

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 100 mg guselkumabia 1 ml:ssa liuosta.

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mg guselkumabia 1 ml:ssa liuosta.

Guselkumabi on ihmisen immunoglobuliini-G1-lambdan (IgG1 λ) monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu interleukiini-23-proteiiniin (IL-23) ja joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaalean keltaista.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tremfya on tarkoitettu käytettäväksi läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Suositeltu Tremfya-annos on 100 mg injektiona ihon alle viikoilla 0 ja 4, minkä jälkeen hoitoa jatketaan kahdeksan viikon välein annettavilla ylläpitoannoksilla.

Jos potilaalla ei todeta vastetta 16 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

lääkkäät (≥ 65 -vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

läättään ≥ 65 -vuotiaista potilaista on vähän tietoja.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tremfya-valmistetta ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa. Lisätietoja guselkumabin eliminaatiosta, ks. kohta 5.2.

Pediatriset potilaat

Tremfya-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ihon alle. Jos mahdollista, injektiokohtina ei pidä käyttää ihoalueita, joilla on psoriaasia.

Kun potilas on saanut asianmukaisen opastuksen ihon alle annettavien injektioiden injektiotekniikkaan, hän voi injisoida Tremfya-injektiot itse, jos lääkäri katsoo sen tarkoituksenmukaiseksi. Lääkärin on kuitenkin varmistettava potilaan asianmukainen seuranta. Potilasta on neuvottava injisoimaan koko Tremfya-injektionestemäärä kotelon sisältämissä Käyttöohjeissa annettujen ohjeiden mukaisesti. Ks. kohdasta 6.6 ja Käyttöohjeista muut ohjeet injektion valmisteluun sekä erityiset lääkevalmisteen käsittelyä koskevat varotoimet.

4.3 Vasta-aiheet

Vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kliinisesti tärkeät aktiiviset infektiot (esim. aktiivinen tuberkuloosi, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

Infektiot

Tremfya saattaa lisätä infektioiden riskiä. Jos potilaalla on kliinisesti tärkeä aktiivinen infektio, Tremfya-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin infektio on parantunut tai sitä on hoidettu riittävästi.

Tremfya-hoitoa saavia potilaita pitää kehottaa hakeutumaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu kliinisesti tärkeän kroonisen tai akuutin infektion oireita tai löydöksiä. Jos potilaalle kehittyy kliinisesti tärkeä tai vakava infektio tai potilas ei saa hoitovastetta tavanomaiseen hoitoon, potilaan tilaa on seurattava tarkoin ja Tremfya-hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on parantunut.

Tuberkuloosin tutkiminen ennen hoitoa

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektio ennen Tremfya-hoidon aloittamista. Tremfya-hoitoa saavia potilaita pitää seurata hoidon aikana ja sen jälkeen aktiivisen tuberkuloosin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Jos potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua, tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen Tremfya-hoidon aloittamista.

Yliherkkyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita. Osa tällaisista reaktioista ilmeni useita päiviä guselkumabihoiton jälkeen, mukaan lukien tapaukset, joihin liittyi urtikariaa ja hengenahdistusta. Jos ilmaantuu vakava yliherkkyysreaktio, Tremfya-valmisteen antaminen on lopetettava heti, ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Rokotukset

Kaikkien asianmukaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti on harkittava ennen Tremfya-hoidon aloittamista. Tremfya-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa

samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Vasteesta eläville tai inaktivoiduille rokotteille ei ole tietoja.

Ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotusten antamista Tremfya-hoito pitää keskeyttää vähintään 12 viikoksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen, ja hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua rokotuksesta. Lääkkeen määräävän lääkärin pitää tarkistaa kyseisen rokotteen valmisteyhteenvedosta lisätiedot ja ohjeet immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä rokotuksen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

Keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla tutkittavilla tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa muutokset systeemisessä altistuksessa (C_{\max} ja AUC_{inf}) midatsolaamille, S-varfariinille, omepratsolille, deksametorfaanille ja kofeiinille eivät olleet guselkumabikerta-annoksen jälkeen kliinisesti oleellisia, mikä osoittaa, että yhteisvaikutukset guselkumabin ja eri CYP-entsyymien substraattien (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP1A2) välillä eivät ole todennäköisiä. Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos guselkumabia ja CYP450:n substraatteja annetaan samanaikaisesti.

Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito tai valohoito

Tremfya-valmisteen tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkeaineiden, mukaan lukien biologisten lääkkeiden, tai valohoidon kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja guselkumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Tremfya-valmisteen käyttöä raskauden aikana on varotoimenä suositeltavaa välttää.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö guselkumabi ihmisen rintamaitoon. Koska immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon, imetettävälle lapselle aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta hoidon ajaksi ja 12 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen vai lopetetaanko Tremfya-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Tremfya-hoidosta koituvat hyödyt äidille. Ks. kohdasta 5.3 tietoja guselkumabin erittymisestä eläinten (cynomolgus-apanoiden) maitoon.

Hedelmällisyys

Guselkumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tremfya-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus oli ylähengitysteiden infektio.

Haittavaikutustaulukko

Tremfya-hoitoa sai yhdessä vaiheen II ja kolmessa vaiheen III läiskäpsoriaasia koskeneessa tutkimuksessa yhteensä 1748 potilasta. Näistä 1393 psoriaasia sairastavaa tutkittavaa altistui Tremfya-valmisteelle vähintään 6 kuukauden ajan, ja 728 tutkittavaa altistui vähintään 1 vuoden ajan (eli sai hoitoa viikkoon 48 saakka).

Mainittujen haittavaikutusten esiintyvyydet määriteltiin kahden vaiheen III tutkimuksen lumekontrolloitujen jaksojen aikana yhdistetyllä analyysillä, jossa oli mukana 823 keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavan Tremfya-hoitoa saavan potilaan tiedot.

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä psoriaasitutkimuksissa sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusluettelo

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|---|-------------------|----------------------------------|
| Infektiot | Hyvin yleinen | Ylähengitysteiden infektiot |
| | Yleinen | Gastroenteriitti |
| | Yleinen | <i>Herpes simplex</i> -infektiot |
| | Yleinen | Silsainfektiot |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | Yliherkkyys |
| Hermosto | Yleinen | Päänsärky |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Ripuli |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleinen | Urtikaria |
| | Melko harvinainen | Ihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen | Nivelkipu |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Injektiokohdan eryteema |
| | Melko harvinainen | Injektiokohdan kipu |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Gastroenteriitti

Gastroenteriittiä esiintyi kahden vaiheen III kliinisen tutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana yleisemmin Tremfya-hoitoa saaneessa ryhmässä (1,1 %) kuin lumeryhmässä (0,7 %).

Haittavaikutuksena esiintyneet gastroenteriitit eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet viikkoon 48 mennessä Tremfya-hoidon keskeyttämiseen.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita liittyi kahden vaiheen III kliinisen tutkimuksen viikkoon 48 mennessä 0,7 %:iin Tremfya-injektioista ja 0,3 %:iin lumeinjektioista. Haittavaikutuksena esiintyneet injektiokohdan eryteema ja injektiokohdan kipu olivat kaikissa tapauksissa vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, yksikään tapauksista ei ollut vakava eikä yksikään tapaus johtanut Tremfya-hoidon keskeyttämiseen.

Immunogeenisuus

Tremfya-valmisteen immunogeenisuutta tutkittiin herkän ja lääketta sietävän immunomäärityksen avulla. Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä analyyseissä alle 6 %:lle Tremfya-hoitoa saaneista tutkittavista kehittyi lääkevasta-aineita enintään 52 viikon hoidon aikana. Niistä tutkittavista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 7 %:lla vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,4 %:a kaikista Tremfya-hoitoa saaneista tutkittavista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt hoidon tehon heikkenemistä eikä injektiokohdan reaktioiden kehittymistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Terveille vapaaehtoisille on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 987 mg:n (10 mg/kg) guselkumabikerta-annoksia laskimoon, ja läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille on annettu enintään 300 mg:n guselkumabikerta-annoksia ihon alle, eikä annosta rajoittavaa toksisuutta esiintynyt. Yliannostapauksessa potilasta on seurattava haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja tarkoituksenmukaista oireenmukaista hoitoa on annettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC16.

Vaikutusmekanismi

Guselkumabi on ihmisen IgG1λ monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu erittäin spesifisesti ja suurella affiniteetilla selektiivisesti interleukiini-23 -proteiiniin (IL-23). IL-23 on säätelijänä toimiva sytokiini, joka vaikuttaa T-solujen alaryhmien (esim. Th17-solut ja Tc17-solut) ja luontaisen immuunitietin solujen alaryhmien, erilaistumiseen, ekspansioon ja eloonjääntiin. Nämä solut tuottavat efektorisytokiineja mukaan lukien tulehduksellista sairautta edistäviä IL-17A:ta, IL-17F:ää ja IL-22:a. Ihmisellä IL-23:n selektiivisen salpauksen osoitettiin normalisoivan näiden sytokiinien tuotannon.

Läiskäpsoriaasia sairastavan potilaan ihossa IL-23:n pitoisuus on koholla. Guselkumabin osoitettiin *in vitro* -malleissa estävän IL-23:n biologista aktiivisuutta salpaamalla sen vuorovaikutuksen solun pinnalla olevan IL-23-reseptorin kanssa ja keskeyttämällä siten IL-23-välitteisen signaalinvälityksen, aktivaation ja sytokiini-kaskadit. Guselkumabin kliiniset hoitovaikutukset läiskäpsoriaasissa perustuvat IL-23:n sytokiini-reitin salpaukseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Guselkumabihoito johti vaiheen I tutkimuksessa IL-23/Th17-reitin geenien ilmentymisen ja psoriaasiin liittyvien geenien ilmentymisprofiilien vähenemiseen. Tämä osoitettiin läiskäpsoriaasia sairastavien potilaiden leesioista otettujen ihon biopsianäytteiden mRNA-analyysillä viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna. Guselkumabihoito johti samassa vaiheen I tutkimuksessa psoriaasin histologisten mittareiden paranemiseen viikolla 12, mukaan lukien epidermisen ohenemiseen ja T-solutiheyden vähenemiseen. Guselkumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin lisäksi vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksissa seerumin IL-17A-, IL-17F- ja IL-22-pitoisuuksien pienenemistä. Nämä tulokset ovat yhdenmukaisia läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla guselkumabihoidosta havaitun kliinisen hyödyn kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella aineella kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joille harkittiin valohoitoa tai systeemistä hoitoa.

VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

Kahdessa tutkimuksessa (VOYAGE 1 ja VOYAGE 2) tutkittiin guselkumabin tehoa ja turvallisuutta 1829 aikuispotilaalla lumehoitoon ja adalimumabiin verrattuna. Guselkumabihoitoon satunnaistetut

potilaat (N = 825) saivat 100 mg:n annoksia viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen 8 viikon välein viikkoon 48 saakka (VOYAGE 1) ja viikkoon 20 saakka (VOYAGE 2). Adalimumabihoitoon satunnaistetut potilaat (N = 582) saivat 80 mg:n annoksen viikolla 0 ja 40 mg:n annoksen viikolla 1, ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko viikkoon 48 saakka (VOYAGE 1) ja viikkoon 23 saakka (VOYAGE 2). Kummassakin tutkimuksessa lumehoitoon satunnaistetut potilaat (N = 422) saivat guselkumabia 100 mg:n annoksina viikoilla 16 ja 20 sekä sen jälkeen 8 viikon välein. Tutkimuksessa VOYAGE 2 guselkumabihoitoon viikolla 0 satunnaistetut potilaat, jotka olivat saaneet PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index) -vasteen viikolla 28, satunnaistettiin uudelleen joko jatkamaan guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein (ylläpitohoito) tai saamaan lumehoitoa (hoidon lopettaminen). Adalimumabiryhmän potilaille, jotka eivät saaneet PASI 90 -vastetta, aloitettiin guselkumabihoito viikoilla 28 ja 32, ja sitä annettiin sen jälkeen kahdeksan viikon välein. Kaikkia potilaita seurattiin 48 viikon ajan tutkimuslääkkeen ensimmäisen antokerran jälkeen.

Sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat tutkimusten VOYAGE 1 ja 2 potilasjoukoissa yhdenmukaiset: kehon pinta-alan (BSA) mediaani oli 22 % (VOYAGE 1) ja 24 % (VOYAGE 2), PASI-pisteiden mediaani lähtötilanteessa oli 19 kummassakin tutkimuksessa, DLQI-pisteiden mediaani lähtötilanteessa oli 14 (VOYAGE 1) ja 14,5 (VOYAGE 2), lähtötilanteen IGA-pisteet osoittivat vaikea-asteista sairautta 25 %:lla (VOYAGE 1) ja 23 %:lla (VOYAGE 2) potilaista ja nivelpsoriasia oli aiemmin sairastanut 19 % (VOYAGE 1) ja 18 % (VOYAGE 2) potilaista.

Kaikista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja 2 mukana olleista potilaista 32 % (VOYAGE 1) ja 29 % (VOYAGE 2) ei ollut aiemmin saanut tavanomaista systeemistä tai biologista hoitoa, 54 % (VOYAGE 1) ja 57 % (VOYAGE 2) oli aiemmin saanut valohoitoa ja 62 % (VOYAGE 1) ja 64 % (VOYAGE 2) oli aiemmin saanut tavanomaista systeemistä hoitoa. Kummassakin tutkimuksessa 21 % oli saanut aiemmin biologista hoitoa: 11 % oli saanut vähintään yhtä tuumorinekroositekijäalfasalpaajaa (TNF α -salpaaja) ja noin 10 % oli saanut IL-12/IL-23-salpaajaa.

Guselkumabin tehoa arvioitiin ihosairauden kokonaistilanteen, sairauden esiintymisalueen (päänahka, kädet ja jalkaterät sekä kynnet) ja elämänlaadun sekä potilaan raportoiman hoitotuloksen suhteen. VOYAGE 1 ja 2 –tutkimuksissa yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat parantumista tai minimaalista sairautta osoittavat IGA-pisteet (IGA 0/1) ja PASI 90 -vasteen viikolla 16 lumehoitoon verrattuna (ks. taulukko 2).

Ihosairauden kokonaistilanne

Guselkumabihoito paransi taudin aktiivisuutta osoittavia mittareita merkittävästi lume- ja adalimumabihoitoon verrattuna viikolla 16 sekä adalimumabihoitoon verrattuna viikoilla 24 ja 48. Ensisijaisen ja tärkeimmän toissijaisen tutkimuksen päätetapahtumien keskeiset tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 2.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisistä vasteista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

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

| | | | | | | |
|----------|---|------------|-------------------------|---|---|---|
| PASI 100 | - | 156 (47,4) | 78 (23,4) ^e | - | - | - |
| IGA 0/1 | - | 265 (80,5) | 185 (55,4) ^b | - | - | - |
| IGA 0 | - | 166 (50,5) | 86 (25,7) ^b | - | - | - |

^a $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

^b $p < 0,001$ guselkumabin ja adalimumabin tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien vertailulle.

^c $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman vertailulle.

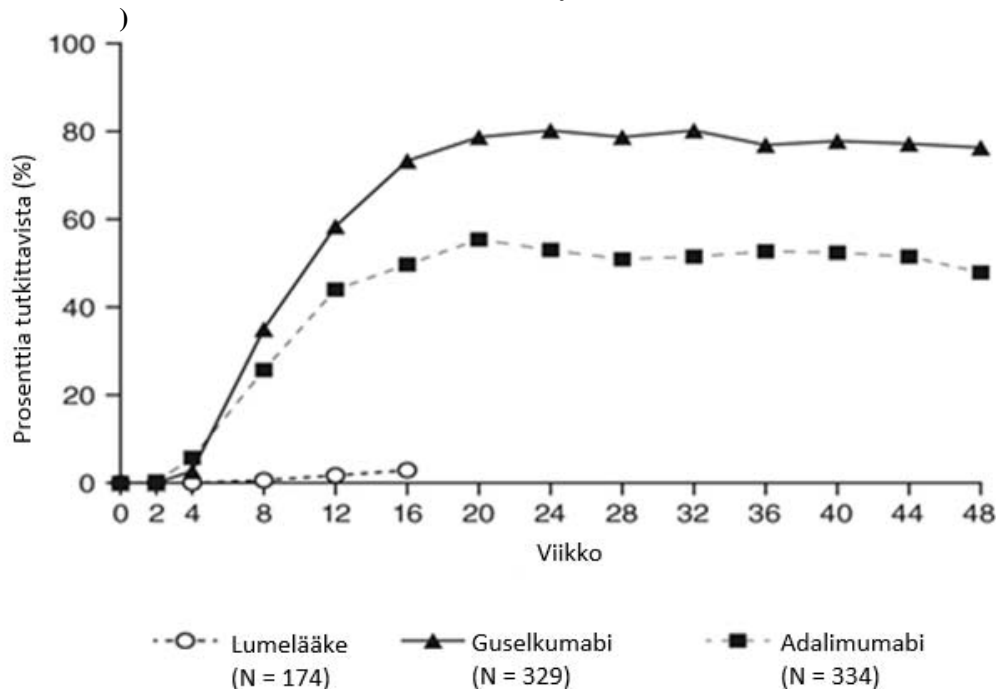
^d guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

^e $p < 0,001$ guselkumabin ja adalimumabin väliselle vertailulle.

Ajan mittaan todettu vaste

Guselkumabin vaikutuksen todettiin alkavan nopeasti, ja PASI-indeksin paranemisprosentti oli merkittävästi suurempi lumehoitoon verrattuna jo viikolla 2 ($p < 0,001$). PASI 90 -vasteen saavuttaneiden tutkittavien prosenttiosuus oli guselkumabihoitossa numeerisesti suurempi kuin adalimumabihoitossa, mikä oli todettavissa alkaen viikosta 8, ja ero oli suurimmillaan noin viikolla 20 (VOYAGE 1 ja 2) ja säilyi viikkoon 48 saakka (VOYAGE 1).

Kuva 1. PASI 90 -vasteen viikkoon 48 saakka saavuttaneiden tutkittavien prosenttiosuus tutkimuksen VOYAGE 1 tutkimuskäynneltä (tutkittavat satunnaistettu viikolla 0)



Guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin riippumatta iästä, sukupuolesta, rodusta, painosta, läiskien sijainnista, sairauden vaikeusasteesta lähtötilanteessa PASI-pisteiden perusteella, samanaikaisesta nivelpsoriaasista ja aiemmasta biologisesta hoidosta. Guselkumabin teho todettiin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet tavanomaista systeemistä tai biologista hoitoa, sekä potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet biologista hoitoa.

Tutkimuksessa VOYAGE 2 guselkumabia ylläpitohoitoon viikolla 48 saaneista potilaista 88,6 % oli saanut PASI 90 -vasteen verrattuna 36,8 %:iin potilaista, joiden hoito lopetettiin viikolla 28 ($p < 0,001$). PASI 90 -vasteen häviäminen todettiin jo 4 viikkoa guselkumabihoitoksen lopettamisen jälkeen, ja ajan mediaani PASI 90 -vasteen häviämiseen oli noin 15 viikkoa.

Tutkimuksessa VOYAGE 2 adalimumabia saaneista 112 tutkittavasta, jotka eivät olleet saavuttaneet PASI 90 -vastetta viikolla 28, 66 % saavutti PASI 90 -vasteen 20 guselkumabihoitoviikon jälkeen. Adalimumabihoitosta guselkumabihoitoon siirtyneillä potilailla ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä.

Erityisalueiden sairaus

Tutkimuksissa VOYAGE 1 ja 2 päänahassa, käsissä ja jalkaterissä sekä kynsipsoriaasissa (mitattiin päänahkaspesifisellä tutkijan kokonaisarviolla [Scalp-specific Investigator Global Assessment, ss-IGA], lääkärin kokonaisarviolla käsistä ja/tai jalkateristä [Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet, hf-PGA], lääkärin kokonaisarviolla kynsistä [Fingernail Physician's Global Assessment, f-PGA] ja kynsipsoriaasin vaikeusasteindeksillä [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSII]) todettiin viikolla 16 merkittävää paranemista guselkumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin ($p < 0,001$, taulukko 3). Guselkumabi osoitettiin adalimumabia paremmaksi päänahan sekä käsien ja jalkaterien psoriaasin osalta viikolla 24 (VOYAGE 1 ja 2) sekä viikolla 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, lukuun ottamatta käsien ja jalkaterien psoriaasia viikolla 24 [VOYAGE 2] ja viikolla 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Taulukko 3. Yhteenveto erityisalueiden sairauden vasteista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

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

^a käsittää vain tutkittavat, joiden lähtötilanteen ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-pisteet ≥ 2 tai lähtötilanteen NAPSII-pisteet > 0 .

^b käsittää vain tutkittavat, jotka saavuttivat ss-IGA- ja/tai hf-PGA-arvioinneissa ≥ 2 yksikön paranemisen lähtötilanteesta.

^c $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon vertailulle tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman osalta.

^d guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

^e $p < 0,001$ guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu / potilaiden raportoimat hoitotulokset

Tutkimuksissa VOYAGE 1 ja 2 todettiin guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna viikolla 16 merkittävästi suurempaa terveyteen liittyvän elämänlaadun paranemista. Tämä mitattiin ihoon liittyvällä elämänlaatuindeksillä (Dermatology Life Quality Index, DLQI) sekä potilaan raportoimilla psoriaasin oireilla (kutina, kipu, kirvely, pistely ja ihon kiristäminen) ja löydöksillä (ihon kuivuus, halkeilu, suomaisuus, irtoaminen tai hilseily, punoitus ja verenvuoto), joita mitattiin psoriaasin oireita ja löydöksiä koskevalla päiväkirjalla (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD) (taulukko 4). Potilaiden raportoimien hoitotulosten perusteella oireiden paraneminen säilyi viikkoon 24 (VOYAGE 1 ja 2) ja viikkoon 48 (VOYAGE 1) saakka.

Taulukko 4. Yhteenveto potilaiden raportoimista hoitotuloksista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

| | VOYAGE 1 | | | VOYAGE 2 | | |
|---|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
| | Lume-lääke | Guselkumabi | Adalimumabi | Lume-lääke | Guselkumabi | Adalimumabi |
| DLQI , tutkittavien lähtötilanteen pisteet | 170 | 322 | 328 | 248 | 495 | 247 |
| Muutos lähtötilanteesta, keskiarvo (keskihajonta) | | | | | | |
| Viikko 16 | -0,6 (6,4) | -11,2 (7,2) ^c | -9,3 (7,8) ^b | -2,6 (6,9) | -11,3 (6,8) ^c | -9,7 (6,8) ^b |

| | | | | | | |
|--|---------|------------------------|------------------------|-----|-------------------------|------------------------|
| PSSD-oireita koskevat pisteet, tutkittavien lähtötilanteen pisteet > 0 | 129 | 248 | 273 | 198 | 410 | 200 |
| Oireita koskevat pisteet = 0, n (%) | | | | | | |
| Viikko 16 | 1 (0,8) | 67 (27,0) ^a | 45 (16,5) ^b | 0 | 112 (27,3) ^a | 30 (15,0) ^b |
| PSSD-löydöksiä koskevat pisteet, tutkittavien lähtötilanteen pisteet > 0 | 129 | 248 | 274 | 198 | 411 | 201 |
| Löydöksiä koskevat pisteet = 0, n (%) | | | | | | |
| Viikko 16 | 0 | 50 (20,2) ^a | 32 (11,7) ^b | 0 | 86 (20,9) ^a | 21 (10,4) ^b |

^a p < 0,001 guselkumabin ja lumehoidon vertailulle.

^b guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

^c p < 0,001 guselkumabin ja lumehoidon vertailulle tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman osalta.

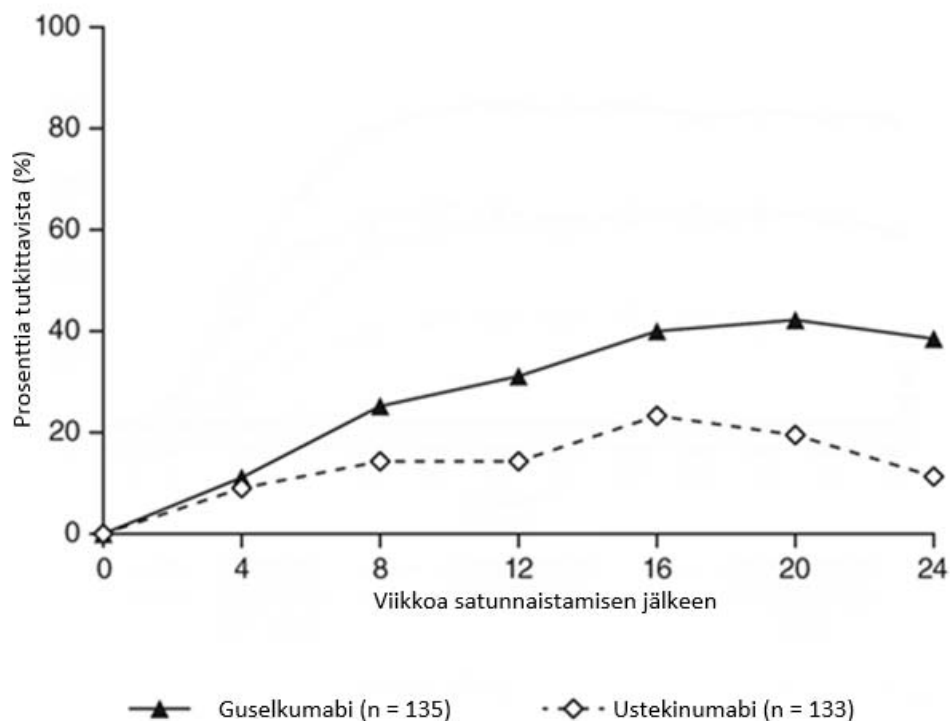
Tutkimuksessa VOYAGE 2 guselkumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin viikolla 16 terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, ahdistuneisuudessa ja masennuksessa sekä työkyvyn rajoittumisessa merkittävästi suurempaa paranemista lähtötilanteesta lumehoitoon verrattuna. Näitä mitattiin 36-kohtaisella terveyskyselyllä (Short Form health survey questionnaire, SF-36), sairaalassa tehtävällä ahdistuneisuuden ja masennuksen pisteytyksellä (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) sekä työkyvyn rajoittumista koskevalla kyselyllä (Work Limitations Questionnaire, WLQ). SF-36-, HADS- ja WLQ-indekseissä todettu paraneminen säilyi viikolla 28 ylläpitohoitoon satunnaistetuilla tutkittavilla viikkoon 48 saakka.

NAVIGATE

NAVIGATE-tutkimuksessa selvitettiin guselkumabin tehoa potilailla, joiden vaste ustekinumabiin oli viikolla 16 riittämätön (eli jotka eivät olleet saavuttaneet vastetta ”parantunut” tai ”minimaalinen” sairaus, joksi oli määritelty IGA ≥ 2). Kaikki potilaat (N = 871) saivat avoimessa tutkimuksessa ustekinumabia (45 mg \leq 100 kg ja 90 mg > 100 kg) viikoilla 0 ja 4. 268 potilasta, joiden IGA-pisteet olivat ≥ 2 , satunnaistettiin viikolla 16 joko jatkamaan ustekinumabihoitoa (N = 133) 12 viikon välein tai aloittamaan guselkumabihoito (N = 135) viikoilla 16 ja 20 ja sen jälkeen 8 viikon välein. Satunnaistettujen tutkittavien ominaisuudet olivat lähtötilanteessa samankaltaiset kuin tutkimuksissa VOYAGE 1 ja 2.

Satunnaistamisen jälkeen ensisijainen päätetapahtuma oli satunnaistamisen jälkeisten tutkimuskäyntien lukumäärä viikkojen 12 ja 24 välillä, jolloin potilaat saavuttivat IGA-pisteet 0/1 ja ≥ 2 yksikön paranemisen. Potilaat tutkittiin neljän viikon välein yhteensä neljällä tutkimuskäynnillä. Niistä potilaista, joilla vaste ustekinumabiin oli satunnaistamisajankohtana riittämätön, havaittiin merkittävästi suurempaa tehon paranemista siinä potilasjoukossa, joka siirtyi guselkumabihoitoon, verrattuna ustekinumabihoitoa jatkaneisiin potilaisiin. Satunnaistamisen jälkeisten viikkojen 12 ja 24 välillä guselkumabipotilaat saavuttivat IGA-pisteet 0/1 ja ≥ 2 yksikön paranemisen kaksi kertaa niin usein kuin ustekinumabia saaneet potilaat (keskiarvo 1,5 [guselkumabi] vs 0,7 [ustekinumabi] tutkimuskäyntiä, p < 0,001). Lisäksi 12 viikon kuluttua satunnaistamisesta suurempi osuus guselkumabia saaneista potilaista verrattuna ustekinumabia saaneisiin potilaisiin saavutti IGA-pisteet 0/1 ja ≥ 2 yksikön paranemisen (31,1 % [guselkumabi] vs. 14,3 % [ustekinumabi], p = 0,001) ja PASI 90 -vasteen (48 % [guselkumabi] vs 23 % [ustekinumabi], p < 0,001). Erot guselkumabi- ja ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden vasteluvuissa havaittiin jo 4 viikkoa satunnaistamisen jälkeen (11,1 % [guselkumabi] ja 9,0 % [ustekinumabi]), ja ne olivat suurimmillaan 24 viikkoa satunnaistamisen jälkeen (ks. kuva 2). Ustekinumabihoidosta guselkumabihoitoon siirtyneillä potilailla ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä.

Kuva 2. IGA-pisteet parantunut (0) tai minimaalinen sairaus (1) ja IGA-pisteiden vähintään 2 yksikön paranemisen viikosta 0 viikkoon 24 saakka saavuttaneiden tutkittavien prosenttiosuus tutkimuskäynneittäin tutkimuksen NAVIGATE satunnaistamisen jälkeen



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tremfya-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän läiskäpsoriaasin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen guselkumabin maksimipitoisuus (C_{max}) seerumissa oli keskimäärin (\pm keskihajonta) $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml noin 5,5 vuorokauden mennessä annoksen jälkeen.

Guselkumabin vakaan tilan pitoisuus seerumissa saavutettiin viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 8 viikon välein ihon alle annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen viikkoon 20 mennessä. Vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat kahdessa vaiheen III tutkimuksessa keskimäärin (\pm keskihajonta) $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml.

Guselkumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen noin 49 %.

Jakautuminen

Terminaalisen vaiheen (V_z) jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveille tutkittaville laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen kaikissa tutkimuksissa noin 7–10 l.

Biotransformaatio

Guselkumabin tarkkaa metaboliareittiä ei ole selvitetty. Guselkumabi on ihmisen IgG monoklonaalinen vasta-aine, joten se hajoaa oletettavasti pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien kautta samalla tavoin kuin endogeeninen IgG.

Eliminaatio

Systeemisen puhdistuman (CL) keskiarvo oli terveille tutkittaville laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen kaikissa tutkimuksissa 0,288–0,479 l/vrk. Guselkumabin puoliintumisajan ($T_{1/2}$) keskiarvo oli terveillä tutkittavilla noin 17 vuorokautta ja läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla noin 15–18 vuorokautta kaikissa tutkimuksissa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveille tutkittaville tai läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille ihon alle annetun 10–300 mg:n kertainjektion jälkeen guselkumabin systeeminen altistus (C_{\max} ja AUC) suureni suunnilleen suhteessa annokseen.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Guselkumabille altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1384 läiskäpsoriaasia sairastavasta potilaasta 70 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia, ja heistä 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että CL/F-estimaatissa ei ollut ilmeisiä muutoksia ≥ 65 -vuotiailla verrattuna < 65 -vuotiaisiin, mikä viittaa siihen, että iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta guselkumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Muuttumaton guselkumabi on monoklonaalinen IgG vasta-aine, ja sen eliminaatio munuaisten kautta on oletettavasti vähäistä ja merkitys on vähäinen. Vastaavasti maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta guselkumabin puhdistumaan, koska monoklonaaliset IgG vasta-aineet eliminoituvat pääasiassa kataboloitumalla solunsisäisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologisten turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja pre- ja postnataalista kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa laskimoon ja ihon alle annettu guselkumabi oli hyvin siedetty. Viikoittain apinoille ihon alle annetuista 50 mg/kg annoksista aiheutuva altistus (AUC) oli vähintään 49-kertainen ja C_{\max} oli > 200 -kertainen verrattuna vastaaviin ihmisellä kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa mitattuihin arvoihin. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai kohdennettua kardiovaskulaarista turvallisuutta koskeneissa farmakologisissa tutkimuksissa ei havaittu haitallista immunotoksisuutta tai kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevia farmakologisia vaikutuksia.

Histopatologisissa tutkimuksissa ei havaittu preneoplastisia muutoksia eläimillä, joita hoidettiin enintään 24 viikon ajan, eikä 12 viikon toipumisjakson jälkeen, jolloin lääkettä oli seerumissa havaittavissa.

Guselkumabilla ei tehty mutageenisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

Guselkumabia ei havaittu cynomolgus-apinoiden maidossa, kun mittaus tehtiin 28 päivää synnytyksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini

Histidiinimonohydrokloridimonohydraatti

Polysorbaatti 80
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 ml liuosta lasisessa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus sekä automaattinen neulanpistosuoja.

Tremfya-injektionestettä on saatavana yhden esitäytetyn ruiskun pakkauksina.

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta lasisessa esitäytetyssä ruiskussa esitäytetyn kynän sisällä. Kynässä on automaattinen neulanpistosuoja.

Tremfya-injektionestettä on saatavana yhden esitäytetyn kynän pakkauksina sekä kahden esitäytetyn kynän (kaksi yhden esitäytetyn kynän pakkausta sisältävinä) kerrannaispakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kun esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, anna esitäytetyn ruiskun tai esitäytetyn kynän olla ulkopakkauksessa ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Odota 30 minuuttia ennen kuin annat Tremfya-injektion. Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää ei saa ravistaa.

Esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä suositellaan tarkistamaan silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen pitää olla kirkasta, väritöntä tai vaalean keltaista, ja se saattaa sisältää joitakin pieniä valkoisia tai kirkkaita hiukkasia. Jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia, Tremfya-liuosta ei saa käyttää.

Jokainen Tremfya-pakkaus sisältää Käyttöohjeet, joissa on tarkat ohjeet injektion valmisteluun ja esitäytetyn ruiskun tai esitäytetyn kynän käyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1234/001 1 esitäytetty ruisku

EU/1/17/1234/002 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1234/003 2 esitäytettyä kynää

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. marraskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02/2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.