 мг/1 мл

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Гуселькумаб

Гуселькумаб рекомбинантты ДНҚ технологиясын қолдану арқылы қытай атжалманының (СНО) аналық безі жасушаларынан алынған толықтай G1 (IgG1 $\lambda$ ) иммуноглобулиннің лямбда-типті, адамдағы моноклональді антиденесі болып табылады.

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

Бір автоинжектордың ішінде:

*белсенді зат* - 100 мг гуселькумаб

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармақтан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Тері астына енгізуге арналған ерітінді

Түссізден сарғыштау түске дейінгі түссіз немесе сәл бозанданатын ерітінді. Ерітіндінің құрамында ақуыздың бірлі-жарым мөлдір бөлшектері болуы мүмкін.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

*Түйіндақты псориаз*

Тремфея препараты жүйелі емдеу көрсетілген ересек пациенттерде орташа және ауыр дәрежелі түйіндақты псориазды емдеу үшін қолданылады.

*Псориаздық артрит (ПсА)*

Тремфея препараты бұрын қанағаттанарлықсыз жауап немесе осының алдындағы ауруды модификациялайтын, ревматизмге қарсы препараттармен (АМРҚП) емдеудің жақпаушылығы байқалған ересектерде белсенді псориаздық артритті емдеу үшін монотерапия ретінде немесе метотрексатпен біріктіріліп қолданылады (5.1 бөлімін қараңыз).

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

Тремфея препаратын Тремфея препаратымен емдеу ұсынылған ауруларды диагностикалау және емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен пайдалану қажет.

**Дозалану режимі**

### ***Түйіндақты псориаз***

Тремфея препаратының ұсынылатын дозасы теріастылық инъекция түрінде 0 және 4 апталарда, содан кейін әр 8 апта сайын 1 рет енгізілетін 100 мг құрайды.

16 апта емнен кейін жауабы қанағаттанарлықсыз болған пациенттерде емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

### ***Псориаздық артрит***

Тремфея препаратының ұсынылатын дозасы теріастылық инъекция түрінде 0 және 4 апталарда, содан кейін әр 8 апта сайын 1 рет енгізілетін 100 мг құрайды. Буындарының зақымдану қаупі жоғары пациенттер үшін, клиникалық бағалаудың негізінде, әр 4 апта сайын 100 мг дозасын қарастыруға болады (5.1 бөлімін қараңыз).

24 апта емнен кейін жауабы қанағаттанарлықсыз болған пациенттерде емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

### **Пациенттердің ерекше топтары**

#### ***Егде жастағы пациенттер ( $\geq 65$ жас)***

Егде жастағы пациенттер үшін дозасын түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз).

65 жастан асқан пациенттерде қолданылуы жөніндегі ақпарат шектеулі, және 75 жастан асқан пациенттерде қолданылуы жөніндегі ақпарат өте шектеулі (5.2 бөлімін қараңыз).

#### ***Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер***

Тремфея препаратының аталған топ пациенттеріне әсері зерттелмеген. Доза бойынша нұсқаулар жоқ. Гуселькумабтың шығарылуы жөніндегі қосымша ақпаратты алу үшін 5.2 бөлімін қараңыз.

#### ***Балалар***

Тремфея препаратының балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Сәйкес келетін қолжетімді деректер жоқ.

### **Қолдану тәсілі**

Тремфея препараты теріастылық инъекция түрінде қолдануға арналған. Мүмкін болса, инъекция үшін орын таңдау кезінде псориазбен зақымданған тері учаскелеріне енгізбеу қажет.

Егер дәрігер бұған жол беруге болады деп есептесе, пациенттер немесе қамқоршылары тері астына инъекция әдісін меңгергеннен кейін препаратпен инъекция жасауды өздігінен жүргізе алады. Алайда дәрігер пациенттерге тиісті бақылау жүргізуі керек. Пациенттерге немесе оларға күтім көрсететін адамдарға препаратты қолдану жөніндегі толық ақпарат жазылған, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта ұсынылған нұсқауларға сәйкес препараттың бүкіл көлемін енгізуге қатысты нұсқау берілуі тиіс. Дәрілік затты енгізер алдында дайындау жөніндегі нұсқауларды төменнен қараңыз.

### ***Препаратты енгізу бойынша нұсқаулар***

#### ***Автоинжектор қандай болады***

Автоинжектор пластик корпусқа орнатылған, алдын ала толтырылған шприцтен тұрады (төменнен қараңыз).



***Препарат бір рет қолдануға арналған.***

Егер емдеуші дәрігер Сізді немесе күтімге қарайтын адамды Трeмфея инъекциясын өз бетімен үйде салуға қабілетті деп есептесе, автоинжектор көмегімен Трeмфея инъекциясын дайындау мен енгізу жөнінде оқытудан өту керек болады.

Енгізу алдында және жаңа препарат алған әр кезде, өтініш, Трeмфея автоинжекторын қолдану бойынша нұсқаулықты мұқият оқып шығыңыз. Нұсқаулықта жаңа ақпарат болуы мүмкін. Аталған нұсқаулық денсаулық жағдайы немесе емдеу жөнінде дәрігермен кеңесті алмастырмайды.

Инъекция алдында қолданылуы жөніндегі нұсқаулықты қайталап оқып шығыңыз және сізде туындауы мүмкін кез келген сұрақты емдеуші дәрігер немесе медбикемен талқылаңыз.

***Сақтау шарттары***

Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 2°C-ден 8 °C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды. Сілкуге болмайды!

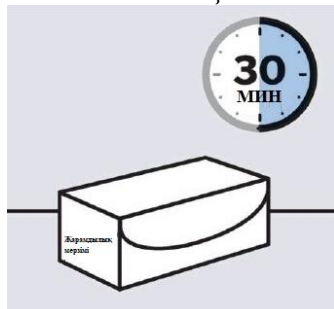
Трeмфея препаратын және басқа барлық дәрілерді балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Егер сізде Трeмфея препараты жөнінде қандай-да бір сұрақтарыңыз болса, өз дәрігеріңізбен кеңесіңіз.

***Инъекция үшін:***

- спиртті сүрткі/тампон
- мақта тампоны немесе дәке сүрткі
- бұласыр
- үшкір бұйымдарға арналған контейнер (3 сатыны қараңыз) қажет.

***1 саты. Инъекцияға дайындық***



### Препарат қаптамасын тексеру

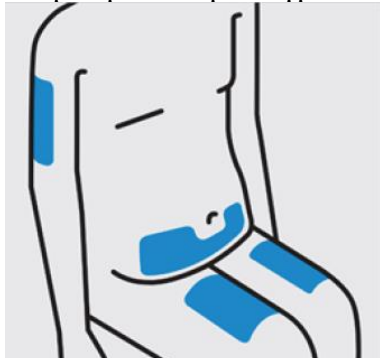
Картон қораптағы препаратты тоңазытқыштан алады, тегіс жерге орналастырады және қолданар алдында кем дегенде 30 минут бойы бөлме температурасында ұстайды.

Препаратты қандай да бір басқа тәсілмен қыздыруға болмайды.

Препараттың картон қорабындағы жарамдылық мерзімін тексеру қажет.

Препаратты жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Егер картон қорап бұрын ашылған болса, препаратты қолдануға болмайды.



### Инъекция енгізу орнын таңдау

Инъекция енгізу үшін енгізуге болатын келесі жерлердің бірін таңдау қажет:

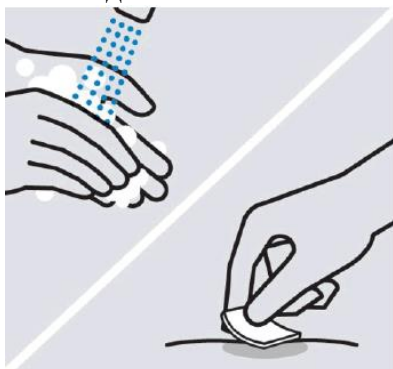
- бөксеңіздің жоғарғы бөлігі (ұсынылады)

- іштің төменгі бөлігі

Инъекцияны кіндіктен 5 см жақын ара-қашықтықта енгізуге болмайды.

- иықтың артқы беті (егер инъекцияны өз бетімен енгізбесе)

Инъекцияны терінің ауырсынуы, көгеруі, қызаруы, түлеуі немесе қатаюы бар жерлеріне енгізуге болмайды. Инъекцияны тыртықтар мен терінің созылуы бар аумағына енгізуге болмайды.



### Инъекция енгізу орнын тазарту

Қолды сабынмен және жылы сумен мұқият жуу қажет.

Таңдалған инъекция енгізу орнын спиртті сүрткімен/тампонмен сүртеді және кептіреді.

Тазартқаннан кейін инъекция енгізу орнын ұстауға немесе үрлеуге болмайды.



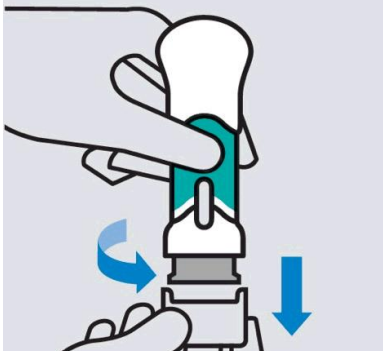
### Ерітіндіні тексеру

Автоинжекторды картон қораптан шығарып алады.

Бақылау терезесі арқылы ерітіндіні қарайды. Ерітінді мөлдір, түссіз немесе ашық-сары түсті болуы қажет және ақуыздың мөлдір немесе ақ түсті бөлшектерінің аздаған мөлшері болуы мүмкін. Ауа көпіршіктері болуы мүмкін. Бұл қалыпты жағдай.

Егер ерітінді түсі өзгерсе, бұлыңғыр болса немесе көрінетін бөтен бөлшектер болса, инъекцияны енгізуге болмайды.

*2 саты. Автоинжектордағы Тремфея инъекциясын енгізу*



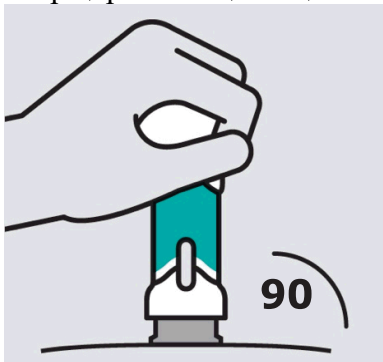
Автоинжекторды корпусынан ұстап бұраңыз және қалпақшасын шешіп алыңыз.

Қалпақшаны шешіп алғаннан кейін иненің сақтандырғышын ұстамаңыз.

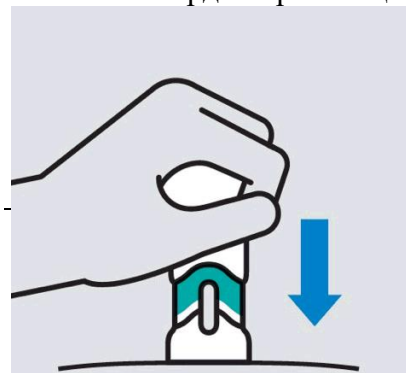
Инъекция қалпақша шешіп алынғаннан кейін 5 мин ішінде енгізілуі қажет.

Қорғағыш қалпақшасын алғаннан кейін оны орнына қоюға болмайды - бұл құрылғы ішіндегі инені зақымдауы мүмкін.

Егер қорғағыш қалпақшасынсыз түсіріп алсаңыз, автоинжекторды пайдаланбаңыз.



Автоинжекторды теріге жақындатыңыз (инъекция орнынан 90 градус шамасында).



Тұтқасын тігінен төменге қарай басыңыз.

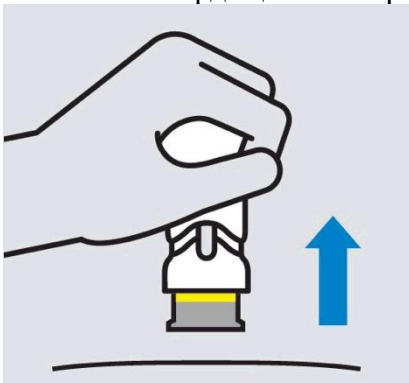
Препарат басу шамасына қарай енгізіледі. Өзіңізге ыңғайлы жылдамдықпен басыңыз.

Осы сәтте қандай жағдай болмасын, автоинжекторды инъекция аумағынан суырып алмаңыз! Егер сіз автоинжекторды теріден суырып алсаңыз, иненің сақтандырғышы бұғатталады және препараттың барлық дозасы енгізілмей қалуы мүмкін.



### Инъекцияны аяқтау

Тұтқасы толық басылған кезде инъекция аяқталады, сіз сырт еткен дыбысты естисіз және инжектордың жасыл түсті корпусы көрінбейтін болады.



Автоинжекторды препаратты енгізу аумағынан тік жоғары қарай көтеріңіз.

Сары жолақ ине сақтандырғышының бұғатталғанын көрсетеді.

*3 саты. Инъекцияны енгізгеннен кейін*

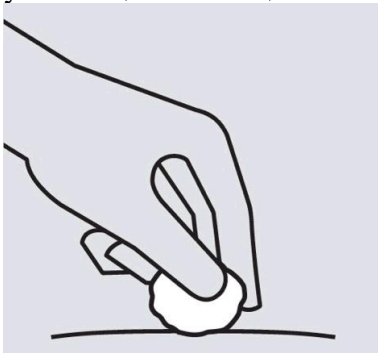


### Пайдаланылған шприцтерді утилизациялау

Пайдаланылған автоинжекторды лақтырып тастаңыз.

Пайдаланылған автоинжекторды пайдаланғаннан кейін бірден үшкір бұйымдарға арналған контейнерге салыңыз.

Контейнер толғаннан кейін, контейнерді дәрігер немесе медбикенің нұсқауына сәйкес утилизациялағаныңызға көз жеткізіңіз.



#### Инъекция енгізу орнын тексеру

Инъекция енгізу орнында аздаған мөлшерде қан немесе сұйықтық пайда болуы мүмкін. Қан ағу тоқтағанша теріге мақта тампонын немесе дәке сүрткіні басу керек. Инъекция енгізу орнын уқалауға болмайды.

Қажеттілік болса инъекция орнын бұласырмен жапсырады.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- белсенді затына немесе 6.1 бөлімінде атап келтірілген қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары

- клиникалық маңызды, белсенді инфекциялар (мысалы, белсенді туберкулез; 4.4-бөлімін қараңыз)

#### **4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

##### *Қадағалануы*

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту үшін, қолданылатын препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі нақты көрсетілуі тиіс.

##### *Инфекциялар*

Тремфея препаратын қолдану инфекция туындау қаупін арттыруы мүмкін.

Қандай да бір клиникалық тұрғыдан маңызды, белсенді инфекциясы бар пациенттерде инфекция толықтай емделгенше немесе инфекцияға талапқа сай емдеу жүргізілмегенше, Тремфея препаратымен емдеуді бастамау керек.

Тремфея препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттер қандай да бір созылмалы немесе жедел инфекция белгілері пайда болғанда медициналық көмекке жүгіну керек екенінен хабардар болуы қажет. Пациентте клиникалық тұрғыдан маңызды немесе ауыр инфекция дамыса, немесе инфекцияны стандартты емдеуге жауап болмаса, пациентті мұқият бақылауға алу керек және Тремфея препаратын инфекция емделгенше тоқтата тұру керек.

##### *Емдеу басталғанша туберкулезді анықтау*

Тремфея препаратымен емдеуді бастар алдында пациенттерде туберкулез бар-жоғын тексеру қажет. Тремфея препаратын қабылдап жүрген пациенттерді емдеу кезінде де, емдеуден кейін де белсенді туберкулездің белгілері мен симптомдары туындауын бақылау керек. Анамнезінде жасырын немесе белсенді туберкулез болған, туберкулездің тиісінше емдеу курсы жүргізу бекітілмеген пациенттерде Тремфея препаратымен емдеудің алдында туберкулезге қарсы ем жүргізудің мақсатқа сай келетінін қарастыру керек.

##### *Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Препараттың тіркеуден кейінгі қолданылуы кезінде анафилаксиялық реакцияларды қоса, ауыр аса жоғары сезімталдық реакциялары туралы хабарланған. Кейбір жағдайларда ауыр аса жоғары сезімталдық реакциялар, соның ішінде есекжем мен ентигу гуселькумабты қолданғаннан кейін бірнеше күн өткенде туындаған. Ауыр аса жоғары сезімталдық реакциялары туындаған жағдайда Тремфея препаратын қолдануды дереу тоқтату керек және сәйкесінше емді бастау керек.

##### *Бауыр трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы*

Псориаздық артриттің клиникалық зерттеулерінде бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы Тремфея препаратын әр 8 апта сайын немесе плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Тремфея препаратын әр 4 апта сайын қабылдаған пациенттерде жиірек байқалды (4.8 бөлімін, 2 кестені қараңыз).

Псориаздық артрит кезінде Тремфея препаратын әр 4 апта сайын тағайындағанда бауыр ферменттерінің белсенділігін бастапқы деңгейінде, содан соң, пациентке әдеттегі енгізілуіне сәйкес бағалау ұсынылады. Егер АЛТ немесе АСТ жоғарылағаны байқалса және бауырдың дәріден зақымданғандығына күдік болса, Тремфеяны қабылдауды диагноз анықталғанға дейін уақытша тоқтата тұру керек.

### *Иммунизациялау*

Тремфея препаратымен емді бастар алдында, екпелер күнтізбесіне сәйкес, пациенттің жасы бойынша тиісті барлық екпелердің орындалу қажеттілігін қарастыру керек. Тремфея препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерге тірі вакциналарды қолданудан бас тарту керек. Тірі, белсенділігі жойылған вакциналармен өзара әрекеттесуі жөніндегі деректер жоқ.

Тірі вирусты немесе тірі бактериялық вакцинаны енгізу алдында Тремфея препаратымен емдеуді соңғы дозадан кейін кем дегенде 12 аптаға тоқтату керек және вакцинациядан кейін ең азы 2 аптадан соң қайта жалғастыру керек. Препаратты тағайындайтын дәрігер белгілі бір вакцина бойынша қосымша ақпарат алу үшін дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен және вакцинациядан кейін иммуносупрессивтік препараттарды қатарлас қолдану жөніндегі нұсқаулармен танысып шығуы тиіс.

## **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесуінің басқа түрлері**

### *СҮР450 изоферменттерінің субстраттарымен өзара әрекеттесуі*

I фазалы зерттеулерде орташа және ауыр дәрежелі түйіндақты псориазы бар пациенттерде гуселькумабты бір рет енгізгенде мидазоламның, S-варфариннің, омепразолдың, декстрометорфанның және кофеиннің жүйелі экспозицияларындағы ( $C_{max}$  және  $AUC_{inf}$ ) өзгерістер клиникалық маңызды болмаған, ол гуселькумаб пен әртүрлі СҮР (СҮР3А4, СҮР2С9, СҮР2С19, СҮР2D6 және СҮР1А2) изоферменттері субстраттарының өзара әрекеттесу ықтималдығы аз екенін көрсетеді. Гуселькумаб пен СҮР450 изоферментінің субстраттарын бір мезгілде енгізгенде дозасын түзету қажет емес.

### *Қатарлас иммуносупрессивтік ем немесе фототерапия*

Тремфея препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі басқа иммуносупрессанттармен, соның ішінде биологиялық препараттар және фототерапиямен қоса, псориаздың зерттеулерінде бағаланбаған.

## **4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

### *Бала туатын жастағы әйелдер*

Бала туатын жастағы әйелдер Тремфея препаратымен емдеу кезінде және емдеуден кейін кем дегенде 12 апта бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

### *Жүктілік*

Жүкті әйелдерде гуселькумабты қолдану туралы деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер жүктілікке, ұрыққа, эмбрионалды дамуға, босануға немесе постнатальдық дамуға тікелей немесе жанама зиянды әсердің бар екенін көрсетеді (5.3 бөлімін қараңыз). Ескерту шарасы ретінде, Тремфея препаратын жүктілік кезінде қолданудан бас тарту ұсынылады.

### *Емшек емізу*

Гуселькумабтың ана сүтіне өтетін-өтпейтіні белгісіз. Иммуноглобулиндер туғаннан кейін алғашқы бірнеше күндері ішінде адамның емшек сүтіне экскрецияланады және бұдан кейін тез арада төмен концентрацияларға дейін төмендейді; демек, емшек еметін балаға қауіпін жоққа шығаруға болмайды. Емшек емізуді тоқтату немесе емдеуді тоқтата тұру туралы шешім емшек емізудің бала үшін пайдасын және Тремфея препаратымен емдеудің анасы үшін пайдасының артықшылықтарын ескере отырып қабылдануы тиіс. Гуселькумабтың жануарлар (*Synomolgus* маймылдары) сүтінде бөлінуі туралы 5.3 бөлімінен қараңыз.

### *Фертильділік*



Гуселькумабтың адамның фертильділігіне әсері зерттелмеген. Жануарларға жасалған зерттеулер фертильділікке тікелей немесе жанама жағымсыз ықпалын көрсетпеген (5.3 бөлімін қараңыз).

**4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**  
Препарат көлік құралын басқару немесе қауіптілігі зор механизмдерді пайдалану қабілетіне әсер етпейді немесе болар-болмас әсер етеді.

#### 4.8 Жағымсыз реакциялар

*Қауіпсіздік бейінін шолу*

Анағұрлым жиі кездескен жағымсыз реакция жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы болды, ол псориаз және псориаздық артриттің клиникалық зерттеулерінде пациенттердің шамамен 14%-да байқалды.

*Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі тізбесі*

1 кестеде псориазы және псориаздық артриті бар ересек пациенттердегі клиникалық зерттеу кезіндегі, сонымен қатар, маркетингтен кейінгі кезеңдегі анықталған жағымсыз әсерлер тізімі берілген.

Келесі терминдер және кездесу жиіліктерінің санаттары қолданылады: *өте жиі* ( $\geq 1/10$ ), *жиі* ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$  дейін), *жиі емес* ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$  дейін), *сирек* ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1000$  дейін), *өте сирек* ( $< 1/10\ 000$ ) және *жиілігі белгісіз* (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

#### 1 кесте. Жағымсыз реакциялар тізімі

Ағзалар жүйесінің класы	Жиілігі	Жағымсыз реакция
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Өте жиі	Тыныс жолдарының инфекциясы
	Жиі емес	Қарапайым герпес вирусы туғызған инфекциялар
	Жиі емес	Белдемелік теміреткі
	Жиі емес	Гастроэнтерит
Зертханалық деректер	Жиі	Трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы
	Жиі емес	Нейтрофилдер деңгейінің төмендеуі
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Аса жоғары сезімталдық реакциялары
	Жиі емес	Анафилаксиялық реакциялары
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Бас ауыруы
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Жиі	Диарея
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Есекжем
	Жиі емес	Бөртпе
Қаңқа-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тіндердің тарапынан бұзылулар	Жиі	Артралгия
Жалпы бұзылыстар және енгізілген орындағы бұзылулар	Жиі	Енгізген жердегі реакциялар

*Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасы*

*Трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы*

Псориаздық артриттің III фазадағы екі клиникалық зерттеуінде, плацебо-бақыланатын кезең барысында, трансаминазалар деңгейінің жоғарылауымен (аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауын және аспартаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауын, бауыр ферменттері

белсенділігінің жоғарылауын, трансминазалар деңгейінің жоғарылауын, бауырдың функционалдық сынамаларының бұзылуын, гипертрансминаземияны қоса) байланысты жағымсыз құбылыстар плацебо тобындағыға (4.6 %) қарағанда Трёмфея препаратын әр 4 апта сайын қабылдаған пациенттер тобында жағымсыз реакция ретінде жиірек (8.6%) және Трёмфея препаратын әр 8 апта сайын қабылдаған топта 8.3%-ында байқалды. 1 жыл ішінде, трансминазалар деңгейінің жоғарылауымен байланысты жағымсыз құбылыстар (жоғарыдан қараңыз) әр 4 апта сайын ем қабылдаған топтағы 12.9% пациентте, және әр 8 апта сайын ем қабылдаған топтағы 11.7% пациентте тіркелді.

Зертханалық деректерді негізге алсақ, трансминазалар (АЛТ және АСТ) белсенділігінің ең көп жоғарылауы қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ)  $\leq 3$  есе артық болды. трансминазалар белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен  $> 3$ -тен  $\leq 5$  есеге дейін қалыптың жоғарғы шегінен және  $> 5$  есе жоғарылауы Трёмфея препаратын әр 8 апта сайын қабылдаған топпен салыстырғанда, Трёмфея препаратын әр 4 апта сайын қабылдаған пациенттер тобында жиірек кездесе отырып, жиілігі жағынан төмен болды (2 кесте). Ауырлық дәрежесі және емдеу тобы бойынша осыған ұқсас көрініс псориаздық артриттің ІІІ фазадағы 2 жылдық клиникалық зерттеуінің соңында байқалды.

**2 кесте. Трансминазалар белсенділігі жоғарылаған пациенттердің ІІІ фазадағы псориаздық артриттің екі клиникалық зерттеулеріндегі жиілігі, бастапқы деңгеймен салыстырғанда**

	24 апталық ем <sup>а</sup>			1 жылдық ем <sup>б</sup>	
	Плацебо N=370 <sup>с</sup>	Трёмфея әр 8 апта сайын 100 мг N=373 <sup>с</sup>	Трёмфея әр 4 апта сайын 100 мг N=371 <sup>с</sup>	Трёмфея әр 8 апта сайын 100 мг N=373 <sup>с</sup>	Трёмфея әр 4 апта сайын 100 мг N=371 <sup>с</sup>
<b>АЛТ</b>					
ҚЖШ $>1$ -ден $\leq 3$ есеге дейін	30.0%	28.2%	35.0%	33.5%	41.2%
ҚЖШ $>3$ -тен $\leq 5$ есеге дейін	1.4%	1.1%	2.7%	1.6%	4.6%
ҚЖШ $>5$ есе	0.8%	0.8%	1.1%	1.1%	1.1%
<b>АСТ</b>					
ҚЖШ $>1$ -ден $\leq 3$ есеге дейін	20.0%	18.8%	21.6%	22.8%	27.8%
ҚЖШ $>3$ -тен 5 есеге дейін	0.5%	1.6%	1.6%	2.9%	3.8%
ҚЖШ $>5$ есе	1.1%	0.5%	1.6%	0.5%	1.6%

<sup>а</sup> плацебо-бақыланатын кезең

<sup>б</sup> бастапқы деңгейде плацебо тобына рандомизацияланған пациенттер және Трёмфея тобына ауыстырылған пациенттер кірістірілмеді

<sup>с</sup> осы уақыт кезеңі ішінде нақты зертханалық тестінің кемінде бір пост-базалық бағалауынан өткен пациенттер саны

Псориазы бар пациенттердегі клиникалық зерттеулерде трансминазалар (АЛТ және АСТ) белсенділігінің жоғарылау жиілігі Трёмфея препаратымен әр 8 апта сайынғы режимде емдеудің 1-інші жылы ішінде, псориаздық артриті бар пациенттердегі клиникалық зерттеулерде Трёмфея препаратымен әр 8 апта сайынғы режиме емдеу кезіндегі осындаймен салыстырымды болды. Емдеудің 5 жылы ішінде, гуселькумабпен емдеуден 1 жылдан кейінгі осындаймен салыстырғанда, трансминазалар белсенділігі жоғарылауының жиілігі артпады. Көбінесе трансминазалар белсенділігінің жоғарылауы  $\leq 3 \times$  ҚЖШ құрады.

Көпшілік жағдайларда, трансминазалар белсенділігінің жоғарылауы өтпелі сипатта болды және емнің тоқтатылуына алып келмеді.

### *Нейтрофилдер деңгейінің төмендеуі*

Псориаздық артриттің III фазадағы екі клиникалық зерттеуінде, плацебо-бақыланатын кезең барысында, нейтрофилдер деңгейінің төмендеуімен байланысты жағымсыз құбылыстар, плацебо тобындағыға (0%) қарағанда, Трёмфея препаратын қабылдаған пациенттер тобында жиірек (0.9%) білінді. Емдеудің 1-інші жылы ішінде нейтрофилдер санының азаюы түріндегі жағымсыз құбылыс Трёмфея препаратын қабылдаған 0.9 % пациентте байқалды. Көпшілік жағдайларда, қандағы нейтрофилдер деңгейінің төмендеуі орташа, өтпелі, инфекциямен байланыссыз болды және емнің тоқтатылуына алып келмеді.

### *Гастроэнтерит*

Псориаздың III фазадағы екі клиникалық зерттеуінде, плацебо бақыланатын кезеңде, Трёмфея препаратын қабылдаған пациенттер тобында (1.1 %) плацебо тобымен салыстырғанда (0.7 %) гастроэнтерит жиірек анықталған. Зерттеудің 264 аптасында Трёмфея препаратын қабылдаған барлық пациенттердің 5.8 % гастроэнтерит байқалған. Гастроэнтерит түріндегі жағымсыз әсерлер ауыр болмаған және Трёмфея препаратын 264 аптаға дейін қолдануды тоқтатуға әкелмеген.

Псориаздық артриттің клиникалық зерттеулерінде плацебо-бақыланатын кезең барысында байқалған гастроэнтерит жиілігі псориаздың клиникалық зерттеулеріндегі жиілігіне ұқсас болды.

### *Инъекция орнындағы реакциялар*

Псориаздың III фазадағы екі клиникалық зерттеуінде 48 аптада Трёмфея препараты инъекциясының 0.7 % және плацебо инъекциясының 0.3 % енгізу орнында әсерлер туғызған. 264 аптада Трёмфея препаратының 0.4 % енгізу орнында әсер берген. Инъекция орнындағы реакциялар негізінен жеңілден бастап орташа дәрежеге дейін болған, олардың ешқайсысы Трёмфея препаратымен емдеуді тоқтатуға әкелмеген.

Псориаздық артриттің III фазадағы екі клиникалық зерттеуінде, 24-інші аптада инъекция орнындағы 1 немесе одан көп реакция туралы хабарлаған пациенттер саны аз және плацебо тобындағыға қарағанда Трёмфея топтарында біршама көп болды; Трёмфея препаратын әр 8 апта сайын қабылдаған топтағы 5 (1.3%) пациент, Трёмфея препаратын әр 4 апта сайын қабылдаған топтағы 4 (1.1%) пациент және плацебо тобындағы 1 (0.3%) пациент. Бір пациент псориаздық артриттің клиникалық зерттеулерінің плацебо-бақыланатын кезеңі барысында Трёмфея препаратымен емделуді, инъекция орнындағы реакцияға байланысты тоқтатқан. Емдеудің 1 жылы ішінде енгізу орнында кемінде бір реакция туындаған пациенттердің үлесі Трёмфея препаратымен әр 8 апта сайын немесе әр 4 апта сайын емдеу топтарында 1.6 % және 2.4 % құрады. Жалпы алғанда, псориаздық артриттің клиникалық зерттеулерінде плацебо-бақыланатын кезеңде байқалған инъекция орнындағы реакциялармен байланысты инъекциялардың жиілігі, псориаздың клиникалық зерттеулерінде байқалған жиілігіне ұқсас.

### *Иммуногенділігі*

Трёмфеяның иммуногенділігін дәрілік препараттарға сезімтал және төзімді иммундық талдаудың көмегімен бағалаған.

II және III фазадағы зерттеулердің біріктірілген талдауында псориазы және псориаздық артриті бар пациенттерде препаратқа антиденелердің түзілуі Трёмфея препаратымен 52 аптаға дейінгі мерзім бойына ем қабылдаған 5 % (n=145), пациентте байқалды. Препаратқа антиденелердің түзілуі анықталған пациенттер арасынан шамамен 8 %-ында (n=12), антиденелер бейтараптандыратын антиденелер ретінде жіктелді, ол Трёмфея препаратын қабылдаған пациенттердің жалпы санының 0.4 %-ын құрайды. III фазадағы зерттеулердің біріктірілген талдауында псориазы бар пациенттерде препаратқа антиденелердің түзілуі Трёмфея препаратын емдеудің 264 аптасына дейінгі мерзім бойына қабылдаған шамамен 15 % пациентте анықталды. Препаратқа антиденелердің түзілуі анықталған пациенттер арасынан шамамен 5 %-ында,

антиденелер бейтараптандыратын антиденелер ретінде жіктелді, ол Трёмфея препаратын қабылдаған пациенттердің жалпы санының 0.76 %-ын құрайды. Препаратқа антиденелердің болуы препарат тиімділігінің төмендеуін немесе препарат енгізілген орында реакциялардың дамуын тудырмады.

### **Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

Дәрілік препараттың «пайдасы – қаупі» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медицина қызметкерлеріне ДП күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлап отыру ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

### **4.9 Артық дозалануы**

Клиникалық зерттеулер барысында Трёмфея препаратын дені сау еріктілерде 987 мг шейін дозада бір рет енгізу (10 мг/кг) және Трёмфея препаратын түйіндақты псориазы бар пациенттерде 300 мг дейін тері астына бір рет енгізу дозаны шектеуді талап ететін уыттылық тудырмаған. Артық дозаланған жағдайда пациент жағымсыз реакциялардың кез келген белгілеріне немесе симптомдарына қатысты қадағалауда болуы тиіс және дереу тиісті симптоматикалық ем тағайындалуы тиіс.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Интерлейкин тежегіштері. Гуселькумаб.

АТХ коды L04AC16

Биологиялық препарат.

*Әсер ету механизмі*

Гуселькумаб – бұл спецификалылығы мен аффиндығы жоғары интерлейкин-23 (ИЛ-23) ақуызымен іріктеп байланысатын, моноклональді IgG1 $\lambda$  типті адам антиденесі. ИЛ-23 – Т-жасушаларының субопуляциялары (мысалы, Th17 және Tc17) мен ИЛ-17A, ИЛ-17F және ИЛ-22 қоса, қабыну ауруларының дамуына ықпал ететін эффекторлық цитокиндер көзі болып табылатын иммунды жасушалардың табиғи субопуляцияларының саралану, көбею және тірі қалуына ықпал ететін реттеуші цитокин. Адамдарға жасалған зерттеулерде ИЛ-23 іріктелген блокадасы бұл цитокиндердің шығарылуын реттейтінін көрсеткен.

Терідегі түйіндақты псориазы бар пациенттерде ИЛ-23 концентрациясы көтерілген. *In vitro* зерттеулерінде жасуша бетіндегі ИЛ-23 рецепторымен өзара әрекеттесуін бұғаттау жолымен, кейінгі сигналдық, белсендіретін және цитокиндік каскадтардың бұзылуымен гуселькумабтың ИЛ-23 биологиялық белсенділігін басатыны көрсетілген. Гуселькумабтың түйіндақты псориаз және псориаздық артрит кезіндегі клиникалық әсерлері ИЛ-23 цитокиндік жолының блокадасымен байланысты.

*Фармакодинамикалық әсерлері*

I фазадағы зерттеу барысында 12 аптадағы түйіндақты псориазы бар пациенттің зақымдалған терісінің биопсиясында бөлінген мРНК талдауы кезінде көрсетілген бастапқы деңгеймен салыстырғанда, гуселькумабпен емдеудің ИЛ-23/Th17 жолының гендері экспрессиясының және псориазбен астасқан гендер экспрессиясының бейіндерінің төмендеуіне әкелетіні көрсетілген. Сол I фазадағы гуселькумабты қолдануды зерттеуде псориаздың гистологиялық көрсеткіштерінің жақсаруы, соның

ішінде эпидермис қалыңдығы мен Т-жасушаның тығыздығының азаюы байқалған. Бұдан бөлек, қан сарысуындағы ИЛ-17А, ИЛ-17F және ИЛ-22 деңгейінің төмендеуі плацебо тобымен салыстырғанда, түйіндақты псориаздың ІІ фазадағы және ІІІ фазадағы зерттеулеріндегі гуселькумабпен ем қабылдаған пациенттерде байқалған. Бұл нәтижелер түйіндақты псориазды гуселькумабпен емдеу кезінде алынған клиникалық артықшылығы туралы деректермен сәйкес келеді.

ІІІ фазадағы зерттеулерде псориаздық артриті бар пациенттерде бастапқы деңгейде жедел фазадағы С-реактивті ақуыздың, сарысудағы амилоид А мен ИЛ -6 ақуыздарының, сондай-ақ эффекторлық Th17 ИЛ-17А, ИЛ-17F және ИЛ-22 цитокиндерінің сарысудағы деңгейлері жоғары болды. Гуселькумаб емдеу басталған сәттен бастап 4 апта ішінде аталған ақуыздардың деңгейін төмендетті. Гуселькумаб бұл ақуыздардың бастапқы деңгейімен, сондай-ақ, плацебомен салыстырғандағы деңгейлерін 24 аптаға қарай бұдан да көп төмендетті.

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

*Түйіндақты псориаз*

Гуселькумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігі фототерапия немесе жүйелік ем жүргізуге кандидат болып табылған, орташадан ауыр дәрежеге дейінгі түйіндақты псориазы бар ересек пациенттердің қатысуымен жүргізілген үш рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, белсенді-бақыланатын ІІІ фазадағы зерттеулерде бағаланған.

*VOYAGE 1 және VOYAGE 2*

Екі зерттеуде (VOYAGE 1 және VOYAGE 2) 1829 ересек пациентте плацебо мен адалимумабпен салыстырғанда, гуселькумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігі бағаланған. Гуселькумаб тобына рандомизацияланған пациенттерге (N=825) препаратты тері астына 0 және 4-аптада 100 мг-ден, содан кейін 48 апта (VOYAGE 1) және 20 апта (VOYAGE 2) ішінде әр 8 апта сайын енгізген. Адалимумаб тобына рандомизацияланған пациенттерге (N=582) препаратты тері астына 0-аптада 80 мг-нан және 1-аптада 40 мг-нан, содан кейін 48 апта ішінде әр екі аптада (VOYAGE 1) және 20 апта (VOYAGE 2) ішінде 40 мг-нан енгізген. Рандомизациялау нәтижесінде плацебо қабылдаған топ құрған пациенттерге (n = 422) 16 аптаға шейін плацебо енгізген, бұдан кейін бұл пациенттер зерттеудің 16 және 20 апталарында, содан кейін 8 аптада 1 рет екі зерттеуде де 100 мг дозасында гуселькумабпен ем алуды бастаған.

VOYAGE 1 зерттеуінде барлық пациенттер, соның ішінде адалимумаб тобына 0-аптада рандомизацияланған пациенттер зерттеудің ашық фазасы кезінде 52 аптада әр 8 апта сайын гуселькумаб қабылдауды бастаған. VOYAGE 2 зерттеуінде гуселькумаб тобына 0-аптада рандомизацияланған және 28 аптада PASI 90 еміне жауапқа қол жеткізген барлық пациенттер 8 аптада 1 рет режимінде (тұрақтандырушы ем) гуселькумаб тобына немесе плацебо тобына (емді тоқтату) қайта рандомизацияланған.

Емдеуді тоқтатқан пациенттерге PASI индексіне сәйкес емге 28-аптада аз дегенде 50% жауап болған жағдайда, гуселькумабпен емнің қайта инициациясы жүргізілген (қайта инициация кезінде 4 аптадан кейін және содан кейін әр 8 аптада енгізілген).

Адалимумаб тобына 0-аптада рандомизацияланған, адалимумабпен емге жауап бермеген, яғни, PASI 90 қол жеткізбеген пациенттер 28-аптада, содан кейін — 32-аптада келесі 8 аптада 1 рет режимінде гуселькумабпен емді бастаған. VOYAGE 2 зерттеуінде барлық пациенттер ашық фаза кезінде 76 аптада әр 8 апта сайын гуселькумаб қабылдауды бастаған.

VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеулеріндегі популяциялар үшін аурудың негізгі сипаттамалары салыстырмалы болған: орташа BSA (зақымданған жердің аумағы) 22% және 24% құраған, PASI шкаласы бойынша бастапқы орташа балл екі зерттеуде де 19 құраған, DLQI шкаласы бойынша бастапқы орташа балл (тері ауруы кезіндегі өмір сүру сапасының индексі) 14 және 14.5 құраған, IGA шкаласы бойынша аурудың ауырлығының бастапқы көрсеткіші (Пациент жағдайының зерттеуші берген жалпы

бағасы) 25% және 23% құраған, сонымен қатар, 19% және 18% пациенттерде сәйкесінше қатарлас псориаздық артриті болған.

VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеуіне кірген барлық пациенттердің 32% және 29% не дәстүрлі жүйелік емді, не биологиялық емді қабылдамаған, 54% және 57% фототерапия қабылдаған, ал, 62% және 64%, сәйкесінше, дәстүрлі жүйелік емді қабылдаған. Екі зерттеуде де 21% бұрын биологиялық ем қабылдаған, соның ішінде, 11% кем дегенде бір рет ИНФ-альфа тежегішін, және шамамен 10% ИЛ-12/ИЛ-23 тежегіштерін қабылдаған.

Гуселькумабтың тиімділігі бүкіл дене терісінің ауруларына, терінің жергілікті (бастың, қолдың, аяқтың және тырнақтардың түкті бөлігінің терісі) зақымдануына, сонымен қатар, өмір сүру сапасы мен пациенттерден сауалнама жолымен алынған пациенттердің емдеу нәтижелері туралы пікірлеріне қатысты бағаланған. VOYAGE 1 және VOYAGE 2 бастапқы ақырғы нүктесі IGA шкаласы бойынша псориазбен зақымдалған аздаған аумағы бар таза және таза дерлік теріге қол жеткізген (IGA 0/1) және плацебо тобымен салыстырғанда 16 аптада PASI 90 жауабы болған пациенттердің үлесі болған (2 кестені қараңыз).

*Бүкіл дене терісінің аурулары*

Гуселькумабпен емдеу 16 аптада плацебо және адалимумаб тобымен салыстырғанда және 24 және 48 аптада адалимумаб тобымен салыстырғанда, аурудың белсенділік көрсеткіштерінің айтарлықтай жақсаруына әкелген. Алғашқы және екінші ақырғы нүктелер үшін шешуші тиімділік нәтижелері төмендегі 3 кестеде берілген.

**3 кесте. VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеулеріндегі клиникалық жауаптарға шолу**

	Пациенттердің саны (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо (N=174)	Гуселькумаб (N=329)	Адалимумаб (N=334)	Плацебо (N=248)	Гуселькумаб (N=496)	Адалимумаб (N=248)
<b>16 апта</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>
90 (37.1%)	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 апта</b>						
PASI 75	-	300 (91.2)	241 (72.2) <sup>e</sup>	-	442 (89.1)	176 (71.0) <sup>e</sup>
90 (37.1%)	-	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 апта</b>						
PASI 75	-	289 (87.8)	209 (62.6) <sup>e</sup>	-	-	-
90 (37.1%)	-	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 гуселькумаб пен плацебоны салыстыру үшін.

<sup>b</sup> p <0.001 гуселькумаб пен адалимумабты негізгі екінші ақырғы нүкте үшін салыстыру

<sup>c</sup> p <0.001 гуселькумаб пен плацебоны бастапқы ақырғы нүкте үшін салыстыру үшін.

<sup>d</sup> Гуселькумаб пен адалимумаб арасында салыстыру жүргізілмеген.

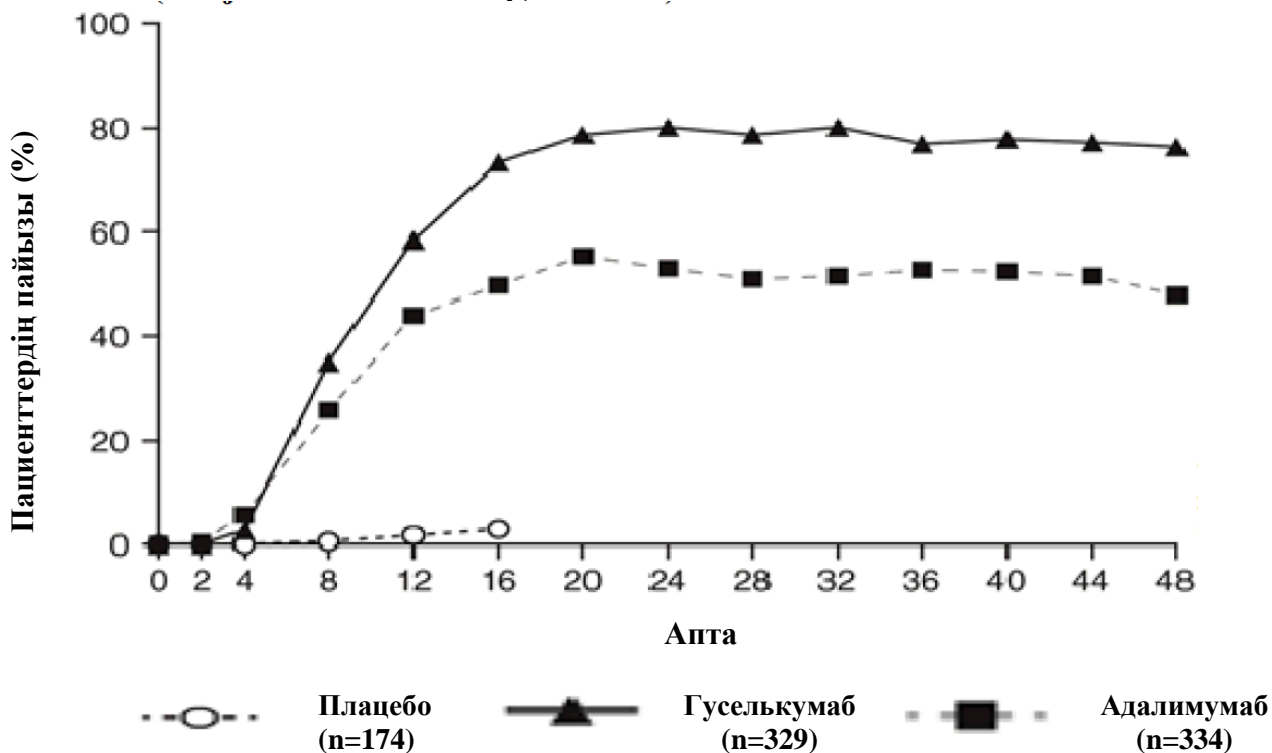
<sup>e</sup> p <0.001 гуселькумаб пен адалимумабты салыстыру үшін.

*Ұзақ мерзімді келешектегі жауап*

Гуселькумаб плацебомен салыстырғанда 2 аптадан бастап PASI шкаласы бойынша айтарлықтай жоғарырақ көрсеткіштердің пайыздық жақсаруымен емге тез жауап беруге

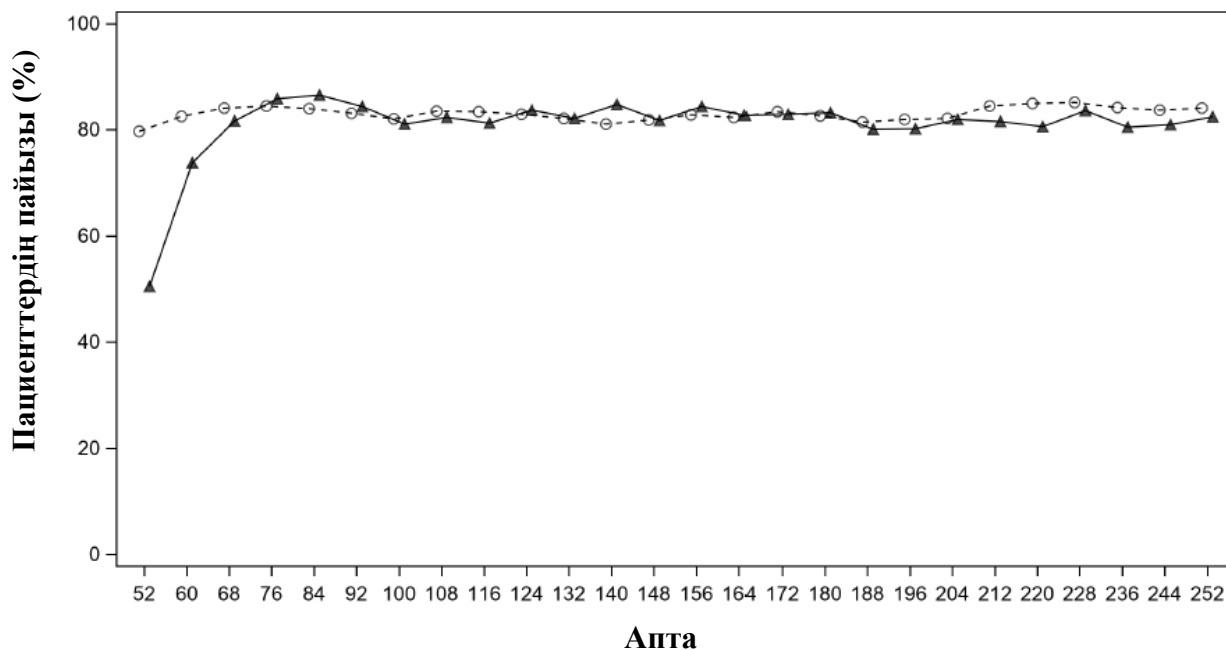
қатысты тиімділігін көрсеткен ( $p < 0.001$ ). PASI 90 қол жеткізген пациенттердің пайызы 8 аптадан бастап адалимумаб қабылдаған топпен салыстырғанда, гуселькумаб қабылдаған топта саны бойынша жоғары болған, бұл ретте, ең жоғарғы айырмашылық 20 аптада болған (VOYAGE 1 және VOYAGE 2) және 48 аптаға (VOYAGE 1) дейін сақталған (1 суретті қараңыз).

**1 сурет. VOYAGE 1 зерттеуіндегі қабылдауға келген кезден 48 апта өткеннен кейін PASI 90 жауабы байқалған пациенттердің пайызы (0 аптада рандомизацияланған пациенттер)**



VOYAGE 1 зерттеуінде гуселькумабпен үздіксіз ем қабылдаған пациенттер үшін PASI 90 жауабының көрсеткіші 52 аптадан 252 аптаға дейін сақталған. Адалимумаб тобына 0 аптада рандомизацияланған, 52 аптада гуселькумабқа ауысқан пациенттер үшін PASI 90 жауабының жиілігі 52 аптадан 76 апта аралығында артқан және одан кейін 252 аптаға дейін сақталған (2 суретті қараңыз).

**2 сурет. VOYAGE 1 зерттеуінің ашық фазасындағы қабылдау кезінде PASI 90 қол жеткізген пациенттердің пайызы**



Пациенттер саны																										
Гуселькумаб	468	466	459	459	456	453	448	449	447	446	444	439	436	432	420	421	416	416	411	411	406	401	393	398	398	391
Адалимумабтан гуселькумабқа	279	279	278	276	276	275	275	273	272	270	270	269	269	261	264	263	261	257	256	255	253	250	251	252	246	

---○--- Гуселькумаб      —▲— Адалимумабтан гуселькумабқа

Гуселькумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігі жасынан, жынысынан, нәсілінен, дене салмағынан, түйіндақтың орналасуынан, аумақ индексінің бастапқы мәні мен PASI псориазының ауырлығынан, қатарлас псориаздық артрит пен алдында қолданылған биологиялық емнің қолданылуынан тәуелсіз көрсетілген. Гуселькумаб бұрын жүйелік ем, биологиялық ем қабылдамаған және бұрын биологиялық ем қабылдаған пациенттерде тиімді болған.

VOYAGE 2 зерттеуінде 48 аптада гуселькумабпен тұрақтандырушы ем қабылдаған пациенттердің 88.6% 28 аптада емді тоқтатқан 36.8% пациенттермен салыстырғанда PASI 90 қол жеткізген ( $p < 0.001$ ). PASI 90 жауабының жоғалуы PASI 90 жауабы жоғалғанға дейінгі орташа уақытпен шамамен 15 аптада гуселькумабты қолдануды тоқтатқаннан кейінгі 4 аптадан кейін-ақ байқалған. Емді тоқтатып және кейіннен гуселькумабты қабылдауды қайта бастаған пациенттер арасында 80% пациент емді қайта бастағаннан кейінгі 20 аптадан кейін бағалау бойынша PASI 90 жауабына қол жеткізген.

VOYAGE 2 зерттеуінде адалимумаб тобына рандомизацияланған, 28 аптада PASI 90 қол жеткізбеген 112 пациент ішіндегі 66% және 76% 20 және 44 аптадан кейін, сәйкесінше, PASI 90 қол жеткізген. Бұдан бөлек, гуселькумаб тобына рандомизацияланған, 28 аптада PASI 90 қол жеткізбеген 95 пациенттің ішіндегі 36% және 41%, сәйкесінше, гуселькумабты қолдануды жалғастырған 20 және 44 аптада PASI 90 қол жеткізген. Адалимумабпен емнен гуселькумабқа ауысқан пациенттерде байқалған қауіпсіздіктің жаңа деректері жоқ.

*Терінің жергілікті зақымдануы*

VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеулерінде 16 аптада, плацебонды қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, гуселькумабты қабылдаған пациенттерде, бастың, қол мен аяқтың түкті бөліктерінің псориазына қатысты (сәйкесінше, Бас терісі жағдайының



жалпы бағалауына [ss-IGA], Қол және/немесе аяқ терісі жағдайының жалпы бағалауына [hf-PGA] ], Тырнақ жағдайының жалпы бағалауы [f-PGA] мен тырнақ псориазының ауырлық индексіне сәйкес [NAPSI]) айтарлықтай жақсарулар байқалған (p < 0.001, 4 кесте). Гуселькумаб адалимумабпен салыстырғанда 24-аптада ( VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеуі) және 48-аптада (VOYAGE 1 зерттеуі) бас, қол және аяқ терісінің псориазы кезінде артықшылығын көрсеткен (p ≤ 0.001, 24-аптада [VOYAGE 2 зерттеуі] және 48-аптада [ VOYAGE 1 зерттеуі] қол мен аяқ псориазын қоспағанда, p < 0.05).

**4 кесте. VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеулеріндегі терінің жергілікті зақымдануын емдеуге жауаптардың шолуы**

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб
<b>ss-IGA (N)<sup>a</sup></b>	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 <sup>b</sup> , n (%)						
16 апта	21 (14.5)	231 (83.4) <sup>c</sup>	201 (70.3) <sup>d</sup>	22 (10.9)	329 (80.6) <sup>c</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 апта	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 апта	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
Жақсару пайызы, орташа мәні (CO)						
16 апта	-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> Тек бастапқы мәндерден ss-IGA, f-PGA, hf-PGA > 2 шкаласы бойынша немесе бастапқы мәндерден NAPSI > 0 шкаласы бойынша мәндерімен пациенттерді қамтиды.

<sup>b</sup> Тек бастапқы мәндерден ss-IGA және/немесе hf-PGA шкаласы бойынша > 2-еселік мәнге қол жеткізген пациенттерді қамтиды.

<sup>c</sup> p < 0.001 гуселькумаб пен плацебонь негізгі екінші ақырғы нүкте үшін салыстыру

<sup>d</sup> гуселькумаб пен адалимумабты салыстыру жүргізілмеген

<sup>e</sup> p < 0.001 гуселькумаб пен плацебонь салыстыру үшін

*Денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасы/пациенттер сауалнамасына негізделген нәтижелер*

VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеулерінде плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, гуселькумабты қабылдаған пациенттерде, 16 аптада, денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасының айтарлықтай жақсаруы байқалған, ол тері аурулары кезіндегі өмір сүру сапасы Индексінің (DLQI), сонымен қатар, псориаздың объективті және субъективті симптомдары Күнделігіне сәйкес, 16 аптада плацебо тобының пациенттерімен салыстырғанда гуселькумаб тобының пациенттеріндегі псориаздың симптомдары (қышыну, ауыру, күйдіру, терінің шаншуы мен тартылуы) мен белгілерінің (терінің құрғауы, жарылуы, псориаздық қабыршықтардың пайда болуы, түлеуі мен қабыршақтануы, қызаруы мен қанауы) көмегімен өлшенген (5 кесте). Пациенттердің сауалнамасына негізделген емдеу нәтижесі бойынша жақсару көрсеткіштері 24-аптаға дейін (VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеуі) және 48-аптаға дейін (VOYAGE 1) сақталған. VOYAGE 1 зерттеуінде гуселькумабпен ұзақ ем қабылдаған пациенттерде жақсару зерттеудің ашық фазасында 252 аптаға дейін сақталған (6 кесте).

**5 кесте. VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеулерінде 16 аптада пациенттердің сауалнамасына негізделген нәтижелер шолуы**

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб	Плацебо	Гуселькумаб	Адалимумаб
<b>DLQI бастапқы мәндегі пациенттер</b>	170	322	328	248	495	247
Бастапқы мәннен өзгерістер, орташа мәні (стандартты ауытқу)						

16 апта	-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 Симптомдар шкаласы, &gt; 0</b> шкаласы бойынша бастапқы мәндегі пациенттер	129	248	273	198	410	200
Симптомдар шкаласы = 0, n (%)						
16 апта	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 Белгілер шкаласы, &gt; 0</b> шкаласы бойынша бастапқы мәндегі пациенттер	129	248	274	198	411	201
Белгілер шкаласы = 0, n (%)						
16 апта	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 гуселькумаб пен плацебоны салыстыру үшін

<sup>b</sup> гуселькумаб пен адалимумабты салыстыру жүргізілмеген

<sup>c</sup> p < 0.001 гуселькумаб пен плацебоны негізгі екінші ақырғы нүкте үшін салыстыру

**6 кесте. VOYAGE 1 зерттеуінің ашық фазасындағы пациенттердің сауалнамасына негізделген нәтижелерге шолу**

	Гуселькумаб			Адалимумаб - Гуселькумаб		
	76 апта	156 апта	252 апта	76 апта	156 апта	252 апта
<b>DLQI</b> бастапқы мәні > 1, n пациенттер	445	420	374	264	255	235
DLQI 0/1 бар пациенттер	337 (75.7%)	308 (73.3%)	272 (72.7%)	198 (75.0%)	190 (74.5%)	174 (74.0%)
<b>PSSD Симптомдар шкаласы, &gt; 0</b> шкаласы бойынша бастапқы мәндегі пациенттер	347	327	297	227	218	200
Симптомдар мәні = 0, n (%)	136 (39.2%)	130 (39.8%)	126 (42.4%)	99 (43.6%)	96 (44.0%)	96 (48.0%)
<b>PSSD Белгілер шкаласы, &gt; 0</b> шкаласы бойынша бастапқы мәндегі пациенттер	347	327	297	228	219	201
Белгілер мәні = 0, n (%)	102 (29.4%)	94 (28.7%)	98 (33%)	71 (31.1%)	69 (31.5%)	76 (37.8%)

VOYAGE 2 зерттеуінде гуселькумабты қолданғанда өмір сүру сапасына байланысты, денсаулық жағдайына байланысты, пациенттерде бастапқы мәндердің, беймазалық пен депрессия көрсеткіштерінің, 16 аптада жұмысқа шектеудің плацебо тобына қарағанда, елеулі жақсарулары байқалған, ол, сәйкесінше, 36 тармақтан тұратын денсаулық жағдайын бағалау жөніндегі Қысқа сауалнамасы (SF-36), үрейлену мен депрессияның госпитальдық шкаласы (HADS) және еңбек қызметін шектеудің көрінімінің Сауалнамасы (WLQ) бойынша анықталған.

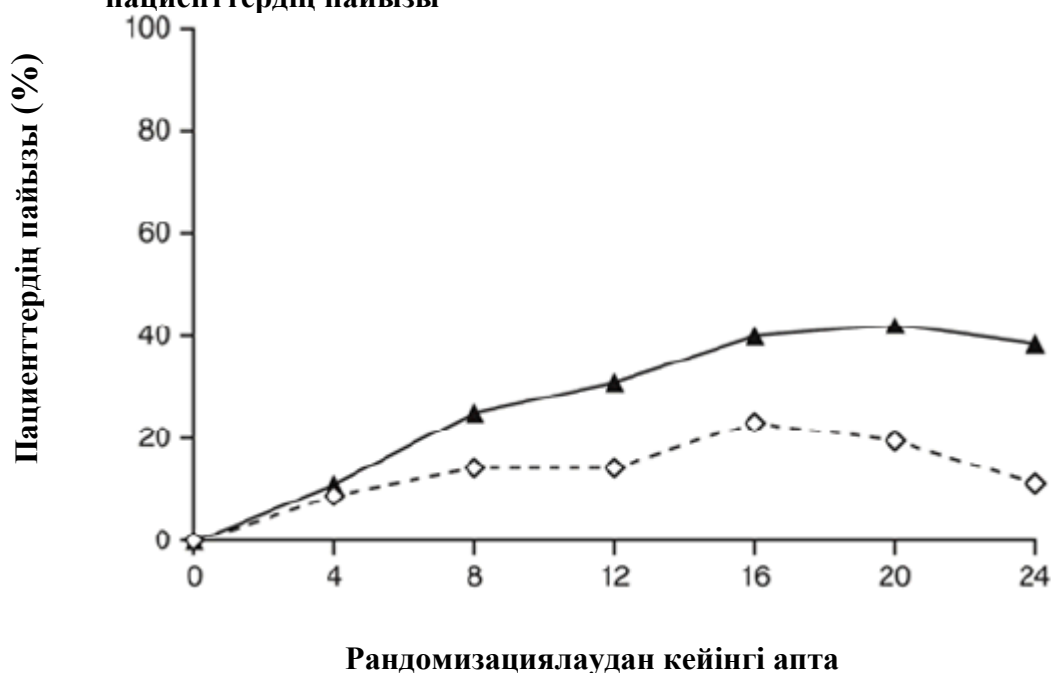
SF-36, HADS және WLQ сәйкес жақсарулар 48 аптаға дейін және зерттеудің ашық фазасында 28 аптада тұрақтандырушы ем қабылдау үшін рандомизацияланған пациенттер арасында 252 аптаға дейін сақталған.

### NAVIGATE зерттеуі

NAVIGATE зерттеуінде 16 аптада устекинумабпен емге жеткіліксіз жауап болған (яғни, IGA  $\geq 2$  сәйкес «таза» немесе «ең аз» жауап болмаған) пациенттерде гуселькумабтың тиімділігі зерттелген. Барлық пациенттер (N = 871) 0-ші және 4-аптада ашық (бүркемеленбеген) устекинумаб (45 мг  $\leq 100$  кг және 90 мг  $> 100$  кг) қабылдаған. 16 аптада IGA  $\geq 2$  көрсеткіші бар 268 пациент әр 12 аптада устекинумабпен емдеуді жалғастыру үшін (N = 133) немесе 16 және 20 аптада, және әрбір келесі 8 аптада гуселькумабпен емді бастау үшін (N = 135) рандомизацияланған. Рандомизацияланған пациенттер үшін бастапқы мәні VOYAGE 1 және VOYAGE 2 зерттеулеріндегі мәндерге ұқсас болған.

Бастапқы ақырғы нүктеге рандомизацияланғаннан кейін 12 және 24 апта аралығындағы рандомизациядан кейін бірнеше қатысулар болған, онда пациенттер IGA 0/1 көрсеткішіне және  $> 2$  еселік жақсаруға қол жеткізген. Пациенттерді төрт апталық аралықпен тексерген, қорытындысында барлығы төрт қабылдау болған. Рандомизация кезінде устекинумабпен емге жеткіліксіз жауап болған пациенттер арасында устекинумабпен емді жалғастырған пациенттермен салыстырғанда, гуселькумабпен емге ауысқан пациенттерде тиімділіктің айтарлықтай жақсарғаны байқалған. Рандомизациядан кейін 12 мен 24 апталар арасында гуселькумабты қабылдаған пациенттер IGA 0/1 көрсеткішін  $\geq 2$  дәреже жақсарумен қол жеткізген, бұл устекинумаб қабылдаған пациенттерден 2 есе жиі (орташа алғанда 0.7 салыстырғанда 1.5 қабылдау, сәйкесінше,  $p < 0.001$ ). Бұдан бөлек, рандомизациядан кейінгі 12 аптадан соң устекинумаб қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, гуселькумаб қабылдаған пациенттердің көп бөлігі IGA 0/1 көрсеткішін және  $\geq 2$  дәрежелі жақсаруға (14.3% салыстырғанда 31.1%, сәйкесінше;  $p = 0.001$ ) және PASI 90 жауабына (23% салыстырғанда 48 % сәйкесінше,  $p < 0.001$ ) қол жеткізген. Гуселькумаб пен устекинумаб қабылдаған пациенттер арасындағы жауап жиілігіндегі айырмашылық рандомизациялаудан кейінгі 4 аптадан бастап байқалған (11.1% және 9.0% сәйкесінше) және рандомизациялаудан кейінгі 24 аптадан кейін ең жоғарғы мәніне жеткен (3 суретті қараңыз). Устекинумабтан гуселькумабқа ауысқан пациенттердегі қауіпсіздікке байланысты жаңа деректер анықталмаған.

**3 сурет. IGA шкаласы бойынша «таза» (0) немесе «ең аз» (1) жақсару мәніне, тым болмағанда, 0 аптадан 24 апта аралығында қайта қабылдауда NAVIGATE зерттеуінде рандомизациялаудан кейін 2-еселік жақсаруға қол жеткізген пациенттердің пайызы**





**Гуселькумаб**  
(n=135)



**Устекинумаб**  
(n=133)

*ECLIPSE зерттеуі*

Гуселькумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігі, сондай-ақ, салыстырмалы жасырын зерттеуде секукинумабпен салыстырып зерттелген. Пациенттер гуселькумаб тобына (N = 534; 100 мг 0 және 4 аптада, және одан кейін әр 8 аптада) немесе секукинумаб тобына (N = 514; 300 мг 0, 1, 2, 3, 4 апталарында және одан кейін әр 4 аптада) рандомизацияланған. Соңғы доза екі топта да 44 аптада қабылданған.

Аурудың бастапқы сипаттамалары зақымдалған беткей Аумағының орташа мәні BSA 20%, аумақ индексінің орташа мәні және псориаздың ауырлығы PASI 18 және зерттеушінің Пациент жағдайын жалпы бағалауы - 24% пациентке ауыр деңгейлі орташадан ауыр дәрежеге дейінгі орташа мәнді түйіндақты псориаз популяциясымен сәйкес болған.

Гуселькумаб секукинумабтан 48 аптада PASI 90 бастапқы ақырғы нүктесі бойынша асып түскен (70,0% салыстырғанда 84.5%, p <0.001). Аумақ индексі мен PASI псориаз ауырлығының салыстырмалы көрсеткіштері 7 кестеде көрсетілген.

**7 кесте. ECLIPSE зерттеуіндегі PASI жауаптарының жиілігі**

	Пациенттердің саны (%)	
	Гуселькумаб (N = 534)	Секукинумаб (N = 514)
<b>Бастапқы ақырғы нүкте</b>		
48 аптада PASI 90	451 (84.5%) <sup>a</sup>	360 (70.0%)
<b>Негізгі екінші ақырғы нүктелер</b>		
12 аптада және 48 аптада PASI 75	452 (84.6%) <sup>b</sup>	412 (80.2%)
12 аптада PASI 75	477 (89.3%) <sup>c</sup>	471 (91.6%)
12 аптада PASI 90	369 (69.1%) <sup>c</sup>	391 (76.1%)
48 аптада PASI 100	311 (58.2%) <sup>c</sup>	249 (48.4%)

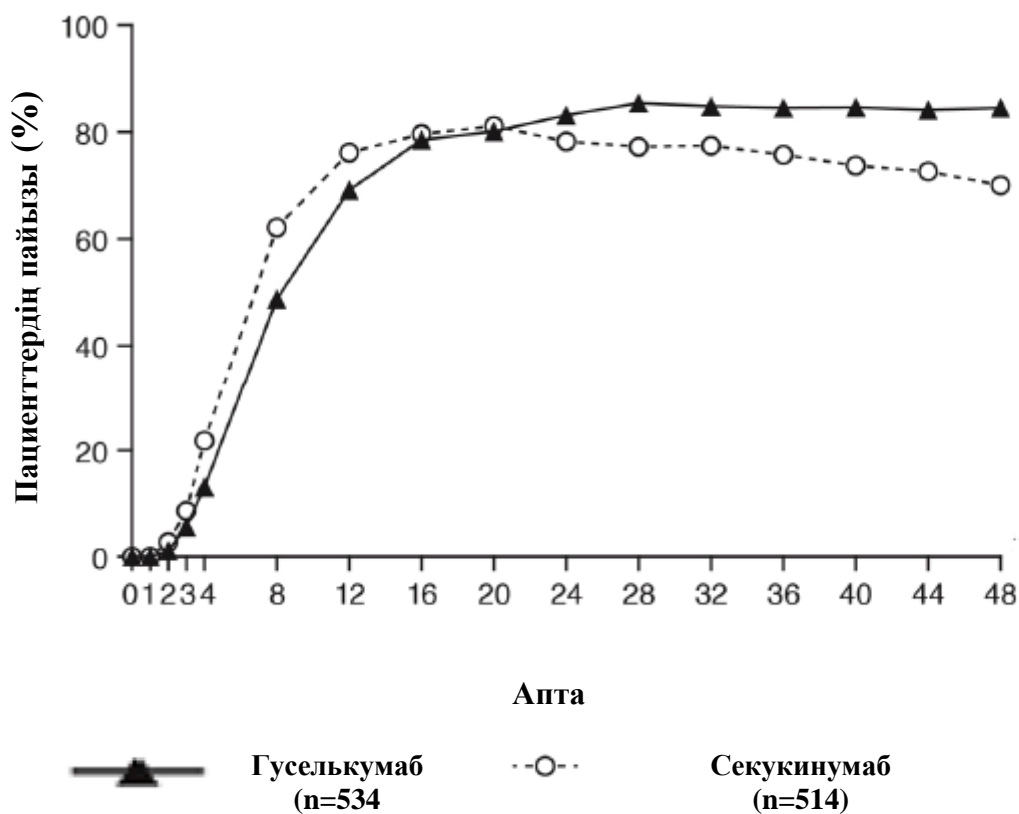
<sup>a</sup> p <0.001 басымдылық

<sup>b</sup> p <0.001 кем емес тиімділік, p = 0.062 басымдылық

<sup>c</sup> ресми статистикалық тестілеу жүргізілмеген

48 аптаға дейінгі гуселькумаб пен секукинумаб үшін PASI 90 көрсеткіштері 4 суретте көрсетілген.

**4 сурет. ECLIPSE зерттеуіндегі 48 аптада қайта қабылдау кезінде PASI 90 қол жеткізген пациенттердің (0 аптада рандомизацияланған пациенттер) пайызы**



Псориаздық артрит (ПсА)

Гуселькумаб белсенді ПсА бар ересек пациенттерде симптомдарын, физикалық функцияны және денсаулықпен байланысты өмір сапасын жақсартатыны, сондай-ақ, буындардың шеткері зақымдануларының үдеуі жылдамдығын төмендететіні көрсетілді. *DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулер*

Плацебомен салыстырғанда, гуселькумабтың қолданылуының қауіпсіздігі мен тиімділігі рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын III фазадағы екі зерттеуде (DISCOVER 1 және DISCOVER 2), дәстүрлі синтетикалық, ауруды модификациялайтын, ревматизмге қарсы препараттар (АМРҚП), апремиласт еміне, немесе қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) еміне қарамастан белсенді ПсА бар (ісінген буын саны  $\geq 3$  және ауыратын буындар саны  $\geq 3$ , сондай-ақ, С-реактивті ақуыз (СРА) деңгейі DISCOVER 1 зерттеуінде  $\geq 0.3$  мг /дл және ісінген буын саны  $\geq 5$ , және ауыратын буындар саны  $\geq 5$  және С-реактивті ақуыз (СРА) деңгейі DISCOVER 2 зерттеуінде  $\geq 0.6$  мг /дл) пациенттерде бағаланды. Бұл зерттеулерге қатысқан пациенттерге орташа ұзақтығы 4 жыл ішінде псориаздық артритті жіктеу критерийлерінің (CASPAR) негізінде ПсА диагнозы қойылған. Екі зерттеуге де аурудың түрлі қосалқы типтері, соның ішінде: ревматоидтық түйіндер белгілерінсіз полиартикулярлық артрит (40%), шеткері артритпен жүретін спондилит (30%), асимметриялық шеткері артрит (23%), саусақ араларының дистальді зақымдануы (7%) және мутиляцияланатын артрит бар (1%) пациенттер қатысты. Екі зерттеуде сәйкесінше 65%-дан және 42 %-дан астам пациенттерде, зерттеудің басында энтезит пен дактилит анықталды және 75%-дан астам пациентте терінің псориаздан зақымдануы дене беткейі ауданының (BSA)  $\geq 3\%$  зақымдануымен болды. DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулерінде 0-інші және 4-інші апталарда 100 мг дозадағы гуселькумабпен әр 8 апта сайын ем қабылдаған, сәйкесінше 381 және 739 пациент, кейіннен немесе гуселькумабпен әр әр 4 апта сайын 100 мг дозада немесе плацебо

енгізе отырып бағаланды. 24-інші аптада екі зерттеуде де плацебо қабылдаған пациенттер, гуселькумабты әр 4 апта сайын 100 мг дозада қабыдауға көшті.

Екі зерттеуде де шамамен 58% пациент метотрексаттың тұрақты (аптасына  $\leq 25$  м) дозаларын қабылдауды жалғастырды.

Екі зерттеуде де 90%-дан астам пациент бұрын дәстүрлі синтетикалық АМРҚП қабылдаған. DISCOVER 1 зерттеуінде 31% пациент бұрын анти-ИФ- $\alpha$  агенттермен ем қабылдаған. DISCOVER 2 зерттеуінде пациенттердің барлығы биологиялық ем қабылдамаған.

*Белгілері мен симптомдары*

Гуселькумабпен емдеу 24-інші аптада плацебо қолданумен салыстырғанда, ауру белсенділігі көрсеткіштерінің елеулі жақсаруларына алып келді. Екі зерттеуде де бастапқы ақырғы нүктесі Американың ревматология коллегиясының ACR20 критерийі бойынша 24-інші аптада емге жауапқа қол жеткізген пациенттердің пайызы болды. Тиімділігінің шешуші нәтижелері төменде 8 кестеде келтірілген.

**8 кесте. DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулеріндегі клиникалық жауаптар**

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Плацебо (N=126)	Әр 8 апта сайын 100 мг (N=127)	Әр 4 апта сайын 100 мг (N=128)	Плацебо (N=246)	Әр 8 апта сайын 100 мг (N=248)	Әр 4 апта сайын 100 мг (N=245)
<b>ACR 20</b>						
16 апта	25.4%	52.0% <sup>b</sup>	60.2% <sup>b</sup>	33.7%	55.2% <sup>g</sup>	55.9% <sup>c</sup>
Плацебодан айырмашыл ығы (95% СА)	-	26.7 (15.3, 38.1)	34.8 (23.5, 46.0)	-	21.5 (13.1, 30.0)	22.2 (13.7, 30.7)
24 апта	22.2%	52.0% <sup>a</sup>	59.4% <sup>a</sup>	32.9%	64.1% <sup>a</sup>	63.7% <sup>a</sup>
Плацебодан айырмашыл ығы (95% СА)	-	29.8 (18.6, 41.1)	37.1 (26.1, 48.2)	-	31.2 (22.9, 39.5)	30.8 (22.4, 39.1)
<b>ACR 50</b>						
16 апта	12.7%	22.8% <sup>d</sup>	26.6% <sup>c</sup>	9.3%	28.6% <sup>g</sup>	20.8% <sup>c</sup>
Плацебодан айырмашыл ығы (95% СА)	-	10.2 (1.0, 19.3)	13.9 (4.4, 23.4)	-	19.3 (12.6, 25.9)	11.5 (5.2, 17.7)
24 апта	8.7%	29.9% <sup>b</sup>	35.9% <sup>b</sup>	14.2%	31.5% <sup>g</sup>	33.1% <sup>c</sup>
Плацебодан айырмашыл ығы (95% СА)	-	21.4 (12.1, 30.7)	27.2 (17.6, 36.8)	-	17.2 (10.0, 24.4)	18.8 (11.5, 26.1)
<b>ACR 70</b>						
24 апта	5.6%	11.8% <sup>d</sup>	20.3% <sup>b</sup>	4.1%	18.5% <sup>g</sup>	13.1% <sup>c</sup>
Плацебодан айырмашыл ығы (95% СА)	-	6.4 (-0.3, 13.1)	14.8 (6.9, 22.7)	-	14.5 (9.1, 19.9)	9.0 (4.1, 13.8)
<b>DAS 28 (CPA) LS мәндерінің<sup>i</sup> бастапқы деңгейінен өзгеруі</b>						
24 апта <sup>c</sup>	-0.70	-1.43 <sup>b</sup>	-1.61 <sup>b</sup>	-0.97	-1.59 <sup>b</sup>	-1.62 <sup>b</sup>
Плацебодан айырмашыл ығы (95% СА)	-	-0.73 (-0.98, -0.48)	-0.91 (-1.16, -0.66)	-	-0.61 (-0.80, -0.43)	-0.65 (-0.83, -0.47)
<b>Аурудың ең төменгі белсенділігі (MDA)</b>						
24 апта	11.1%	22.8% <sup>f</sup>	30.5% <sup>e</sup>	6.1%	25.0% <sup>e</sup>	18.8% <sup>e</sup>

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Плацебо (N=126)	Әр 8 апта сайын 100 мг (N=127)	Әр 4 апта сайын 100 мг (N=128)	Плацебо (N=246)	Әр 8 апта сайын 100 мг (N=248)	Әр 4 апта сайын 100 мг (N=245)
Плацебодан айырмашылығы (95% СА)	-	11.9 (2.9, 20.9)	19.3 (9.7, 28.9)	-	18.9 (12.8, 25.0)	12.7 (7.0, 18.4)
<b>≥ 3% BSA және IGA ≥ 2 пациенттер</b>						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
<b>IGA<sup>h</sup></b>						
24 апта	15.4%	57.3% <sup>b</sup>	75.3% <sup>b</sup>	19.1%	70.5% <sup>b</sup>	68.5% <sup>b</sup>
Плацебодан айырмашылығы (95% СА)	-	42.0 (28.9, 55.1)	60.0 (48.3, 71.8)	-	50.9 (42.2, 59.7)	49.8 (41.2, 58.4)
<b>PASI 90</b>						
16 апта	10.3%	45.1% <sup>e</sup>	52.8% <sup>e</sup>	8.2%	55.1% <sup>e</sup>	53.8% <sup>e</sup>
Плацебодан айырмашылығы (95% СА)	-	34.9 (22.2, 47.6)	42.6 (30.5, 54.8)	-	46.6 (38.4, 54.8)	45.6 (37.6, 53.6)
24 апта	11.5%	50.0% <sup>e</sup>	62.9% <sup>e</sup>	9.8%	68.8% <sup>e</sup>	60.9% <sup>e</sup>
Плацебодан айырмашылығы (95% СА)	-	38.6 (25.8, 51.4)	51.7 (39.7, 63.7)	-	58.6 (50.6, 66.6)	51.3 (43.2, 59.3)

<sup>a</sup> p < 0.001 (бастапқы ақырғы нүкте)

<sup>b</sup> p < 0.001 (негізгі екінші ақырғы нүкте)

<sup>c</sup> p = 0.006 (негізгі екінші ақырғы нүкте)

<sup>d</sup> статистикалық тұрғыдан елеулі емес p=0.086 негізгі екінші ақырғы нүкте)

<sup>e</sup> номиналды p < 0.001

<sup>f</sup> номиналды p = 0.012

<sup>g</sup> ресми түрде иерархиялық тестілеу рәсімінде тестіленген жоқ, номиналды p < 0.001 (негізгі екінші ақырғы нүкте)

<sup>h</sup> IGA «таза» (0) немесе «ең төменгі» (1) жауабы және псориазды бағалаудағы IGA бастапқы деңгейінен ≥ 2 есе төмендеуі ретінде анықталады

<sup>i</sup> LS мәндерінің өзгеруі = ең кіші квадраттар әдісімен есептелген орташа өзгеріс

Клиникалық жауап 52 аптаға дейін сақталған, ол DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулеріндегі ACR 20/50/70, DAS 28 (CPA), MDA, IGA және PASI 90 жауап көрсеткіштері бойынша бағаланды (9 кестені қараңыз).

**9 кесте. DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулерінде 52<sup>a</sup>-нші аптадағы клиникалық жауаптар**

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг	Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг
<b>ACR 20</b>				
N <sup>b</sup> Жауап %	112 67.9%	124 75.8%	234 79.1%	228 75.9%
<b>ACR 50</b>				

N <sup>b</sup> Жауап %	113 43.4%	124 55.6%	234 51.3%	228 49.1%
<b>ACR 70</b>				
N <sup>b</sup> Жауап %	114 28.9%	124 29.8%	234 29.5%	228 28.1%
<b>DAS 28 (CPA) бастапқы деңгейден өзгеруі</b>				
N <sup>c</sup> (SD) мәні	112 -2.03 (1.250)	123 -1.99 (1.062)	234 -2.08 (1.121)	227 -2.11 (1.128)
<b>AETБ</b>				
N <sup>b</sup> Жауап %	112 33.9%	124 40.3%	234 32.9%	228 36.8%
<b>Бастапқы деңгейде ≥3% BSA және IGA ≥2 пациенттер</b>				
<b>IGA жауап</b>				
N <sup>b</sup> Жауап %	75 69.3%	88 83.0%	170 77.1%	173 84.4%
<b>PASI 90</b>				
N <sup>b</sup> Жауап %	75 66.7%	88 76.1%	170 77.1%	173 81.5%

a 24 аптадан кейін плацебо тобы жоқ.

b Бағаланғандар жауап статусы байқалған пациенттер.

c Пациенттерде бастапқы деңгейімен салыстырғанда өзгеріс байқалады.

Клиникалық жауап 100-інші аптаға дейін сақталған, ол DISCOVER 2 зерттеуіндегі ACR 20/50/70, DAS 28 (CPA), MDA, IGA және PASI 90 жауап көрсеткіштері бойынша бағаланды (10 кестені қараңыз).

**10 кесте. DISCOVER 2 зерттеуінде 100<sup>a</sup>-інші аптадағы клиникалық жауаптар**

	Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг
<b>ACR 20</b>		
N <sup>b</sup> Жауап %	223 82.1%	219 84.9%
<b>ACR 50</b>		
N <sup>b</sup> Жауап %	224 60.7%	220 62.3%
<b>ACR 70</b>		
N <sup>b</sup> Жауап %	224 39.3%	220 38.6%
<b>DAS 28 (CPA) бастапқы деңгейден өзгеруі</b>		
N <sup>c</sup> (SD) мәні	223 -2.37 (1.215)	219 -2.36 (1.120)



<b>MDA</b>		
N <sup>b</sup>	224	220
Жауап %	44.6%	42.7%
<i>Бастапқы деңгейде <math>\geq 3\%</math> BSA және IGA <math>\geq 2</math> пациенттер</i>		
<b>IGA Response</b>		
N <sup>b</sup>	165	170
Жауап %	76.4%	82.4%
<b>PASI 90</b>		
N <sup>b</sup>	164	170
Жауап %	75.0%	80.0%

<sup>a</sup> 24 аптадан кейін плацебо тобы жоқ

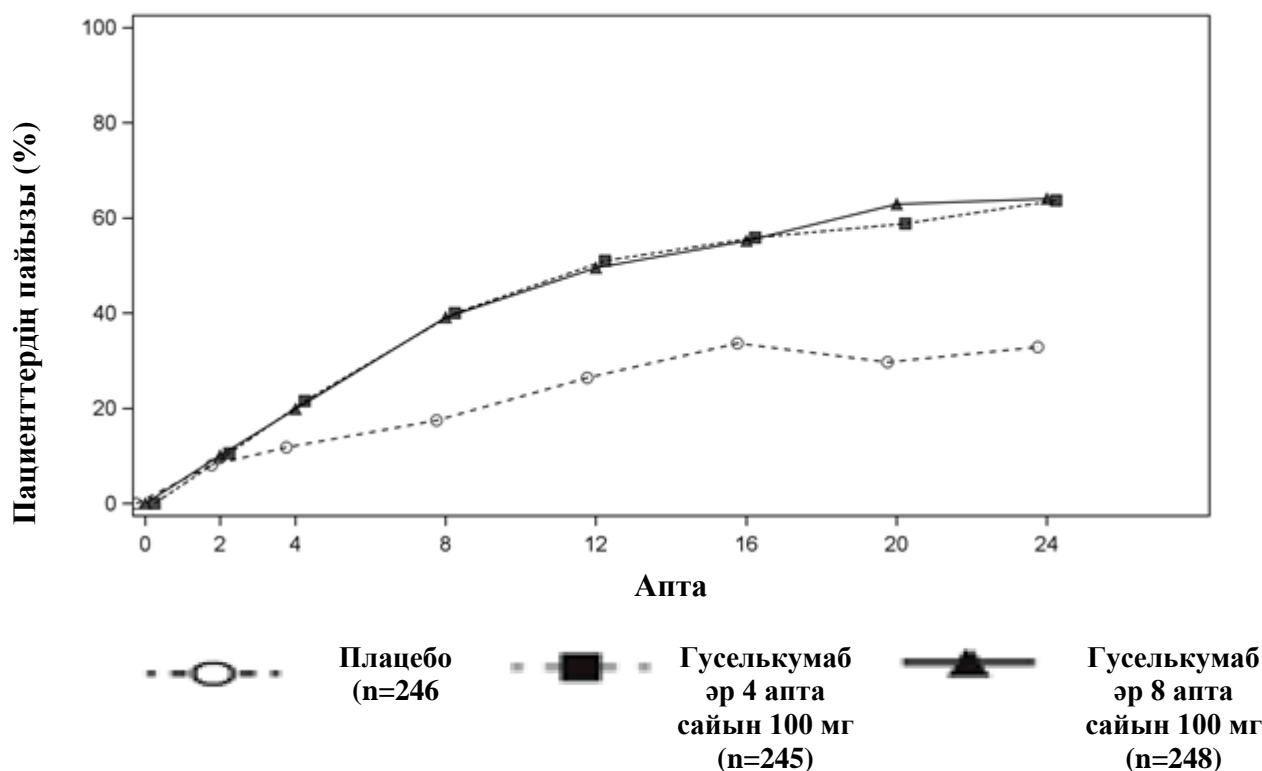
<sup>b</sup> Бағаланғандар жауап статусы байқалған пациенттер.

<sup>c</sup> Пациенттерде бастапқы деңгейімен салыстырғанда өзгеріс байқалады.

*Ұзақ мерзімде қолданылғандағы жауап*

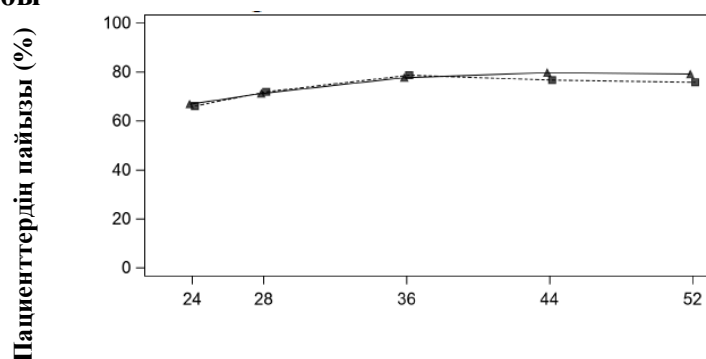
DISCOVER 2 зерттеуінде жоғарырақ ACR 20 жауабы 4-інші аптада-ақ плацебомен салыстырғанда, гуселькумабтың екі тобында да байқалды, және емдеудегі айырмашылық уақыт өте келе, 24-інші аптаға дейін арта түсті (5 сурет).

**5 сурет. DISCOVER 2 зерттеуінде 24 аптада қабылдауға келген кездегі ACR 20 жауабы**



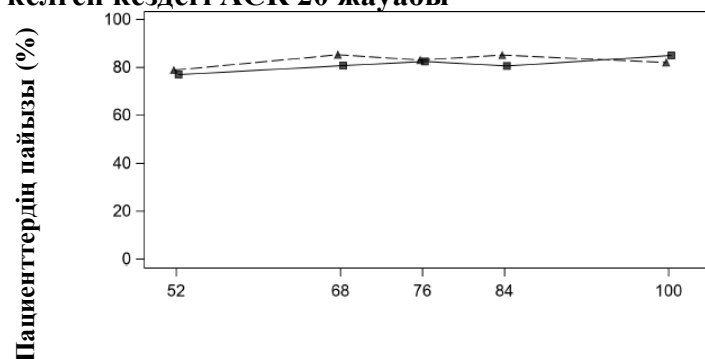
DISCOVER 2 зерттеуінде, гуселькумабпен үздіксіз ем қабылдаған пациенттерде 24-інші аптадағы ACR 20 жауабы 24-інші аптадан 52-інші аптаға дейін сақталған (6 суретті қараңыз). Гуселькумабпен үздіксіз ем қабылдаған пациенттерде 52-інші аптадағы ACR 20 жауабы 52-інші аптадан 100-інші аптаға дейін сақталған (7 суретті қараңыз).

**6 сурет. DISCOVER 2 зерттеуінде 24 аптадан 52 аптаға дейінгі аралықта келген кездегі ACR 20 жауабы**



Пациенттердің саны	Апталар				
Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	238	236	238	232	234
Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг	234	232	230	223	228

**7 сурет. DISCOVER 2 зерттеуінде 52-інші аптадан 100-інші аптаға дейінгі аралықта келген кездегі ACR 20 жауабы**



Пациенттердің саны	Апталар				
Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	232	229	225	221	223
Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг	226	218	223	217	219

Гуселькумаб топтарында байқалған жауаптар метотрексатты қоса, дәстүрді синтетикалық АМРҚП қатарлас қолданылғанына (DISCOVER 1 және DISCOVER 2) қарамастан бірдей болды. Бұдан өзге, жас шамасы, жыныс, нәсіл, дене салмағы және осының алдында дәстүрлі синтетикалық АМРҚП қолданылуы (DISCOVER 1 және DISCOVER 2) және осының алдында анти-ИФ- $\alpha$  (DISCOVER 1) пайдаланылуынан аталған қосалқы топтардағы гуселькумабқа жауапта айырмашылықтар анықталған жоқ. DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулерінде жақсарулар пациенттің ауруға баға беруін қоса, ACR бағалануының барлық компоненттері бойынша көрсетілді. 24-інші аптада екі зерттеуде де ПсА модификацияланған критерийлері бойынша жауабына (PsARC) қол жеткізген пациенттердің үлесі, плацебомен салыстырғанда, гуселькумаб топтарында жоғары болды. PsARC жауаптары DISCOVER 1 зерттеуінде 24-тен 52 аптаға дейінгі аралықта және DISCOVER 2 зерттеуінде 100-нші аптада сақталды.

Дактилит пен энтезит DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулерінің біріктірілген деректерінің негізінде бағаланды. 24-інші аптада дактилиті бар пациенттер бастапқы деңгейде, дактилиті басылған пациенттердің үлесі плацебомен (42.2%) салыстырғанда, гуселькумабты әр 8 апта сайын қабылдаған топта (59.4%, номиналды  $p < 0.001$ ) және гуселькумабты әр 4 апта сайын қабылдаған топта (63.5%,  $p = 0.006$ ) көп болды. 24 аптада бастапқы деңгейде энтезиті болған пациенттер арасында энтезиті басылған пациенттердің үлесі плацебомен (29.4%) салыстырғанда, гуселькумабты әр 8 апта сайын қабылдаған топта (49.6%, номиналды  $p < 0.001$ ) және гуселькумабты әр 4 апта сайын қабылдаған топта (44.9%,  $p = 0.006$ ) көп болды. 52-інші аптада дактилит белгілерінің толықтай жойылуына қол жеткізген пациенттердің (әр 8 апта сайын емдеу тобында 81.2% және әр 4 апта сайын емдеу тобында 80.4%) энтезит белгілерінің толықтай жойылуына қол жеткізген пациенттердің үлесі (әр 8 апта сайын емдеу

тобында 62.7% және әр 4 апта сайын емдеу тобында 60.9%) сақталды. DISCOVER 2 зерттеуінде бастапқы дактилиті және энтезиті бар пациенттер арасында дактилит белгілері толық жойылған пациенттердің (әр 8 апта сайын емдеу тобында 91.1% және әр 4 апта сайын емдеу тобында 82.9%) және энтезит белгілері толық жойылған пациенттердің үлесі (әр 8 апта сайын емдеу тобында 77.5% және әр 4 апта сайын емдеу тобында 67.7%) 100-інші аптада сақталып қалған.

DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулерінде гуселькумабты қабылдаған, негізгі көрінісі ретінде шеткері артритпен жүретін спондилит болған пациенттерде 24 аптада плацебомен салыстырғанда шорбуынданатын спондилит ауруы белсенділігі индексінің (BASDAI) бастапқы деңгейімен салыстырғанда көп жақсарғаны көрсетілді. BASDAI жақсаруы DISCOVER 1 зерттеуінде 24-тен 52 аптаға дейінгі аралықта және DISCOVER 2 зерттеуінде 100 аптада сақталды.

*Рентгенографиялық жауап*

DISCOVER 2 зерттеуінде құрылымдық зақымданулар үдеуінің тежелуі рентгенологиялық жолмен өлшенді және модификацияланған Ван-дер-Хейде-Шарп әдісінің (vdH-S) бастапқы көрсеткішімен салыстырғандағы орташа өзгерісі ретінде көрсетілді. 24 аптада гуселькумабты әр 4 апта сайын қабылдаған топ статистикалық тұрғыдан азырақ рентгенографиялы үдеуін көрсетті, ал гуселькумабты әр 8 апта сайын қабылдаған топ плацебоға қарағанда саны жағынан аз үдегенін көрсетті (11 кесте). Рентгенографиялық үдеудің тежелуіне қатысты гуселькумабтың әр 4 апта сайын дозалану режимінің байқалған артықшылығы (яғни, плацебомен салыстырғанда, әр 4 апта сайын қабылдаған топта модификацияланған vdH-S әдісі көрсеткішінің бастапқы деңгейінен азырақ орташа өзгерісі) С-реактивті ақуыз мәні жоғары және бастапқы деңгейде эрозиялары бар буындар саны көп пациенттерде анағұрлым айқын болды.

**11 кесте. DISCOVER 2 зерттеуінде 24 аптада аптада жалпы модификацияланған vdH-S көрсеткішінің бастапқы деңгейімен салыстырғанда өзгеруі**

	N	24 аптада модификацияланған vdH-S көрсеткішінің бастапқы деңгейімен салыстырғандағы LS мәндерінің өзгерісі <sup>c</sup> (95% CA <sup>d</sup> )
Плацебо	246	0.95 (0.61, 1.29)
Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	248	0.52 <sup>a</sup> (0.18, 0.86)
Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг	245	0.29 <sup>b</sup> (-0.05, 0.63)

<sup>a</sup> статистикалық тұрғыдан елеулі емес  $p = 0.068$  (негізгі екінші ақырғы нүкте)

<sup>b</sup>  $p = 0.006$  (негізгі екінші ақырғы нүкте)

<sup>c</sup> LS мәндерінің өзгеруі = ең кіші квадраттар әдісімен есептеп шығарылған орташа өзгерісі

<sup>d</sup> CA = сенімді аралық

52 аптада жалпы модификацияланған vdH-S көрсеткішінің бастапқы деңгейінен орташа өзгеруі әр 8 апта сайынғы және әр 4 апта сайынғы гуселькумаб топтарында ұқсас болды (12 кесте).

**12 кесте. DISCOVER 2 зерттеуінде 52 аптада жалпы модификацияланған vdH-S көрсеткішінің бастапқы деңгейімен салыстырғанда өзгеруі**

	N <sup>a</sup>	Жалпы модификацияланған vdH-S көрсеткішінің бастапқы деңгейінен орташа өзгерісі (SD <sup>b</sup> )
<b>52-апта</b>		
Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	235	0.97 (3.623)

Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг	229	1.07 (3.843)
<b>100-апта</b>		
Гуселькумаб әр 8 апта сайын 100 мг	216	1.50 (4.393)
Гуселькумаб әр 4 апта сайын 100 мг	211	1.68 (7.018)

<sup>a</sup> Бағаланған пациенттер көрсетілген уақыт мерзімі ішінде өзгерістерді байқаған.

<sup>b</sup> SD = стандартты ауытқуы

Ескертпе: 24 аптадан кейін плацебо тобы жоқ.

#### *Функционалдық статус және денсаулық жағдайымен байланысты өмір сапасы*

DISCOVER 1 және DISCOVER 2 зерттеулерінде гуселькумабты қабылдаған пациенттер, 24 аптадағы денсаулық жағдайы сауалнамасының (HAQ-DI) нәтижелері бойынша плацебомен салыстырғанда физикалық функцияларының елеулі жақсаруын көрсетті ( $p < 0.001$ ). HAQ-DI-дегі жақсарулар DISCOVER 1 зерттеуінде 24-тен 52 аптаға дейінгі аралықта және DISCOVER 2 зерттеуінде 100 аптада сақталды.

SF-36 сауалнамасының физикалық компоненттерді жиынтық бағалауы бойынша бастапқы деңгейімен салыстырғанда елеулі жақсаруы DISCOVER 1 зерттеуінде (дозалануының екі тобы үшін  $p < 0.001$ ) және DISCOVER 2 зерттеуінде (әр 4 апта сайын қабылдаған топ үшін  $p = 0.006$ ) 24-інші аптада плацебомен салыстырғанда гуселькумабты қабылдаған пациенттерде байқалды. Екі зерттеуде де гуселькумабты қабылдаған пациенттерде 24-інші аптада плацебомен салыстырғандағы созылмалы ауру мен қажудың (FACIT-F) емін функционалдық бағалау шкаласы бойынша бастапқы деңгейімен салыстырғанда елеулі жақсарулар байқалған. DISCOVER 2 зерттеуінде тері аурулары кезіндегі өмір сапасы индексі DLQI бойынша денсаулық жағдайымен байланысты өмір сапасының елеулі жақсарулары 24 аптада плацебомен салыстырғанда, гуселькумабты қабылдаған пациенттерде байқалды. SF-36 PCS, FACIT-F және DLQI-дегі жақсарулар DISCOVER 1 зерттеуінде 24-тен 52 аптаға дейінгі аралықта және DISCOVER 2 зерттеуінде 100 аптада сақталған.

#### *Балалар*

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік бала жастағы тұрғындардың бір немесе бірнеше топтарында түйіндақты псориаз бен псориаздық артритті емдеудегі Тремфея препаратын қолданудың зерттеулер нәтижелерін ұсыну міндетін кейінге қалдырған (Препараттың балаларда пайдаланылуы жөніндегі ақпаратты алу үшін 4.2 бөлімін қараңыз).

## **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

### *Сіңірілуі*

Дені сау еріктілерде бір реттік теріастылық 100 мг дозадағы инъекциядан кейін қан плазмасындағы гуселькумабтың ең жоғарғы концентрациясы ( $C_{max}$ )  $8.09 \pm 3.68$  мкг/мл құраған және енгізген сәттен бастап шамамен 5.5 күнде қол жеткізілген.

Гуселькумабтың тепе-тең плазмалық концентрациясына гуселькумабтың 100 мг 0 және 4 аптада, келесісін әр 8 аптада тері астына енгізгеннен кейін 20 аптаға қарай қол жеткізілген. Түйіндақты псориаздың III фазадағы 2 клиникалық зерттеуі барысында гуселькумабтың тепе-тең плазмалық концентрациясының орташа мәні сәйкесінше  $1.15 \pm 0.73$  мкг/мл және  $1.23 \pm 0.84$  мкг/мл құраған.

Псориаздық артриті бар пациенттерде гуселькумабтың фармакокинетикасы псориазы бар пациенттердегіге ұқсас болды. 100 мг Тремфея препаратын 0, 4 апта сайын және одан кейін әр 8 апта сайын тері астына енгізгеннен кейін, гуселькумабтың қан сарысуында тепе теңдік жағдайындағы ең төменгі қалдықтық концентрациясы

шамамен 1.2 мкг/мл құраған. 100 мг Тремфея препаратын әр 4 апта сайын тері астына енгізгеннен кейін, гуселькумабтың қан сарысуында тепе теңдік жағдайындағы орташа ең төменгі қалдықтық концентрациясы шамамен 3.8 мкг /мл құраған.

Гуселькумабтың дені сау еріктілерде 100 мг дозадағы бір реттік теріастылық инъекциясынан кейінгі абсолюттік биожетімділігі шамамен 49% құраған.

#### *Таралуы*

Әртүрлі зерттеулер барысында дені сау еріктілерге препаратты бір реттік тері астына енгізгеннен кейінгі соңғы фазада ( $V_z$ ) таралуының орташа көлемі 7-ден 10 л дейін құраған.

#### *Биотрансформациясы*

Гуселькумаб метаболизмінің нақты жолы анықталмаған. Гуселькумаб адамның IgG класты монокланальді антиденесі ретінде әртүрлі катаболикалық жолдар арқылы, басқа да IgG класты эндогенді антиденелер сияқты шағын пептидтер мен амин қышқылына шейін бөлінуі керек деп болжанады.

#### *Элиминациясы*

Дені сау еріктілерге бір реттік венаішілік енгізгеннен кейінгі орташа жүйелік клиренсі (CL) әртүрлі зерттеулерде тәулігіне 0.288-ден 0.479 л дейін құраған.

Гуселькумабтың орташа жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) әртүрлі зерттеулерде дені сау еріктілерде 17 тәулікті және түйіндақты псориазы бар пациенттерде 15-тен 18 тәулікке дейін құраған.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау ҚҚСП, пероральді кортикостероидтарды және метотрексат сияқты дәстүрлі синтетикалық АМРҚП бір мезгілде қабылдау гуселькумаб клиренсіне әсер етпегенін көрсетті.

#### *Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)*

Дені сау еріктілер мен түйіндақты псориазы бар пациенттерде 10 мг-нан 300 мг дейінгі дозаларда тері астына бір рет енгізуден кейінгі гуселькумабтың жүйелік экспозициясы ( $C_{max}$  және AUC) шамамен пропорционалды дозада артқан.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Препараттың егде жастағы адамдарда қолданылуына арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Түйіндақты псориазы бар, III фазадағы клиникалық зерттеулерде гуселькумабпен ем қабылдаған, және популяциялық фармакокинетикалық талдауға қосылған 1384 пациенттің арасында 75 және одан жоғары жастағы 4 пациентті қоса, 70 пациенттің жасы 65 жас және одан жоғары болған. Псориаздық артриті бар, III фазадағы клиникалық зерттеулерде гуселькумабпен ем қабылдаған 746 пациенттің ішінен бар болғаны 38 пациент 65 жас шамасында және одан үлкен болған, және бірде-біреуі 75 жас шамасында және одан үлкен болмаған.

Түйіндақты псориазы мен псориаздық артриті бар пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау 65 және жоғары жастағы пациенттер арасында 65 жастан кіші пациенттермен салыстырғанда CL/F параметрінің елеулі өзгерістері жоқ екенін көрсеткен, бұл егде жастағы пациенттерде дозасын түзету қажеттілігі жоқ екенін ұйғарады.

#### *Бүйрек немесе бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Бүйрек немесе бауыр функциясы бұзылуының гуселькумабтың фармакокинетикасына ықпалын бағалау үшін арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Бүлінбеген гуселькумабтың, IgG типті моноклональді антидененің бүйректік элиминациясы төмен және екінші дәрежедегі мәнге ие болады деп күтіледі; IgG типті моноклональді антиденелер негізінен жасушаішілік катаболизм арқылы шығарылатындықтан, бауыр функциясының бұзылуы гуселькумабтың клиренсіне ықпал етуі ұқсас қалыпта күтілмейді.

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Клиникаға дейінгі деректер қауіпсіздіктің, қайталап енгізгендегі уыттылық ықпалын, репродуктивті функция мен босанғанға дейінгі және босағаннан кейінгі дамуға уыттылық ықпалын қалыптасқан фармакологиялық зерттеулер негізінде адамға ерекше қауіп барын көрсетпеген.

Гуселькумабты қайталап енгізгендегі уыттылық әсерін зерттеулерінде *Synomolgus* маймылдары препаратты қайталап венашілік және тері астына енгізуді жақсы көтерген. Тері астына енгізу кезінде апта сайынғы доза маймылға 50 мг/кг құраған, (AUC) және  $C_{max}$  әсерлері мәнінің нәтижесінде тым болмағанда, фармакокинетиканың клиникалық зерттеуіндегі мәннен бөлек, сәйкесінше, 49 рет және > 200 рет жоғары болған. Бұдан бөлек, *Synomolgus* маймылдарында қауіпсіздігінің фармакологиялық зерттеулерін, қайталап енгізген кезде уыттылық әсерін зерттеулерде немесе жүрек-қантамыр тарапынан қауіпсіздігін фармакологиялық зерттеулерде ешқандай иммуноуытты жағымсыз әсерлер немесе жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар байқалмаған.

24 апта ішінде немесе қан сарысуынан белсенді субстанция анықталған, қалыпқа келудің 12 апталық кезеңінен кейін ем қабылдаған жануарлардағы гистопатологиялық талдауда обыр алдындағы өзгерістер байқалмаған.

Гуселькумабтың мутагендігі немесе канцерогендігіне зерттеулер жүргізілмеген.

Гуселькумаб *Synomolgus* маймылдарының емшек сүтінде болмаған, талдау туғаннан кейінгі 28 күні жүргізілген.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

Сахароза

L-гистидин

L-гистидин гидрохлоридінің моногидраты

Полисорбат 80

Инъекцияға арналған су

### **6.2. Үйлесімсіздігі**

Үйлесімділігі бойынша зерттеулердің болмауына байланысты, бұл дәрілік препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сілкуге болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

Бір реттік пайдалануға арналған автоинжекторда орналастырылған I типті шыныдан жасалған шприцте 1 мл ерітіндіден.

1 автоинжектор медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қабылдаудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.**

Инъекция алдында тоңазытқыштан бір реттік автоинжекторды алу қажет және оны 30 мин ішінде бөлме температурасында ұстап тұру керек. Сілкуге болмайды!

Пайдаланар алдында автоинжекторды сырттай шолып қарап шығу ұсынылады. Ерітінді мөлдір, түссіз немесе ашық-сары түсті болады және құрамында ақуыздың мөлдір

немесе ақ түсті бөлшектерінің аздаған мөлшері болуы мүмкін. Құрамында ақуызы бар ерітінділерге олардың болуына жол беріледі.

Егер ерітінді түсін өзгертсе, бұлыңғыр болса немесе ішінде көзге көрінетін бөтен бөлшектер болса, Трэмфея препаратын қолданбаған дұрыс.

Автоинжектордағы Трэмфея препаратының инъекциясын дайындау мен енгізу жөніндегі толықтай нұсқаулық қаптамаға салынады.

Пайдаланылмаған препараттың барлық мөлшерін, сонымен қатар, қалдықтарды аймақтық талаптарға сәйкес утилизациялау қажет.

#### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

#### **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ

Ресей, 121614, Мәскеу қ., Крылатская к-сі, 17/2

Тел.: 8 (495) 755 83 57

Факс: 8 (495) 755 83 58

Электронды пошта: [DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com](mailto:DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com)

#### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

Қазақстан Республикасы

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы Филиалы

050040, Алматы қ.,

Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Электронды пошта: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)

#### **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

РК-ЛС-5№025157

#### **9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ)**

Алғашқы тіркелген күні: 01.09.2021

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы расталған күн:

#### **10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz) ресми сайтынан көруге болады