

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

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

Tremfya 100 mg PushPen 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, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Sen tavoite-pH on 5,8 ja likimääräinen osmolaarisuus on 367,5 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Läiskäpsoriaasi

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

Nivelpsoriaasi

Tremfya on yksinään tai yhdistelmänä metotreksaatin kanssa tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, joiden vaste aiempaan taudin kulkuun vaikuttavaan reumalääkkeeseen (DMARD-lääkkeeseen) on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Crohnin tauti

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheisiin kuuluvien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Läiskäpsoriaasi

Suosittelun 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.

Nivelpsoriaasi

Suosittelun annos on 100 mg injektiona ihon alle viikoilla 0 ja 4, minkä jälkeen hoitoa jatketaan kahdeksan viikon välein annettavilla ylläpitoannoksilla. Jos potilaalla on kliinisen arvion perusteella suuri nivelvaurioriski, voidaan harkita annoksen 100 mg antamista neljän viikon välein (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ei todeta vastetta 24 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Haavainen paksusuolitulehdus

Kumpaa tahansa seuraavista kahdesta induktiohoito-ohjelmasta suositellaan:

- 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedo.*
- tai
- 400 mg injektiona ihon alle (kahtena peräkkäisenä injektiona, joista kumpikin on 200 mg) viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedo.*

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. 200 mg:n annosta koskevat tiedot Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedosta.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoiton aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Crohnin tauti

Kumpaa tahansa seuraavista kahdesta induktiohoito-ohjelmasta suositellaan:

- 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedo.*
- tai
- 400 mg injektiona ihon alle (kahtena peräkkäisenä injektiona, joista kumpikin on 200 mg) viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedo.*

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg

injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. 200 mg:n annosta koskevat tiedot Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedosta.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Väliin jäänyt annos

Jos annos on jäänyt väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Sen jälkeen hoitoa jatketaan tavanomaisen hoitoaikataulun mukaisesti.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Iältään ≥ 65 -vuotiaista potilaista on vähän tietoja, ja iältään ≥ 75 -vuotiaista potilaista on hyvin vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tremfya-valmistetta ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Näiden sairauksien ei yleisesti oleteta vaikuttavan merkittävästi monoklonaalisten vasta-aineiden farmakokinetiikkaan eikä annoksen muuttamista katsota tarpeelliseksi. Lisätietoja guselkumabin eliminaatiosta, ks. kohta 5.2.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Vain ihon alle. Injektiokohtia ovat vatsa, reisi ja olkavarren takaosa. Tremfya-valmistetta ei pidä injisoida ihoalueille, missä on aristausta, mustelma, punoitusta, kovettuma, paksuuntumista tai hilseilyä. 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 liuosmäärä kotelon sisältämissä Käyttöohjeissa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen lääkkeen antoa.

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 on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

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

Guselkumabihoitoa 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 hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on parantunut.

Tuberkuloosin tutkiminen ennen hoitoa

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektio ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa 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 hoidon aloittamista.

Yliherkkyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Osa vakavista yliherkkyysreaktioista ilmeni useita päiviä guselkumabihoiton jälkeen, mukaan lukien tapaukset, joihin liittyi urtikariaa ja hengenahdistusta. Jos ilmaantuu vakava yliherkkyysreaktio, guselkumabin antaminen on lopetettava heti, ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Kohonnut maksan transaminaasipitoisuus

Nivelpsoriaasia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa suurentuneiden maksaentsyymipitoisuuksien ilmaantuvuus oli guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneilla potilailla suurempi kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein tai lumehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Määrättäessä guselkumabia neljän viikon välein nivelpsoriaasin hoitoon maksaentsyymipitoisuus suositellaan arvioimaan hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen potilaan tavanomaisen hoidon mukaisesti. Jos alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) havaitaan suurentuneen ja epäillään lääkeaineen aiheuttamaa maksavauriota, hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, kunnes diagnoosi on suljettu pois.

Rokotukset

Kaikkien asianmukaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti on harkittava ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Vasteesta eläville tai inaktivoituille rokotteille ei ole tietoja.

Ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotusten antamista 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 rokotteiden valmisteyhteenvedosta lisätiedot ja ohjeet immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä rokotuksen jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Polysorbaatti 80 -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per esitäytetty ruisku / esitäytetty kynä, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

Keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyssä vaiheen I tutkimuksessa muutokset systeemisessä altistuksessa ($C_{\max}$ ja $AUC_{\inf}$) midatsolaamille, S-varfariinille, omepratsolille, dekstrometorfaanille 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

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkeaineiden, mukaan lukien biologisten lääkkeiden, tai valohoidon kanssa ei ole tutkittu psoriaasia koskevissa tutkimuksissa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

Haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa immunomodulaattoreiden (esim. atsatiopriini, 6-merkaptopuriini) tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö guselkumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:t erittyvät tunnetusti rintamaitoon muutaman päivän ajan synnytyksen jälkeen. Pian sen jälkeen pitoisuudet pienenevät vähäisiksi. Näin ollen imetettävälle lapselle tänä ajanjaksona aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tremfya-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Ks. kohdasta 5.3 tietoja guselkumabin erittymisestä eläinten (cynomolgus-apinoiden) 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 koneidenkäyttökykyyn

Tremfya-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus oli hengitystieinfektiot (kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys noin 8 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla, 11 % Crohnin tautia sairastavilla potilailla ja 15 % psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla).

Tremfya-hoitoa saaneiden psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili on samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. 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). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusluettelo

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Hengitystieinfektiot
	Melko harvinainen	<i>Herpes simplex</i> -infektiot
	Melko harvinainen	Silsainfektiot
	Melko harvinainen	Gastroenteriitti
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Pienentynyt neutrofiilien määrä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suurentunut transaminaasipitoisuus

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa lumekontrolloitujen jaksojen aikana raportoitiin haittavaikutuksina suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (joita olivat suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, suurentunut transaminaasipitoisuus, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, hypertransaminasemia) guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (100 mg ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 8,6 % ja 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä 8,3 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (4,6 %). Suurentuneita transaminaasiarvoja (kuten edellä) raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksina 12,9 %:lla potilaista hoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 11,7 %:lla potilaista hoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä.

Transaminaasipitoisuuden (ASAT ja ALAT) suureneminen oli laboratoriotutkimusten perusteella useimmiten $\leq 3 \times \text{ULN}$ (ULN = upper limit of normal, viitearvojen yläraja). Transaminaasipitoisuus suureni harvoin tasoille $> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$ ja $> 5 \times \text{ULN}$, ja tällaista havaittiin guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä useammin kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä (taulukko 2). Kaksi vuotta kestäneen vaiheen III kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen loppuun mennessä havaittiin, että esiintyvyys vaikeusasteittain ja hoitoryhmittäin oli samankaltainen.

Taulukko 2. Suurentuneen transaminaasipitoisuuden esiintyvyys lähtötilanteen jälkeen kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa

	24 viikon aikana ^a			1 vuoden aikana ^b	
	Lumelääke N = 370 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c
ALAT					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
$> 5 \times \text{ULN}$	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a lumekontrolloitu jakso

^b mukana ei ole lumehoitoon lähtötilanteessa satunnaistettuja ja myöhemmin guselkumabihoitoon siirtyneitä potilaita

^c niiden potilaiden lukumäärä, joista ajanjakson aikana vähintään yksi lähtötilanteen jälkeen tehty tietyn laboratoriotutkimuksen tulos

Kliinisissä psoriaasitutkimuksissa ensimmäisen vuoden aikana suurentuneen transaminaasipitoisuuden (ALAT ja ASAT) esiintyvyys oli guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä samankaltainen kuin kliinisissä nivelpsoriaasitutkimuksissa guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä. Suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien ilmaantuvuus ei lisääntynyt viiden vuoden aikana kutakin guselkumabihoitovuotta kohden arvioituna. Transaminaasipitoisuuksien suureneminen oli useimmiten $\leq 3 \times \text{ULN}$.

Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon lopettamiseen.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin koko lumekontrolloidun induktiojakson (viikot 0–12) aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (1,7 %:lla potilaista) kuin lumeryhmässä (0,6 %:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden, poikkeavan maksan toiminnan ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 3,4 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa hoitoryhmässä ja 4,1 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa hoitoryhmässä verrattuna 2,4 %:iin lumeryhmässä.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tehtyjen laboratoriotutkimusten perusteella kohonneiden ALAT- tai ASAT-arvojen yleisyys oli pienempi kuin nivelpsoriaasia koskeneissa vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa. Yhdistettyjen vaiheen II ja vaiheen III kliinisten Crohnin tautia koskeneiden tutkimusten lumekontrolloidun jakson (viikko 12)

aikana guselkumabihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneita ALAT-arvoja ($< 1 \%$:lla potilaista) ja ASAT-arvoja ($< 1 \%$:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneita ALAT-arvoja ja/tai ASAT-arvoja raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 2,7 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,6 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä verrattuna 1,9 %:iin lumeryhmässä. Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Pienentynyt neutrofiilimäärä

Pienentyneitä neutrofiilimääriä raportoitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa lumekontrolloidun jakson aikana haittavaikutuksena guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (0,9 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (0 %). Pienentyneitä neutrofiilimääriä raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksena 0,9 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Veren neutrofiilimäärän väheneminen oli useimmiten lievää, ohimenevää, infektiioon liittymätöntä, eikä se johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Gastroenteriitti

Gastroenteriittiä esiintyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (1,1 %) kuin lumeryhmässä (0,7 %). Viikkoon 264 mennessä 5,8 % kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista raportoi gastroenteriittiä. Haittavaikutuksena esiintyneet gastroenteriitit eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet viikkoon 264 mennessä guselkumabihoidon keskeyttämiseen. Gastroenteriitin esiintyvyyden havaittiin olleen kliinisten nivelpsoriaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita liittyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen viikkoon 48 mennessä 0,7 %:iin guselkumabi-injektioista ja 0,3 %:iin lumeinjektioista. Viikkoon 264 mennessä 0,4 %:iin guselkumabi-injektioista liittyi injektiokohdan reaktioita. Injektiokohdan reaktiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, yksikään tapauksista ei ollut vakava; yksi tapaus johti guselkumabihoidon keskeyttämiseen.

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa viikkoon 24 mennessä yhden tai useampia injektiokohdan reaktioita raportoineiden potilaiden lukumäärä oli pieni ja guselkumabiryhmissä hieman suurempi kuin lumeryhmässä: guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä 5 (1,3 %) potilasta, guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 4 (1,1 %) potilasta ja lumeryhmässä 1 (0,3 %) potilas. Yksi potilas lopetti guselkumabihoidon kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana injektiokohdan reaktion vuoksi. Yhden tai useamman injektiokohdan reaktion raportoineiden potilaiden osuus 1. vuonna oli 1,6 % guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,4 % guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä. Sellaisten injektioiden lukumäärän, joihin liittyi injektiokohdan reaktioita, havaittiin olleen kliinisten nivelpsoriaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana yleisesti samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Vaiheen III kliinisessä haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 44 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein (haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 200 mg guselkumabia annettiin kahtena 100 mg:n injektiona) saaneiden potilaiden ryhmässä 7,9 % (2,5 %:ssa injektioista). 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ei raportoitu injektiokohdan reaktioita. Valtaosa injektiokohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli

4,1 % (0,8 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein, ja 1,4 % potilaista (0,6 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Injektiokohdan reaktiot olivat kaiken kaikkiaan lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen III kliinisessä Crohnin tautia koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 7 % (1,3 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 400 mg ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle neljän viikon välein, ja 4,3 % potilaista (0,7 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Valtaosa injektiokohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Immunogeenisuus

Guselkumabin immunogeenisuutta tutkittiin herkän ja lääketta sietävän immunomäärityksen avulla.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä psoriaasi- ja nivelpsoriaasipotilaiden analyyseissä 5 %:lle (n = 145) guselkumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita enintään 52 viikon hoidon aikana. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 8 %:lla (n = 12) vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,4 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III yhdistetyissä psoriaasipotilaiden analyyseissä todettiin, että hoitoviikkoon 264 mennessä lääkevasta-aineita oli kehittynyt noin 15 %:lle guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 5 %:lla vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,76 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt hoidon tehon heikkenemistä eikä injektiokohdan reaktioiden kehittymistä.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä analyyseissä niistä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista, jotka saivat induktiohoidon laskimoon ja sen jälkeen ylläpitohoitoa ihon alle, noin 12 %:lle (n = 58) guselkumabihoitoa enintään 56 viikon ajan saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 16 %:lla (n = 9) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 2 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III analyysissä viikkoon 24 saakka, induktiohoidon ihon alle ja sen jälkeen ylläpitohoitoa ihon alle saaneista haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista noin 9 %:lle (n = 24) guselkumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, 13 %:lla (n = 3) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 1 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt heikompaakaan tehoa eikä injektiokohdan reaktioiden kehittymistä.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä Crohnin tautia sairastavien potilaiden analyyseissä viikkoon 48 saakka guselkumabia laskimoon annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona saaneista potilaista noin 5 %:lle (n = 30) kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 7 %:lla (n = 2) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 0,3 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III analyysissä viikkoon 48 saakka Crohnin tautia sairastavista potilaista, jotka saivat guselkumabihoitoa ihon alle annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona, noin 9 %:lle (n = 24) kehittyi lääkevasta-aineita. Näistä potilaista 13 %:lla (n = 3) oli vasta-aineita, jotka luokiteltiin neutraloiviksi vasta-aineiksi, mikä vastaa 1 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa guselkumabia on annettu laskimoon enintään annoksina 1 200 mg sekä ihon alle enintään annoksina 400 mg yhdellä lääkkeen antoon liittyneellä käynnillä, 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 antigenin sitoutumiskohdan kautta selektiivisesti interleukiini-23-proteiiniin (IL-23). IL-23 on sytokiini, joka osallistuu inflammatorisiin ja immuunivasteisiin. Guselkumabi estää IL-23:n sitoutumisen reseptoriinsa ja estää siten IL-23-riippuvaista solusignaalointia ja tulehdusta edistävien sytokiinien vapautumista.

Läiskäpsoriaasia sairastavan potilaan ihossa IL-23:n pitoisuus on koholla. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla koolonkudoksen IL-23-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, nivelpsoriaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa perustuvat IL-23:n sytokiini-reitin salpaukseen.

Psoriaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa Fc-gamma-reseptoria 1 (CD64) ilmentävien myeloidisolujen on osoitettu olevan tulehtuneessa kudoksessa IL-23:n pääasiallinen lähde. Guselkumabin on osoitettu *in vitro* salpaavan IL-23:a ja sitoutuvan CD64:ään. Nämä tulokset viittaavat siihen, että guselkumabi kykenee neutraloimaan IL-23:n tulehduksen lähdesoluissa.

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 läiskäpsoriaasitutkimuksissa seerumin IL-17A-, IL-17F- ja IL-22-pitoisuuksien pienenemistä. Nämä tulokset ovat yhdenmukaisia läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla guselkumabihoidosta havaitun kliinisen hyödyn kanssa.

Vaiheen III nivelpsoriaasitutkimuksissa akuutin vaiheen proteiinien C-reaktiivisen proteiinin, seerumin amyloidi A:n ja IL-6:n sekä Th17-efektorisytokiinien IL-17A, IL-17F ja IL-22 pitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa koholla. Guselkumabi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Guselkumabi lisäksi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta viikkoon 24 mennessä lähtötilanteeseen ja myös lumelääkkeeseen verrattuna.

Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabihoito pienensi tulehdusmerkkiaineiden, mukaan lukien C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja ulosteen kalprotektiinin, pitoisuutta induktiohoitoviikkoon 12 saakka, ja pitoisuudet pysyivät pienentyneinä yhden ylläpitohoitovuoden ajan. IL-17A-, IL-22- ja IFNγ -proteiinien pitoisuus seerumissa oli pienentynyt jo

viikolla 4, ja pitoisuudet pienenivät edelleen induktiohoitoviikkoon 12 saakka. Guselkumabi pienensi myös koolonin limakalvobiopsiasta mitattujen IL-17A:n, IL-22:n ja IFN γ :n RNA-pitoisuuksia viikon 12 aikapisteessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Läiskäpsoriaasi

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. VOYAGE 1-tutkimuksessa kaikki potilaat, myös adalimumabihoitoon viikolla 0 satunnaistetut potilaat, aloittivat avoimen vaiheen guselkumabihoiton (8 viikon välein) viikolla 52. 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 lumehoittoa (hoidon lopettaminen). Hoidon lopettamiseen satunnaistetut potilaat aloittivat guselkumabihoiton uudestaan (hoitoa annettiin hoidon uudestaan aloittamisajankohtana, 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen 8 viikon välein), kun vähintään 50 % viikolla 28 todetusta PASI-vasteen paranemisesta oli hävinnyt. Adalimumabihoitoon viikolla 0 satunnaistetut potilaat, jotka eivät olleet saaneet PASI 90-vastetta, saivat guselkumabia viikoilla 28 ja 32 ja sen jälkeen 8 viikon välein. VOYAGE 2 -tutkimuksessa kaikki potilaat aloittivat avoimen vaiheen guselkumabihoiton (8 viikon välein) viikolla 76.

Sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat tutkimusten VOYAGE 1 ja 2 potilasjoukoissa yhdenmukaiset: kehon pinta-alan (body surface area, BSA) mediaani oli 22 % (VOYAGE 1) ja 24 % (VOYAGE 2), PASI-pisteiden mediaani lähtötilanteessa oli 19 kummassakin tutkimuksessa, DLQI (dermatology quality of life index) -pisteiden mediaani lähtötilanteessa oli 14 (VOYAGE 1) ja 14,5 (VOYAGE 2), lähtötilanteen IGA (investigator global assessment) -pisteet osoittivat vaikea-asteista sairautta 25 %:lla (VOYAGE 1) ja 23 %:lla (VOYAGE 2) potilaista ja nivelpsoriaasia oli aiemmin sairastanut 19 % (VOYAGE 1) ja 18 % (VOYAGE 2) potilaista.

Kaikista VOYAGE 1- ja VOYAGE 2 -tutkimuksissa 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 tuumorenektomiatäydäsalpaajaa (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 lumehoittoon verrattuna (ks. taulukko 3).

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 3.

Taulukko 3. Yhteenveto kliinisistä vasteista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	Potilaiden lukumäärä (%)					
	Lumelääke (N = 174)	VOYAGE 1 guselkumabi (N = 329)	adalimumabi (N = 334)	Lumelääke (N = 248)	VOYAGE 2 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) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
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) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
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.

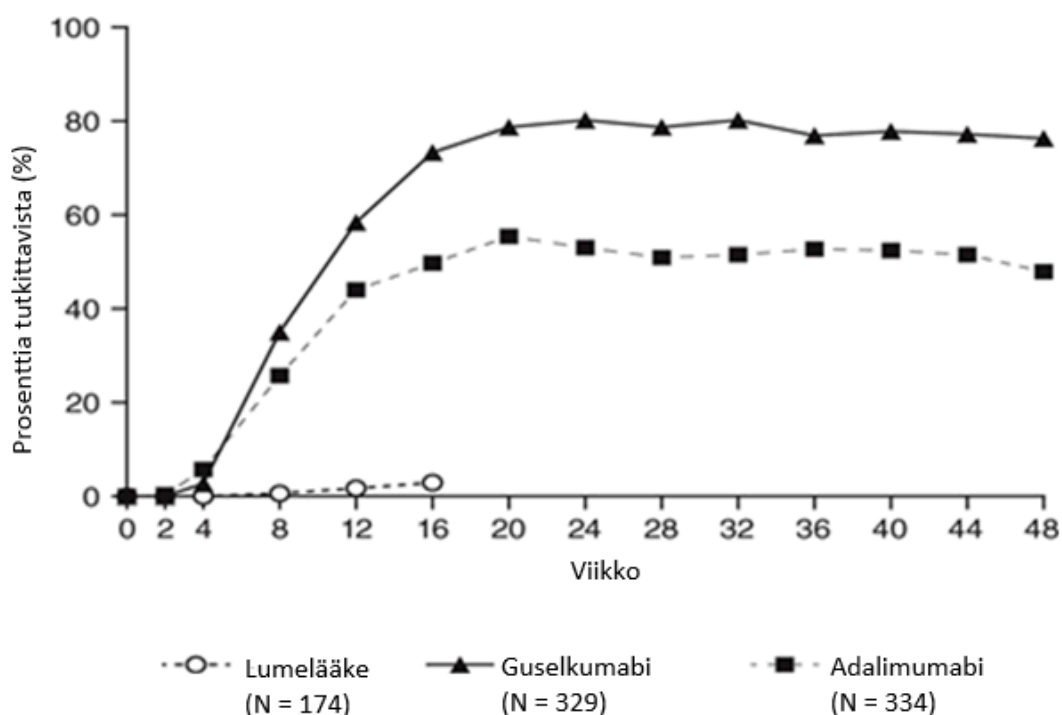
^d guselkumabin ja adalimumabin välillä ei tehty vertailuja.

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

Ajan mittaan todettu vaste

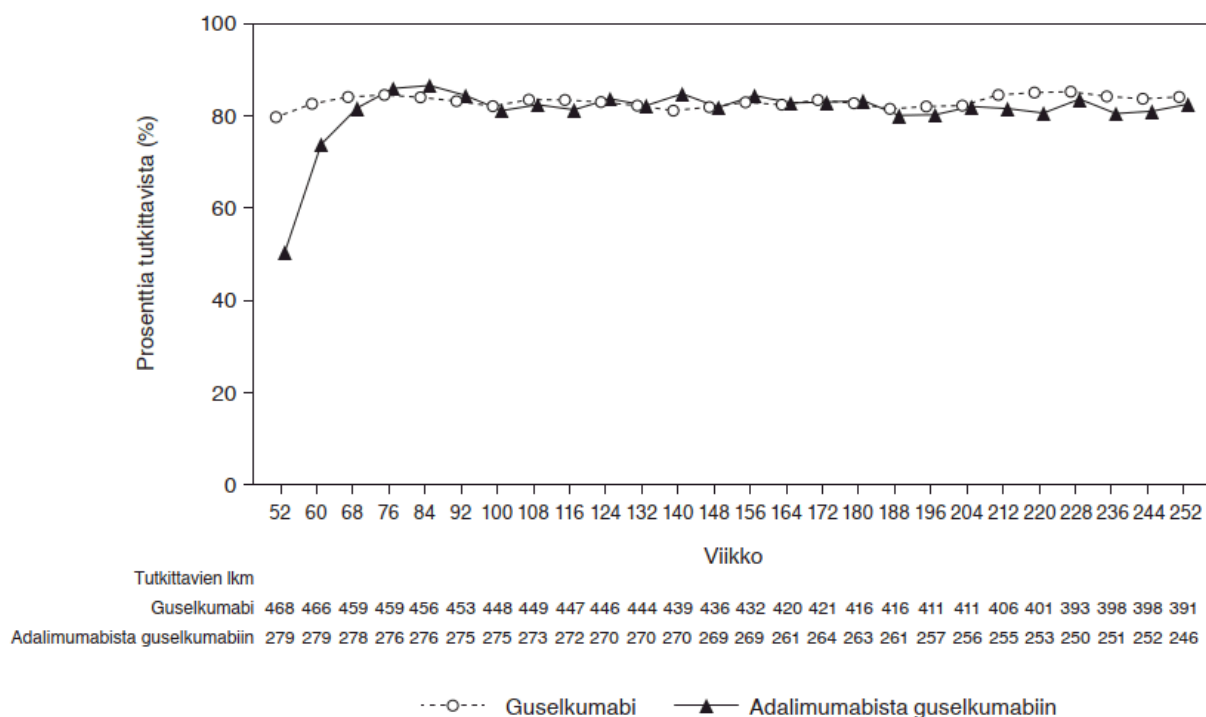
Guselkumabin vaikutuksen todettiin alkavan nopeasti, ja PASI-indeksin paranemisprosentti oli merkittävästi suurempi lumehoitoon verrattuna jo viikolla 2 (p < 0,001). PASI 90 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli guselkumabihoidossa numeerisesti suurempi kuin adalimumabihoidossa, mikä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

Kuva 1. PASI 90 -vasteen viikkoon 48 saakka saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen VOYAGE 1 tutkimuskäynneittäin (potilaat satunnaistettu viikolla 0)



VOYAGE 1 -tutkimuksessa jatkuvaa guselkumabihoitoa saavien tutkittavien PASI 90 -vaste säilyi viikosta 52 viikkoon 252. Potilailla, jotka satunnaistettiin viikolla 0 adalimumabihoitoon ja siirtyivät viikolla 52 guselkumabihoitoon, PASI 90 -vasteluku suureni viikosta 52 viikkoon 76 ja säilyi sen jälkeen viikkoon 252 saakka (ks. kuva 2).

Kuva 2. PASI 90 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen VOYAGE 1 avoimessa vaiheessa tutkimuskäynneittäin



Guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin riippumatta iästä, sukupuolesta, rodusta, painosta, läiskien sijainnista, sairauden vaikeusasteesta lähtötilanteessa PASI-pisteiden perusteella, samanaikaisesta nivelpsoriasista 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 guselkumabihoidon lopettamisen jälkeen, ja ajan mediaani PASI 90 -vasteen häviämiseen oli noin 15 viikkoa. Niistä potilaista, joiden hoito lopetettiin ja joille sen jälkeen aloitettiin guselkumabihoito uudestaan, 80 % oli saanut PASI 90 -vasteen uudelleen, kun vastetta arvioitiin 20 viikkoa hoidon uudestaan aloittamisen jälkeen.

VOYAGE 2 -tutkimuksessa adalimumabihoitoon satunnaistetuista 112 potilaasta, jotka eivät olleet saavuttaneet PASI 90 -vastetta viikolla 28, 66 % saavutti PASI 90 -vasteen 20 guselkumabihoitoviikon jälkeen, ja 76 % saavutti PASI 90 -vasteen 44 guselkumabihoitoviikon jälkeen. Lisäksi guselkumabihoitoon satunnaistetuista 95 potilaasta, jotka eivät olleet saavuttaneet PASI 90 -vastetta viikolla 28, 36 % saavutti PASI 90 -vasteen vielä 20 viikon ajan jatkettun guselkumabihoidon jälkeen, ja 41 % saavutti PASI 90 -vasteen vielä 44 viikon ajan jatkettun guselkumabihoidon jälkeen. Adalimumabihoidosta 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, NAPSI]) todettiin viikolla 16 merkittävää paranemista guselkumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin ($p < 0,001$, taulukko 4). 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 4. Yhteenveto erityisalueiden sairauden vasteista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Lumelääke	guselkumabi	adalimumabi	Lumelääke	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 potilaat, joiden lähtötilanteen ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-pisteet ≥ 2 tai lähtötilanteen NAPSI-pisteet > 0 .
- ^b käsittää vain potilaat, 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 5). Potilaiden raportoimien hoitotulosten perusteella oireiden paraneminen säilyi viikkoon 24 (VOYAGE 1 ja 2) ja viikkoon 48 (VOYAGE 1) saakka. VOYAGE 1 -tutkimuksessa oireiden paraneminen säilyi jatkuvaa guselkumabihoitoa saaneilla potilailla avoimessa vaiheessa viikkoon 252 saakka (taulukko 6).

Taulukko 5. Yhteenveto potilaiden viikolla 16 raportoimista hoitotuloksista tutkimuksissa VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Lumelääke	guselkumabi	adalimumabi	Lumelääke	guselkumabi	adalimumabi
DLQI, potilaiden 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, potilaiden 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, potilaiden 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.

Taulukko 6. Yhteenveto potilaiden raportoimista hoitotuloksista tutkimuksen VOYAGE 1 avoimessa vaiheessa

	guselkumabi			adalimumabi-guselkumabi		
	Viikko 76	Viikko 156	Viikko 252	Viikko 76	Viikko 156	Viikko 252
DLQI-pisteet > 1 lähtötilanteessa, n	445	420	374	264	255	235

Potilaita, joiden DLQI-pisteet 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD-oireita koskevat pisteet, potilaiden lähtötilanteen pisteet > 0	347	327	297	227	218	200
Oireita koskevat pisteet = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-löydöksiä koskevat pisteet, potilaiden lähtötilanteen pisteet > 0	347	327	297	228	219	201
Löydöksiä koskevat pisteet = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

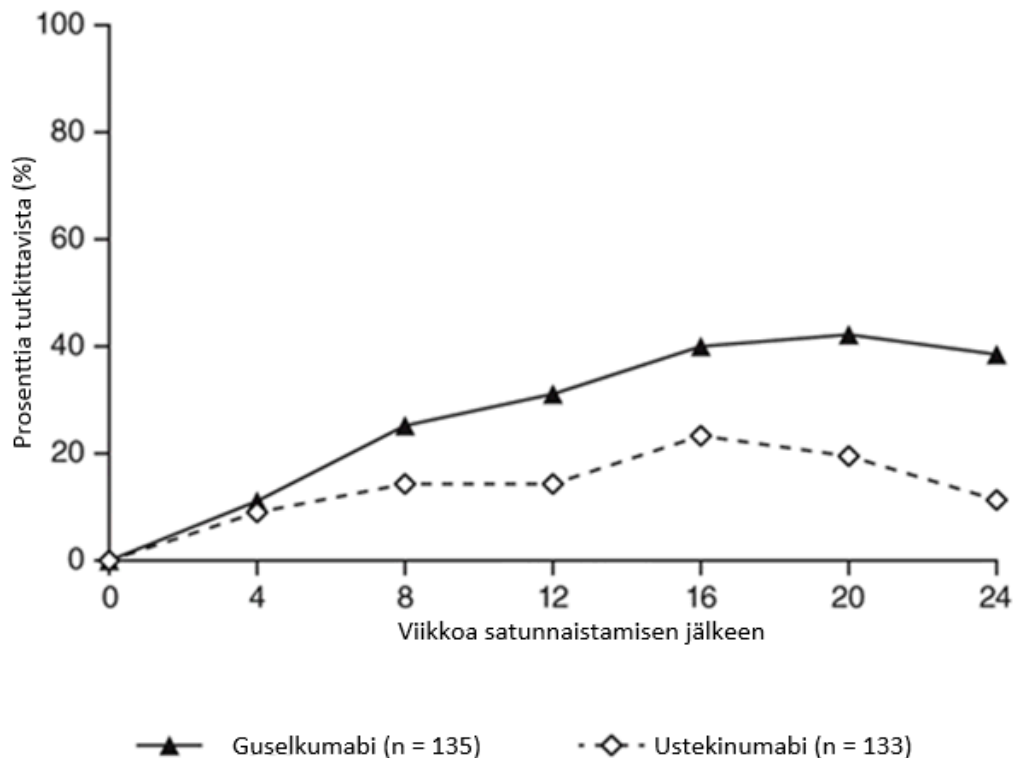
Tutkimuksessa VOYAGE 2 guselkumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin viikolla 16 terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, ahdistuneisuudessa ja masennuksessa sekä työkyvyn rajoittumisessa merkittävästi suurempaa paranemista lähtötilanteesta lumehoitoon verrattuna. Näitä mitattiin 36-kohtaisella terveyskyselyllä (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 potilailla viikkoon 48 saakka ja avoimessa vaiheessa viikkoon 252 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 potilaiden 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 3). Ustekinumabihoidosta guselkumabihoitoon siirtyneillä potilailla ei havaittu uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä.

Kuva 3. IGA-pisteet parantunut (0) tai minimaalinen sairaus (1) ja IGA-pisteiden vähintään 2 yksikön paranemisen viikosta 0 viikkoon 24 saakka saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuskäynneittäin tutkimuksen NAVIGATE satunnaistamisen jälkeen



ECLIPSE

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin myös kaksoissokkotutkimuksessa, jossa sitä verrattiin sekukinumabiin. Potilaat satunnaistettiin saamaan guselkumabia (N = 534; 100 mg viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen kerran 8 viikossa) tai sekukinumabia (N = 514; 300 mg viikoilla 0, 1, 2, 3 ja 4 ja sen jälkeen kerran 4 viikossa). Kummassakin hoitoryhmässä viimeinen annos annettiin viikolla 44.

Sairauden ominaisuudet olivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla lähtötilanteessa yhdenmukaiset: ihottumaa oli 20 %:ssa (mediaani) kehon pinta-alasta, PASI-pisteiden mediaani oli 18, ja 24 %:lla potilaista oli vaikea-asteisen sairauden osoittavat IGA-pisteet.

Ensisijaisella päätetapahtumalla (PASI 90 -vaste viikolla 48) mitattuna guselkumabi oli sekukinumabia parempi (84,5 % versus 70,0 %, $p < 0,001$). PASI-vastelukujen vertailu esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. PASI-vasteluvut ECLIPSE-tutkimuksessa

	Potilaiden lukumäärä (%)	
	guselkumabi (N = 534)	sekukinumabi (N = 514)
Ensisijainen päätetapahtuma		
PASI 90 -vaste viikolla 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
PASI 75 -vaste sekä viikolla 12 että viikolla 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI 75 -vaste viikolla 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI 90 -vaste viikolla 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI 100 -vaste viikolla 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

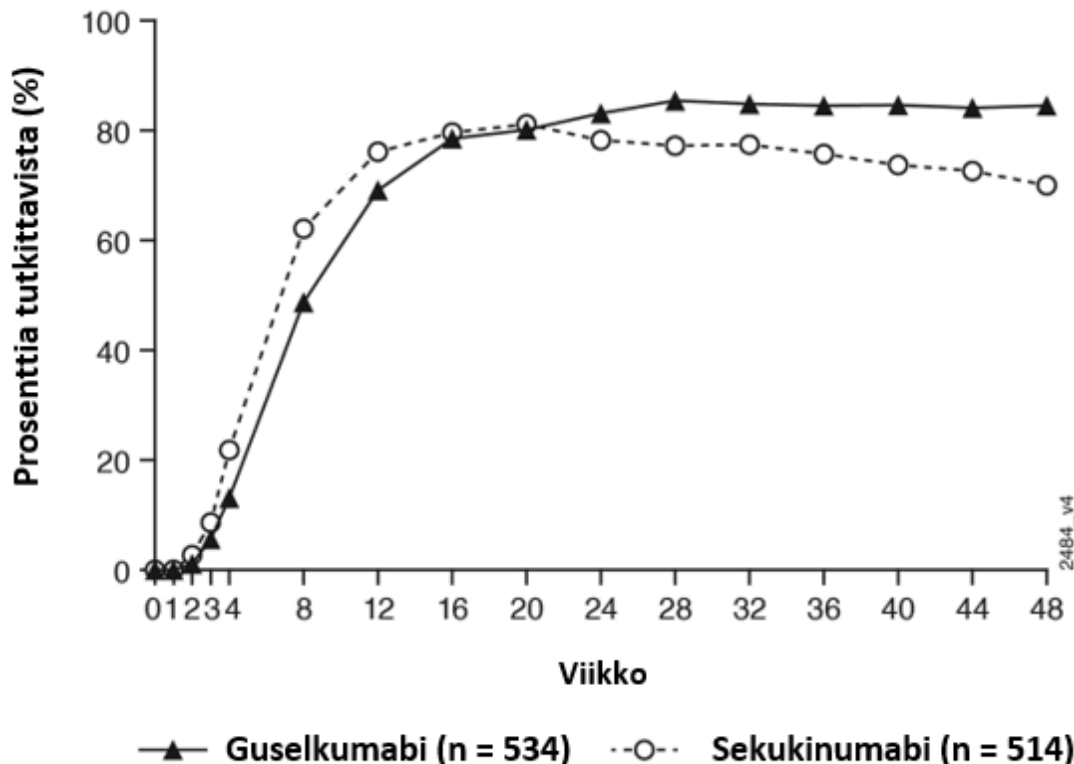
^a $p < 0,001$ paremmuuden osalta

^b $p < 0,001$ vertailukelpoisuuden osalta, $p = 0,062$ paremmuuden osalta

^c varsinaista tilastollista testausta ei tehty

PASI 90 -vasteluvut guselkumabi- ja sekukinumabihoidossa viikkoon 48 saakka esitetään kuvassa 4.

Kuva 4. PASI 90 -vasteen viikkoon 48 saakka saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen ECLIPSE tutkimuskäynneittäin (potilaat satunnaistettu viikolla 0)



Nivelpsoriaasi

Guselkumabin on osoitettu vähentävän aktiivista nivelpsoriaasia sairastavien aikuisten potilaiden oireita ja löydöksiä, parantavan fyysistä toimintakykyä ja terveyteen liittyvää elämänlaatua sekä hidastavan raajojen niveltulehduksien etenemistä.

DISCOVER 1 ja DISCOVER 2

Kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (DISCOVER 1 ja DISCOVER 2) verrattiin guselkumabin ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta aikuisilla potilailla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (DISCOVER 1 -tutkimuksessa ≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä ja C-reaktiivisen proteiinin [CRP] pitoisuus $\geq 0,3$ mg/dl, ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa ≥ 5 turvonnutta ja ≥ 5 aristavaa niveltä ja CRP-pitoisuus $\geq 0,6$ mg/dl) huolimatta hoidosta tavanomaisella synteettisellä (cs)DMARD-lääkkeellä, apremilastilla tai tulehduskipulääkkeillä. Näissä tutkimuksissa potilailla oli ollut CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) -luokittelukriteeristöön perustuva nivelpsoriaasidiagnoosi 4 vuoden (mediaani) ajan. Kumpaankin tutkimukseen otettiin mukaan nivelpsoriaasin eri alatyyppejä sairastavia potilaita; alatyyppejä olivat monen nivelen niveltulehdus ilman reumakyhmyä (40 %), spondyliitti, johon liittyy raajojen niveltulehduksia (30 %), epäsymmetriset raajojen niveltulehdukset (23 %), kärkinivelten oireet (7 %) ja mutiloiva niveltulehdus (1 %). Yli 65 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa entesiitti, ja yli 42 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa daktyliitti, ja yli 75 %:lla potilaista oli psoriaasin oireita iholla ≥ 3 %:n alueella kehon pinta-alasta. DISCOVER 1 -tutkimuksessa arvioitiin 381 potilasta ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa arvioitiin 739 potilasta, jotka saivat 100 mg guselkumabia viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 8 viikon välein tai 100 mg guselkumabia 4 viikon välein tai lumehoitoa. Kummassakin tutkimuksessa lumehoitoa saaneet potilaat siirtyivät viikolla 24 guselkumabihoitoon.

100 mg:n annoksina neljän viikon välein. Kummassakin tutkimuksessa noin 58 % potilaista jatkoi metotreksaattihoitoa vakaina annoksina (≤ 25 mg/viikko).

Kummassakin tutkimuksessa yli 90 % potilaista oli aiemmin käyttänyt (cs)DMARD-lääkettä.

DISCOVER 1 -tutkimuksessa 31 % potilaista oli saanut aiemmin TNF α :n estäjähoitoa.

DISCOVER 2 -tutkimuksessa potilaat eivät olleet saaneet aiemmin biologista lääkettä.

Oireet ja löydökset

Guselkumabihoito paransi viikolla 24 merkittävästi taudin aktiivisuutta osoittavia mittareita lumehoitoon verrattuna. Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat ACR 20 (*American College of Rheumatology*) -vasteen viikolla 24. Keskeiset tehon tulokset esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8. Kliiniset vasteet DISCOVER 1- ja DISCOVER 2 -tutkimuksissa

		<u>DISCOVER 1</u>			<u>DISCOVER 2</u>	
	Lume- lääke (N = 126)	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein (N = 127)	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein (N = 128)	Lume- lääke (N = 246)	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein (N = 248)	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein (N = 245)
ACR 20 -vaste						
Viikko 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Viikko 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
ACR 50 -vaste						
Viikko 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Viikko 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
ACR 70 -vaste						
Viikko 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
DAS 28 (CRP) -muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo						
Viikko 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Ero lume- lääkkeeseen (95 %:n luottamus- väli)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimaalinen taudin aktiivisuus (minimal disease activity, MDA)						
Viikko 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e

Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Potilaita, joilla ≥ 3 % kehon pinta-alasta ja IGA-pisteet ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
IGA-vaste^h						
Viikko 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
PASI 90 -vaste						
Viikko 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Viikko 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Ero lume-lääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (ensisijainen päätetapahtuma)

^b p < 0,001 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^c p = 0,006 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^d ei tilastollisesti merkitsevä p = 0,086 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^e nimellinen p < 0,001

^f nimellinen p = 0,012

^g ei varsinaisesti testattu hierarkkisella testausmenetelmällä, nimellinen p < 0,001 (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^h määriteltä IGA-vasteeksi 0 (parantunut) tai 1 (minimaalinen) ja psoriaasia koskevassa IGA-arvioinnissa ≥ 2 yksikön paraneminen lähtötilanteesta

ACR 20/50/70-, DAS 28 (CRP)-, MDA-, IGA- ja PASI 90 -vastelukujen perusteella arvioitu kliininen vaste säilyi DISCOVER 1- ja DISCOVER 2 -tutkimuksissa viikkoon 52 saakka (ks. taulukko 9).

Taulukko 9. Kliiniset vasteet DISCOVER 1- ja DISCOVER 2 -tutkimuksissa viikolla 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
Vaste (%)	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
Vaste (%)	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
Vaste (%)	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
DAS 28 (CRP) -muutos lähtötilanteesta				
N ^c	112	123	234	227
Keskiarvo (keskihajonta)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Minimaalinen taudin aktiivisuus (minimal disease activity, MDA)				
N ^b	112	124	234	228
Vaste (%)	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %

Potilaita, joilla ≥ 3 % kehon pinta-alasta ja IGA lähtötilanteessa ≥ 2				
IGA-vaste				
N ^b	75	88	170	173
Vaste (%)	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
Vaste (%)	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Viikon 24 jälkeen ei ollut lumeryhmää.

^b Arvioitavissa olevat potilaat, joilla havaittiin vaste.

^c Potilailla havaittava muutos lähtötilanteesta.

ACR 20/50/70-, DAS 28 (CRP)-, MDA-, IGA- ja PASI 90 -vastelukujen perusteella arvioitu kliininen vaste säilyi DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100 saakka (ks. taulukko 10).

Taulukko 10. Kliiniset vasteet DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikolla 100^a

	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein
ACR 20		
N ^b	223	219
Vaste (%)	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
Vaste (%)	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
Vaste (%)	39,3 %	38,6 %
DAS 28 (CRP) -muutos lähtötilanteesta		
N ^c	223	219
Keskiarvo (keskihajonta)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Vähäinen taudin aktiivisuus (minimal disease activity, MDA)		
N ^b	224	220
Vaste (%)	44,6 %	42,7 %
Potilaita, joilla ≥ 3 % kehon pinta-alasta ja IGA lähtötilanteessa ≥ 2		
IGA-vaste		
N ^b	165	170
Vaste (%)	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
Vaste (%)	75,0 %	80,0 %

^a Viikon 24 jälkeen ei ollut lumeryhmää.

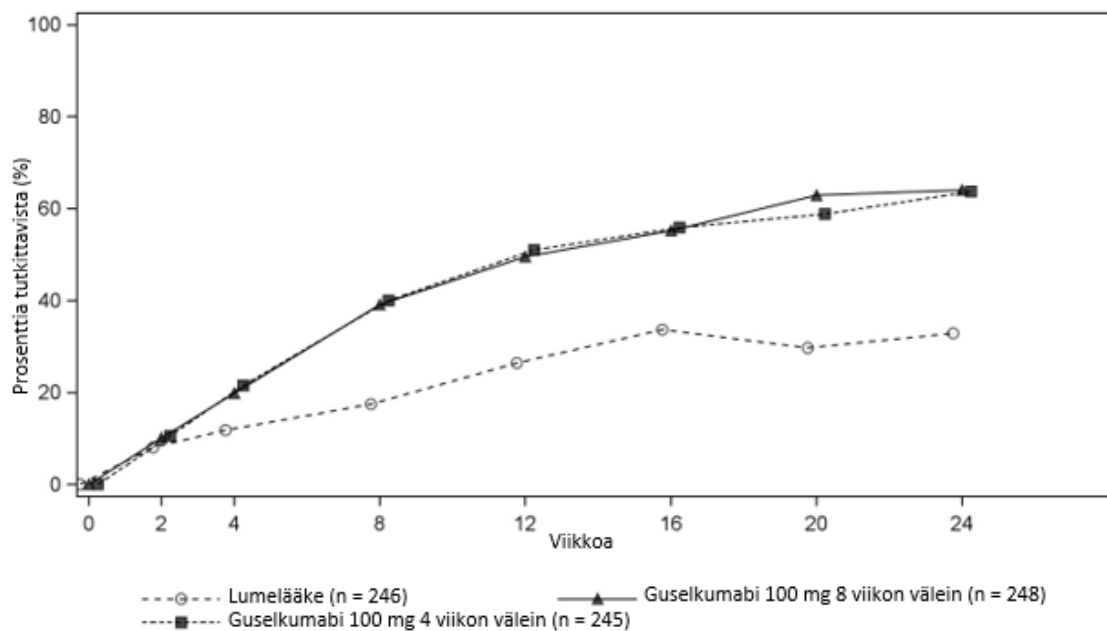
^b Arvioitavissa olevat potilaat, joilla havaittiin vaste.

^c Potilailla havaittava muutos lähtötilanteesta.

Vaste ajan kuluessa

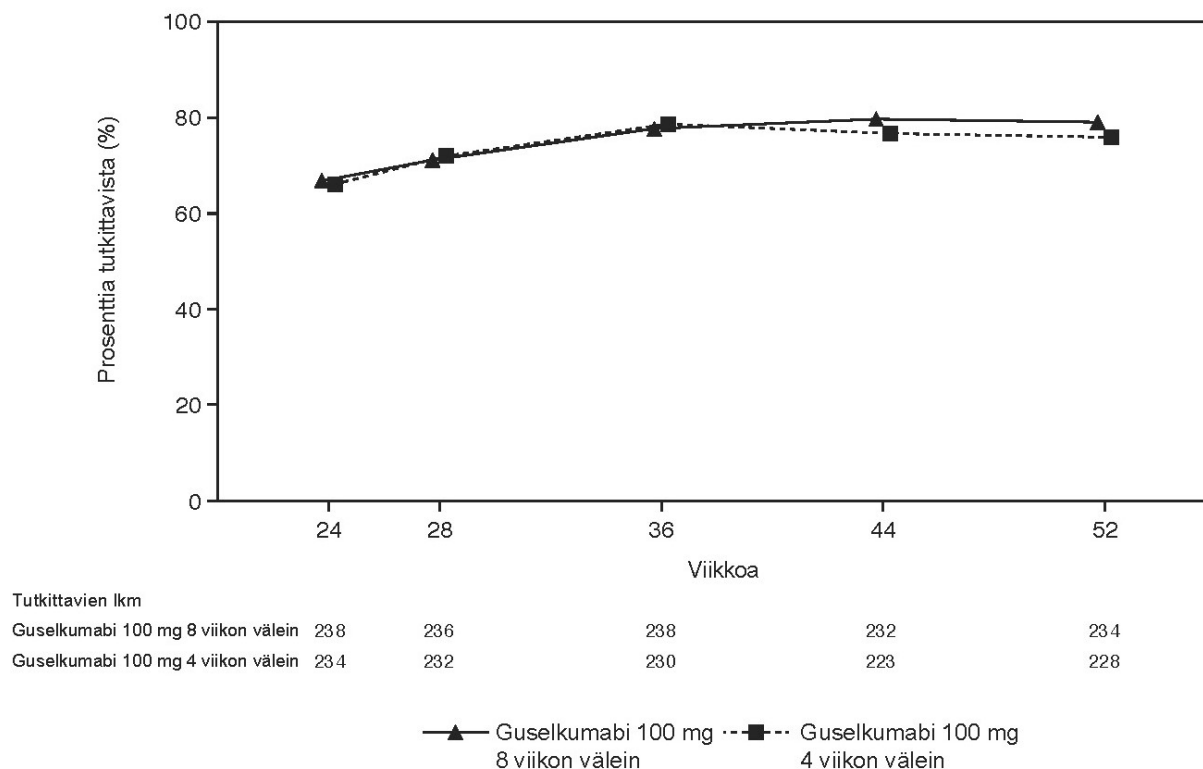
DISCOVER 2 -tutkimuksessa havaittiin jo viikolla 4 suurempi ACR 20 -vaste kummassakin guselkumabiryhmässä verrattuna lumehoitoon, ja hoidon jatkuessa ero suureni edelleen viikkoon 24 saakka (kuva 5).

Kuva 5. ACR 20 -vaste DISCOVER 2 -tutkimuksessa käynneittäin viikkoon 24 saakka

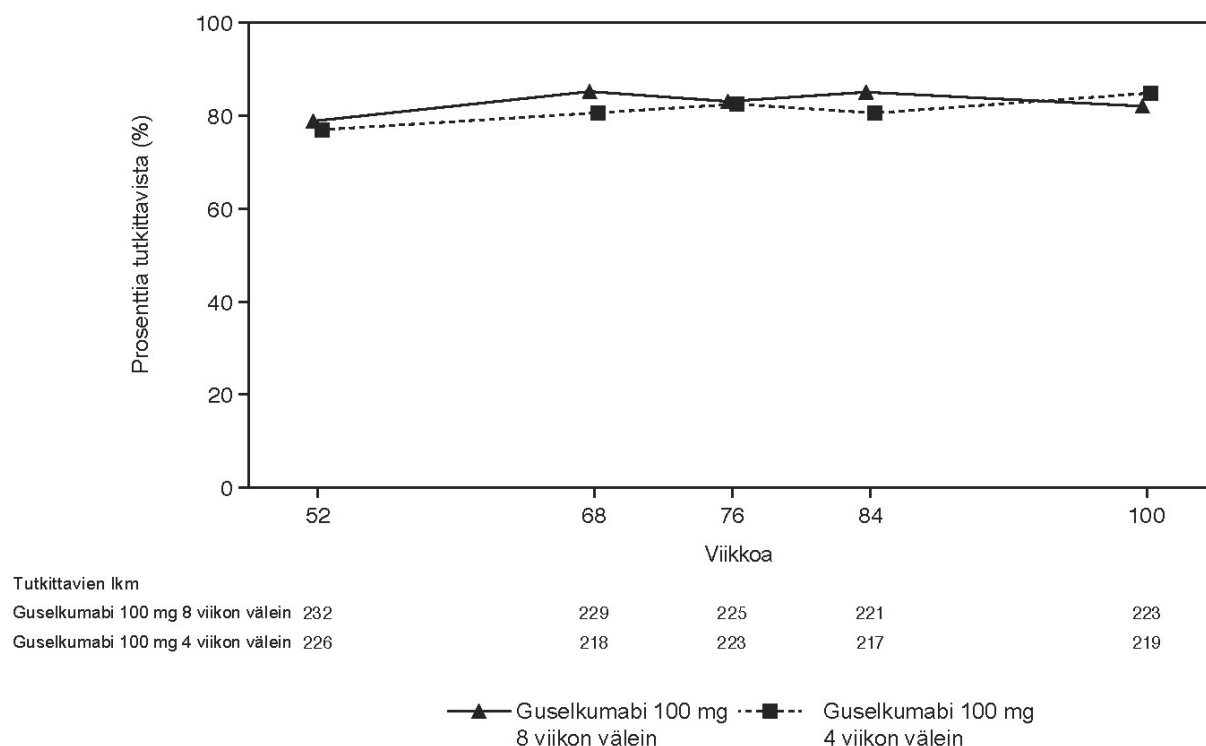


DISCOVER 2 -tutkimuksessa guselkumabihoitoa jatkuvasti viikolla 24 saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste säilyi viikosta 24 viikkoon 52 (ks. kuva 6). Guselkumabihoitoa jatkuvasti viikolla 52 saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste säilyi viikosta 52 viikkoon 100 (ks. kuva 7).

Kuva 6. ACR 20 -vaste DISCOVER 2 -tutkimuksessa käynneittäin viikosta 24 viikkoon 52



Kuva 7. ACR 20 -vaste DISCOVER 2 -tutkimuksessa käynneittäin viikosta 52 viikkoon 100



Guselkumabiryhmissä havaitut vasteet olivat samankaltaisia riippumatta csDMARD-lääkkeiden, mukaan lukien metotreksaatin, käytöstä (DISCOVER 1 ja 2). Lisäksi tarkasteltaessa ikää, sukupuolta, etnistä taustaa, painoa ja aiempaa csDMARD-lääkkeiden käyttöä (DISCOVER 1 ja 2) sekä aiempaa TNF α :n estäjien käyttöä (DISCOVER 1) näiden alaryhmien guselkumabivasteessa ei tunnistettu eroja.

DISCOVER 1- ja 2 -tutkimuksissa osoitettiin kaikkien ACR-pisteiden osa-alueiden, myös potilaan kipuarvion parantuneen. Kummankin tutkimuksen viikolla 24 niiden potilaiden osuus, joilla todettiin nivelpsoriaasin aktiivisuuden muokatun mittarin (PsARC) perusteella vaste, oli guselkumabiryhmissä suurempi kuin lumeryhmässä. PsARC-vasteet säilyivät DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

Daktyliittiä ja entesiittiä arvioitiin DISCOVER 1- ja 2 -tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella. Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa daktyliitti, viikolla 24 daktyliitti oli hävinnyt suuremmalla osalla potilaista guselkumabia 8 viikon välein saaneessa ryhmässä (59,4 %, nimellinen $p < 0,001$) ja 4 viikon välein saaneessa ryhmässä (63,5 %, $p = 0,006$) kuin lumehoidossa (42,2 %). Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa entesiitti, viikolla 24 entesiitti oli hävinnyt suuremmalla osalla potilaista guselkumabia 8 viikon välein saaneessa ryhmässä (49,6 %, nimellinen $p < 0,001$) ja 4 viikon välein saaneessa ryhmässä (44,9 %, $p = 0,006$) kuin lumehoidossa (29,4 %). Viikolla 52 niiden potilaiden osuus, joilla daktyliitti oli hävinnyt (81,2 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 80,4 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä) ja entesiitti oli hävinnyt (62,7 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 60,9 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä), oli säilynyt ennallaan. DISCOVER 2 -tutkimuksessa potilaista, joilla oli lähtötilanteessa daktyliitti ja entesiitti, niiden potilaiden osuus, joilla daktyliitti oli hävinnyt (91,1 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 82,9 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä) ja entesiitti oli hävinnyt (77,5 % hoitoa 8 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 67,7 % hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä), oli säilynyt viikolla 100.

DISCOVER 1- ja 2 -tutkimuksissa niistä guselkumabihoitoa saaneista potilaista, joilla sairauden ensisijainen ilmenemismuoto oli spondyliitti ja raajojen niveltulehduksia, taudin aktiivisuutta spondyloartropatioissa mittaava BASDAI-indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) parani viikolla 24 merkittävämmän kuin lumehoidossa. BASDAI-indeksin paraneminen säilyi DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

Radiologinen vaste

DISCOVER 2 -tutkimuksessa mitattiin radiologisesti rakenneaurion etenemisen estymistä, mikä ilmaistiin muokattujen van der Heijde-Sharp (vdH-S) -kokonaispisteiden keskimuutoksena lähtötilanteesta. Guselkumabia 4 viikon välein saaneessa ryhmässä osoitettiin viikolla 24 tilastollisesti merkitsevästi vähemmän radiologista etenemistä, ja guselkumabia 8 viikon välein saaneessa ryhmässä osoitettiin numeerisesti vähemmän etenemistä kuin lumehoidossa (taulukko 11). Neljän viikon välein annettavasta guselkumabihoito-ohjelmasta havaittu hyöty radiologisen etenemisen estämisessä (eli hoitoa 4 viikon välein saaneessa ryhmässä muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden pienempi keskimuutos lähtötilanteesta lumehoitoon verrattuna) oli merkittävämpää potilailla, joilla oli lähtötilanteessa sekä suuri C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus että eroosiota useammissa nivelissä.

Taulukko 11. Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta DISCOVER 2 -tutkimuksen viikolla 24

	N	Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden pienimmän neliösumman keskiarvon muutos (95 %:n luottamusväli) lähtötilanteesta viikkoon 24
Lumelääke	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a ei tilastollisesti merkitsevä $p = 0,068$ (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

^b $p = 0,006$ (pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma)

Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 100 oli guselkumabia 8 viikon välein ja 4 viikon välein saaneissa ryhmissä samankaltainen (taulukko 12).

Taulukko 12. Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta DISCOVER 2 -tutkimuksen viikolla 52 ja viikolla 100

	N ^a	Muokattujen van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden keskimuutos (keskihajonta) lähtötilanteesta
Viikko 52		
guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	235	0,97 (3,623)
guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	229	1,07 (3,843)
Viikko 100		
guselkumabi 100 mg 8 viikon välein	216	1,50 (4,393)
guselkumabi 100 mg 4 viikon välein	211	1,68 (7,018)

^a arvioitavissa olevia potilaita, joilla havaittiin muutos kyseisenä ajanjaksona

Huom.: ei lumeryhmää viikon 24 jälkeen

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

DISCOVER 1- ja 2 -tutkimuksissa guselkumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysisen toimintakyvyn osoitettiin parantuneen merkittävästi ($p < 0,001$) lumehoitoon verrattuna, kun sitä arvioitiin viikolla 24 HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) -toimintakykymittarilla. HAQ-DI-toimintakykymittarilla todettu paraneminen säilyi DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

SF-36-kyselyn fyysistä toimintakykyä selvittävän osion (*Physical Component Summary, PCS*) pisteissä havaittiin guselkumabihoitoa saaneilla potilailla merkittävästi suurempi paraneminen lähtötilanteesta lumehoitoa saaneisiin verrattuna sekä DISCOVER 1 -tutkimuksen (kummankin annosryhmän $p < 0,001$) että DISCOVER 2 -tutkimuksen (4 viikon välein hoitoa saaneen ryhmän $p = 0,006$) viikolla 24. FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)

Fatigue) -mittarilla havaittiin kummassakin tutkimuksessa viikolla 24 suurempi pisteiden lisäys guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna. DISCOVER 2 -tutkimuksessa havaittiin viikolla 24 ihotaudeissa elämänlaadun mittarina käytetyllä DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) -kysymyssarjalla mitattuna terveyteen liittyvän elämänlaadun parantuneen enemmän kuin lumehoidossa. SF-36 PCS -pisteissä, FACIT-F-mittarilla ja DLQI-kysymyssarjalla havaittu paraneminen säilyi DISCOVER 1 -tutkimuksessa viikosta 24 viikkoon 52 ja DISCOVER 2 -tutkimuksessa viikkoon 100.

Haavainen paksusuolitulehdus

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (QUASAR-tutkimus laskimoon annettavasta induktiohoidosta, QUASAR-tutkimus ylläpito- ja ASTRO-tutkimus ihon alle annettavasta induktiohoidosta) aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus ja joiden vaste kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini), biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), januskinaasiin (JAK) estäjään ja/tai sfingosini-1-fosfaattireseptorin muuntajiin (koskee vain ASTRO-tutkimusta), oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen IIb induktiohoidon annoshakututkimuksessa (QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimus), johon otettiin mukaan samankaltainen haavaista paksusuolitulehdusta sairastava potilasjoukko kuin vaiheen III induktiohoitotutkimukseen.

Sairausten aktiivisuutta arvioitiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä (mMS). Se on kolmen osa-alueen Mayo-pisteytys (0–9), joka koostuu seuraavien osa-alueiden pisteiden summasta (jokaisen osa-alueen pisteet 0–3): ulostustiheys, peräsuoliverenvuoto ja keskitetysti arvioidut endoskopia- löydökset. Keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen määritelmä täyttyi jos: modifioidut Mayo-pisteet 5–9, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pisteet ≥ 1 ja endoskopia- löydösten osa-alueen pisteet 2 (määritelty merkittäväksi punoitukseksi, verisuonikuvioituksen puuttumiseksi, kosketusverenvuodoksi ja/tai eroosioiksi) tai endoskopia- löydösten osa-alueen pisteet 3 (määritelty spontaaniksi verenvuodoksi ja haavautumiseksi).

Induktiohoitotutkimus: QUASAR IS

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan joko 200 mg guselkumabia tai lumehoitoa infusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. Yhteensä 701 potilasta arvioitiin. Modifioitujen Mayo-pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 7, ja 35,5 %:lla potilaista lähtötilanteen modifioidut Mayo-pisteet olivat 5–6, 64,5 %:lla modifioidut Mayo-pisteet olivat 7–9 ja 67,9 %:lla potilaista lähtötilanteen endoskopia- löydösten osa-alueen pisteet olivat 3. Iän mediaani oli 39 vuotta (vaihteluväli 18–79 vuotta); 43,1 % oli naisia, ja 72,5 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,4 % aasialaisiksi ja 1 % mustaihoisiksi.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli sallittua käyttää vakaina annoksina suun kautta otettavia aminosalisylaatteja, metotreksaattia, merkaptopuriinia, atsatiopriinia ja/tai suun kautta otettavia kortikosteroideja. Lähtötilanteessa 72,5 % potilaista sai aminosalisylaatteja, 20,8 % potilaista sai immunomodulaattoreita (metotreksaatti, merkaptopuriini tai atsatiopriini) ja 43,1 % potilaista sai kortikosteroideja. Samanaikaiset biologiset hoidot tai JAK-estäjät eivät olleet sallittuja.

Yhteensä 49,1 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito ja/tai hoito JAK-estäjällä oli epäonnistunut. Näistä potilaista 87,5 %:lla oli aiemmin epäonnistunut TNF-estäjähoito, 54,1 %:lla vedolitsumabihoito ja 18 %:lla JAK-estäjähoito, ja 47,4 %:lla potilaista näistä hoidoista oli epäonnistunut vähintään kaksi. Yhteensä 48,4 % potilaista ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa, ja 2,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä viikon 12 aikapisteessä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 12 aikapisteessä olivat oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen vaste, histologis-endoskooppinen

limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja remissio tulehduksellista suolistosairautta koskevan IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyn perusteella (taulukko 13).

Viikon 12 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus guselkumabihoitoa saaneen ryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli kliinisessä remissiassa.

Taulukko 13. Tehon päätetapahtumat QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksen viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ^a %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)
Kliininen remissio^b			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %; 20 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %; 28 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 14 %)
Oireenmukainen remissio^f			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %; 36 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %; 44 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %; 33 %)
Endoskooppinen paraneminen^g			
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %; 30 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %; 16 %)
Kliininen vaste^h			
Kokonaispotilasjoukko	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %; 41 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %; 46 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %; 41 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminenⁱ			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %; 30 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 15 %)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^j			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %; 26 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %; 23 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %; 34 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^k			
Kokonaispotilasjoukko	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %; 29 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %; 38 %)

Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %; 25 %)
---	----------------	----------------	------------------

- ^a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.
- ^b Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ^c $p < 0,001$, Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva (korjattu ositustekijöiden suhteen: biologisen ja/tai JAK-estäjähoitoon epäonnistumisstatus ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö lähtötilanteesta) korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).
- ^d Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä ja 11 potilasta guselkumabiryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- ^e Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- ^f Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.
- ^g Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ^h Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen induktiohoidon lähtötilanteesta $\geq 30\%$ ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.
- ⁱ Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltraatiota $< 5\%$:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.
- ^j Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.
- ^k IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .

QUASAR IS -induktiohoitotutkimukseen ja QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimukseen otettiin mukaan myös 48 potilasta, joiden lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuoto ≥ 1 . Potilailla, joiden lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, guselkumabin teho lumehoitoon verrattuna oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella viikon 12 aikapisteessä mitattuna yhdenmukainen koko keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehduksesta sairastavan potilasjoukon kanssa.

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteet

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteiden havaittiin pienentyneen guselkumabihoitoa saaneilla potilailla jo viikolla 2 ja väheneminen jatkui viikkoon 12 saakka.

Ylläpitohoitotutkimus: QUASAR MS

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa arvioitiin 568 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon aikapisteessä sen jälkeen, kun guselkumabia oli annettu laskimoon joko QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa tai QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimuksessa. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa nämä potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle annettavana ylläpitohoitona joko 100 mg guselkumabia 8 viikon välein, 200 mg guselkumabia 4 viikon välein tai lumehoittoa 44 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin viikon 44 aikapisteeseen modifioituilla Mayo-pisteillä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 44 aikapisteessä olivat mm. oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen remissio ilman kortikosteroideja, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja IBDQ-kyselyyn perustuva remissio (taulukko 14).

Viikon 44 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus kummankin guselkumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista kuin lumehoittoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiassa.

Taulukko 14. Tehon päätetapahtumat QUASAR MS -ylläpitotutkimuksen viikon 44 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a %	200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)	
				100 mg guselkumabia	200 mg guselkumabia
Kliininen remissio ^c					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %)
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Oireenmukainen remissio ^h					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja ⁱ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskooppinen paraneminen ^j					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen ^k					
Kokonaispotilasjoukko ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)
Kliininen vaste ^l					
Kokonaispotilasjoukko ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %; 43 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Kliinisen remission säilyminen viikon 44 aikapisteessä potilailla, joilla todettiin kliininen remissio 12 viikkoa induktiohoidon jälkeen					
Kokonaispotilasjoukko ^q	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %; 43 %) ^m	38 % (23 %; 54 %)

Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^a	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^b	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskooppinen normalisoituminenⁿ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %; 27 %) ^e	17 % (9 %; 25 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Uupumuksessa todettu vaste^o					
Kokonaispotilasjoukko ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %; 29 %) ^e	13 % (3 %; 22 %) ^m
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^p					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

^a 100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.

^b 200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.

^c Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^d Potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiohoito-ohjelmassa tai QUASAR-induktiohoidon annoshakututkimuksessa.

^e $p < 0,001$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).

^f Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä, 6 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 6 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.

^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämiseen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^h Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.

ⁱ Ei vaatinut kortikosteroidihoitoa vähintään 8 viikkoon ennen viikkoa 44 ja täytti myös kliinisen remission kriteerit viikon 44 aikapisteessä.

^j Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^k Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltraatiota < 5 %:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.

^l Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen induktiohoidon lähtötilanteesta ≥ 30 % ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.

^m $p < 0,01$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).

ⁿ Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0.

^o Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen induktiohoidon lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.

^p IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .

^q Tutkittavat, joilla todettiin kliininen remissio 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiohoito-ohjelmassa tai QUASAR-induktiohoidon annoshakututkimuksessa.

^r Lisäksi 3 potilasta lumeryhmässä, 3 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 3 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa ja QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti riippumatta iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, painosta ja aiemmasta hoidosta biologisella valmisteella tai JAK-estäjällä.

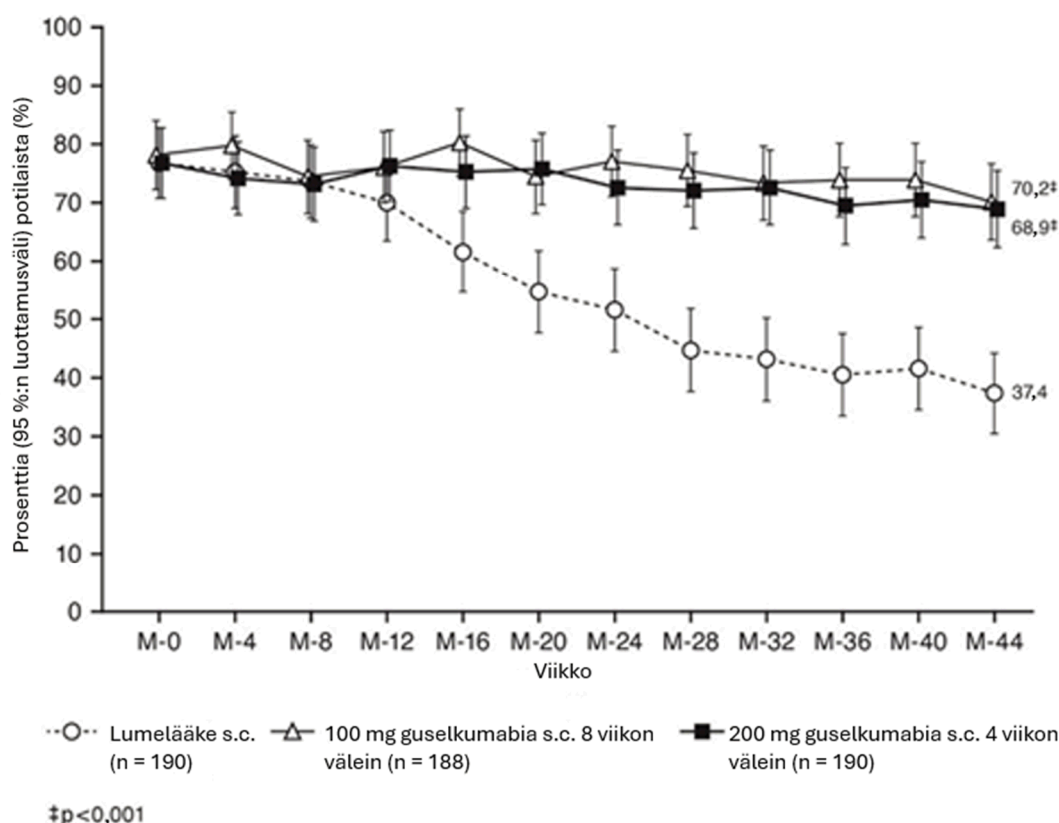
QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg ihon alle 8 viikon välein annostukseen. Näiden kahden guselkumabiannosryhmän välillä havaittiin viikon 44 aikapisteessä seuraavien päätetapahtumien osalta kliinisesti merkittäviä > 15 %:n numeerisia eroja potilailla, joiden CRP-pitoisuus oli > 3 mg/l induktiohoidon päättymisen jälkeen: kliininen remissio (48 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliinisen remission säilyminen (88 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 50 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliininen remissio ilman kortikosteroideja (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), endoskooppinen paraneminen (52 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 35 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä) ja histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 29 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä).

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimukseen otettiin mukaan 31 potilasta, joilla induktiohoidon lähtötilanteen modifioidut Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuotoa koskevat pisteet ≥ 1 ja joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa tai QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimuksessa. Näillä potilailla guselkumabin teho lumelääkkeeseen verrattuna viikon 44 aikapisteessä oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella mitattuna yhdenmukainen kokonaispotilasjoukon kanssa.

Oireenmukainen remissio ajan kuluessa

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa oireenmukainen remissio, joksi määriteltiin ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä pisteiden suurenemista induktiohoidon lähtötilanteesta, ja peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0, säilyi kummassakin guselkumabihoitoryhmässä viikkoon 44 saakka, kun taas lumelääkeryhmässä näissä havaittiin huononemista (kuva 8):

Kuva 8. Oireenmukaisessa remissiossa olevien potilaiden osuus QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkoon 44 mennessä



Pidennettyyn guselkumabihoitoon viikolla 24 vasteen saaneet

Guselkumabihoitoa saaneet potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, saivat 200 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 12, 16 ja 20. QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa 120 guselkumabihoitoa saaneesta potilaasta, joilla ei ollut kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, 66:lla (55 %) todettiin kliininen vaste viikolla 24. Potilaat, joilla oli vaste guselkumabihoitoon viikolla 24, otettiin mukaan QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimukseen, jossa he saivat 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Näistä QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen 123 potilaasta 83:lla (67 %) kliininen vaste oli säilynyt ja 37:llä (30 %) todettiin kliininen remissio viikon 44 aikapisteessä.

Tehon saavuttaminen uudelleen guselkumabihoitovasteen hävittyä

Yhdeksäntoista potilasta, jotka saivat 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein ja joilla vaste hävisi ensimmäisen kerran (10 %) QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkojen 8 ja 32 välillä, sai sokkoutetun guselkumabiannoksen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Yhdellätoista näistä potilaista (58 %) todettiin oireenmukainen vaste, ja 5 potilaalla (26 %) todettiin oireenmukainen remissio 12 viikon jälkeen.

Histologinen ja endoskooppinen arviointi

Histologiseksi remissioksi määriteltiin Geboesin histologiset pisteet ≤ 2 B.0 (Geboes-pisteytyksen mukaan limakalvoilla [sekä limakalvon tukikerroksessa että epiteelissä] ei neutrofiilejä, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta). QUASAR

IS -induktiohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 12 aikapisteessä 40 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 19 %:lla lumeryhmän potilaista. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 44 aikapisteessä 59 %:lla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista potilaista ja 61 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista potilaista sekä 27 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0. QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa endoskooppinen normalisoituminen todettiin viikon 12 aikapisteessä 15 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 5 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon yhdistetyt histologis-endoskooppiset päätetapahtumat

Oireenmukaisen remission, endoskooppisen normalisoitumisen, histologisen remission ja ulosteen kalprotektiinipitoisuuden ≤ 250 mg/kg yhdistelmä todettiin viikon 44 aikapisteessä suuremmalla osalla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista kuin lumelääkettä saaneista potilaista (22 %:lla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista, 28 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista vs. 9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa guselkumabia saaneilla potilailla todettiin viikon 12 aikapisteessä tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) suhteen spesifisessä elämänlaadussa suurempaa ja kliinisesti merkittävää paranemista lähtötilanteesta kuin lumelääkettä saaneilla. Tulehduksellisen suolistosairauden suhteen spesifistä elämänlaatua arvioitiin IBDQ-kokonaispisteiden ja kaikkien IBDQ-osa-alueiden (suolisto-oireet, mukaan lukien vatsakipu ja ulostamispakko, systeemiset toiminnot, emotionaaliset toiminnot ja sosiaaliset toiminnot) perusteella. Tämä paraneminen säilyi guselkumabihoitoa QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka.

Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvä sairaalahoito

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksen viikkoon 12 mennessä pienempi osuus guselkumabiryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli joutunut sairaalahoitoon haavaisen paksusuolitulehduksen vuoksi (guselkumabiryhmässä 1,9 %, 8/421 vs. lumeryhmässä 5,4 %, 15/280).

ASTRO

ASTRO-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen ylläpitohoitona 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen ylläpitohoitona 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein tai lumehoitoa.

Yhteensä 418 potilasta arvioitiin. Potilaiden iän mediaani oli 40 vuotta (vaihteluväli 18–80 vuotta); 38,8 % oli naisia ja 64,6 % identifioitui valkoihoisiksi, 28,9 % aasialaisiksi ja 3,1 % mustaihoisiksi.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli sallittua käyttää vakaina annoksina suun kautta otettavia aminosalisylaatteja, immunomodulaattoreita (atsatiopriini, 6-merkaptopuriini, metotreksaatti) ja/tai suun kautta otettavia kortikosteroideja (enintään 20 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa).

Lähtötilanteessa 77,3 % potilaista sai aminosalisylaatteja, 20,1 % potilaista sai immunomodulaattoreita ja 32,8 % potilaista sai kortikosteroideja. Samanaikaiset biologiset hoidot, JAK-estäjät tai sfingosini-1-fosfaatti (S1P) -reseptorin muuntajat eivät olleet sallittuja. Yhteensä 40,2 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito, hoito JAK-estäjällä ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla oli epäonnistunut. 58,1 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa, JAK-estäjää tai S1P-reseptorin muuntajaa, ja 1,7 % oli aiemmin saanut jotakin biologista hoitoa, JAK-estäjää tai S1P-reseptorin muuntajaa eikä hoito ollut epäonnistunut.

ASTRO-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikon 12 aikapisteessä modifioidulla Mayo-pisteytyksellä määriteltynä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 12 aikapisteessä olivat oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen vaste ja histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen (ks. taulukko 15). Toissijaisia päätetapahtumia viikon 24 aikapisteessä olivat kliininen remissio ja endoskooppinen paraneminen (ks. taulukko 16).

Taulukko 15. Tehon päätetapahtumat ASTRO-tutkimuksen viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ^a %	Hoidon ero lumehoitoon verrattuna (95 %:n luottamusväli) ^b
Kliininen remissio^c			
Kokonaispotilasjoukko	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %; 28 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %; 37 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %; 20 %)
Oireenmukainen remissio^d			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %; 39 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %; 46 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %; 39 %)
Endoskooppinen paraneminen^h			
Kokonaispotilasjoukko	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %; 32 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %; 40 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %; 26 %)
Kliininen vasteⁱ			
Kokonaispotilasjoukko	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %; 43 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %; 45 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen^j			
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %; 27 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %; 35 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %; 20 %)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.

^b Korjattu hoitojen ero ja luottamusvälit perustuvat yleiseen eroon riskissä ja on saatu käyttämällä Mantel–Haenszelin ositepainoja ja Saton varianssiestimaattoria. Osituksen muuttujina käytettiin aiemman biologisen hoidon, JAK-estäjähoidon ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla annetun hoidon epäonnistumisstatusta (kyllä tai ei) sekä Mayon endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta (keskivaikea [2] tai vaikea [3]).

^c Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^d Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.

^e p < 0,001

- ^f Lisäksi 4 potilasta lumeryhmässä ja 3 potilasta guselkumabiryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle, JAK-estäjälle tai S1P-reseptorin muuntajalle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- ^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), JAK-estäjään ja/tai S1P-reseptorin muuntajaan, vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- ^h Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ⁱ Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen lähtötilanteesta $\geq 30\%$ ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.
- ^j Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa ja Geboes-pisteytys ≤ 3.1 (mikä osoittaa neutrofiilien infiltraatiota $< 5\%$:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulatiokudosta).

Taulukko 16. Tehon päätetapahtumat ASTRO-tutkimuksen viikon 24 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	400 mg guselkumabia ihon alle induktio- hoitona→ 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a %	400 mg guselkumabia ihon alle induktio- hoitona→ 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b %	Hoidon ero lumehoittoon verrattuna (95 %:n luottamusväli) ^c	
				100 mg guselkumabia	200 mg guselkumabia
Kliininen remissio ^d					
Kokonaispotilasjoukko	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %; 35 %) ^c	27 % (18 %; 36 %) ^c
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %; 50 %)	31 % (18 %; 44 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %; 21 %)	21 % (9 %; 34 %)
Endoskooppinen paraneminen ^h					
Kokonaispotilasjoukko	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %; 38 %) ^c	33 % (23 %; 42 %) ^c
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %; 51 %)	34 % (21 %; 48 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %; 25 %)	30 % (17 %; 44 %)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8, minkä jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle ylläpitohoitona 8 viikon välein.

^b 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8, minkä jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle ylläpitohoitona 4 viikon välein

^c Korjattu hoitojen ero ja luottamusvälit perustuvat yleiseen eroon riskissä ja on saatu käyttämällä Mantel-Haenszelin ositepainoja ja Saton varianssiestimaattoria. Osituksen muuttujina käytettiin aiemman biologisen hoidon, JAK-estäjähoidon ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla annetun hoidon epäonnistumisstatusta (kyllä tai ei) sekä Mayon endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta (keskivaikea [2] tai vaikea [3]).

^d Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^e $p < 0,001$

^f Lisäksi 4 potilasta lumeryhmässä, 1 potilas 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 2 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle, JAK-estäjälle tai S1P-reseptorin muuntajalle eikä hoito ollut epäonnistunut.

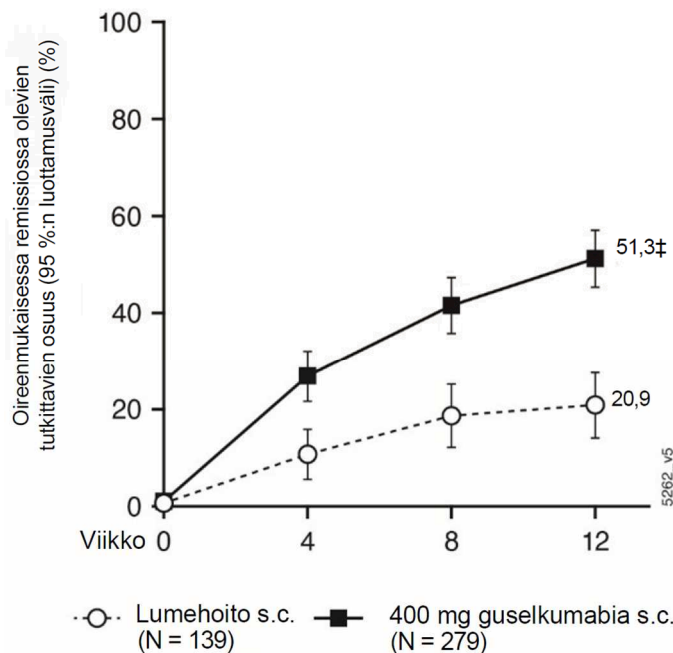
^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), JAK-estäjään ja/tai S1P-reseptorin muuntajaan, vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^h Endoskopiaalodydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa

Oireenmukainen remissio ajan kuluessa

ASTRO-tutkimuksessa oireenmukaiseksi remissioksi määriteltiin ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä pisteiden suurenemista lähtötilanteesta ja peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 viikon 12 aikapisteeseen saakka. Oireenmukainen remissio todettiin suuremmalla osalla guselkumabihoitoryhmien potilaista kuin lumeryhmän potilaista (kuva 9):

Kuva 9. Oireenmukaisessa remissiossa olevien potilaiden osuus ASTRO-tutkimuksen viikkoon 12 mennessä



†p<0,001

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteet

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteiden havaittiin pienentyneen guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoon verrattuna jo viikolla 2.

Histologinen ja endoskooppinen arviointi

Histologinen remissio todettiin viikon 12 aikapisteessä 44 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle, verrattuna 20 %:iin lumehoittoa saaneista potilaista.

Endoskooppinen normalisoituminen todettiin viikon 24 aikapisteessä 21 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia injektiona ihon alle viikolla 16 ja sitten 8 viikon välein, ja 26 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia injektiona ihon alle viikolla 12 ja sitten 4 viikon välein, verrattuna 4 %:iin lumehoittoa saaneista potilaista.

Vatsakipu ja ulostamispakko

Suuremmalla osalla 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona saaneista potilaista kuin lumehoittoa saaneista potilaista ei ollut viikon 12 aikapisteessä vatsakipua (56 % vs. 31 %) eikä ulostamispakkoa (49 % vs. 24 %).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Sairauspesifistä terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellista suolistosairautta (IBD) koskevalla spesifisellä elämänlaatuarvioinnilla (IBDQ). IBDQ-pisteillä arvioituna remissio todettiin

viikon 12 aikapisteessä suuremmalla osalla potilaista yhdistetyissä guselkumabiryhmissä (61%), jotka saivat 400 mg:n annoksia ihon alle, kuin lumeryhmässä (34 %).

Crohnin tauti

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti ja joiden vaste suun kautta otettaviin kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini, metotreksaatti) ja/tai biologiseen hoitoon (TNF-estäjät tai vedolitsumabi) oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Kyseiset tutkimukset olivat kaksi 48 viikon pituista satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumevalmisteella ja vaikuttavalla aineella (ustekinumabi) kontrolloitua rinnakkaisryhmillä tehtyä monikeskustutkimusta, joiden tutkimusasetelmat olivat identtiset (GALAXI 2 ja GALAXI 3), sekä yksi 24 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus (GRAVITI). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa oli treat-through-tutkimusasetelma, mikä tarkoitti, että guselkumabihoitoon (tai GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa ustekinumabihoitoon) satunnaistetut potilaat jatkoivat samaa heille osoitettua hoitoa koko tutkimuksen ajan.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

Vaiheen III GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI (Crohn's Disease Activity Index) -pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD) -pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti). Muita kriteereitä GALAXI 2/3 -tutkimuksissa olivat keskimääräistä päivittäistä ulostustiheyttä koskevat pisteet > 3 tai keskimääräiset päivittäistä vatsakipua koskevat pisteet > 1 .

GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:2:1 saamaan 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein ylläpitohoitona tai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai noin 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0 ja sen jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Tutkittavat, jotka eivät saaneet vastetta lumelääkkeeseen, saivat viikosta 12 alkaen ustekinumabia.

GALAXI 2- (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) -tutkimuksissa arvioitiin yhteensä 1 021 potilasta. Iän mediaani oli 34 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 57,6 % oli miehiä, ja 74,3 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,3 % aasialaisiksi ja 1,5 % mustaihoisiksi.

GALAXI 2 -tutkimuksessa 52,8 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,6 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut, 7,5 % ei ollut sietänyt aiempaa vedolitsumabihoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,9 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 5,3 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 37,4 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 29,9 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

GALAXI 3 -tutkimuksessa 51,9 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,3 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut, 9,6 % ei ollut sietänyt aiempaa vedolitsumabihoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,5 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 6,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 36,1 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 30,2 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tulosten vertailu lumelääkkeeseen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa esitetään taulukoissa 17 (viikko 12) ja 18 (viikko 48). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien viikon 48 tulosten vertailu ustekinumabiin esitetään taulukoissa 19 ja 20.

Taulukko 17. Guselkumabihoidolla rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona ^a %	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona ^a %
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat				
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat				
PRO-2-remissio^f viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^g viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	29 % (N = 76)	45 % ⁱ (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^h viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

- a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8 – Tässä sarakkeessa kaksi guselkumabihoitoryhmää on yhdistetty, sillä potilaat saivat samansuuruisina annoksina laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman ennen viikon 12 aikapistettä.
- b Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150.
- c Lisäksi 9 potilasta lumeryhmässä ja 38 potilasta 200 mg guselkumabia laskimoon saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- d Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- f PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.
- g Uupumuksen suhteen todetuksi vasteeksi on määritelty ≥ 7 pisteen paraneminen PROMIS Fatigue Short Form 7a -kyselyssä.
- h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- i $p < 0,001$
- j $p < 0,05$

Taulukko 18. Guselkumabihoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Lumelääke	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b	Lumelääke (N = 72)	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^c viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonais-potilas-joukko	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonais-potilas-joukko	7 % (N = 76)	38 % ^e (N = 143)	38 % ^e (N = 146)	6 % (N = 72)	33 % ^e (N = 143)	36 % ^e (N = 150)

- ^a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^c Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja määriteltiin CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.
- ^d Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Riittämättömän vasteen kriteerit viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden tutkittavien suhteen katsottiin, ettei heillä ollut vastetta viikon 48 aikapisteessä hoitohaarasta riippumatta.

Taulukko 19. Guselkumabihoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

GALAXI 2				GALAXI 3		
	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktio- hoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktio- hoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonais- potilas- joukko	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^f viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Kliininen remissio^g viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^h viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonais- potilas- joukko	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Pysyvä kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
PRO-2-remissio^j viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.
- ^e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^f Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^g Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .
- ^h Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja on määritelty CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.
- ⁱ Pysyväksi kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 , jotka todetaan ≥ 80 %:lla kaikista käynneistä viikon 12 ja viikon 48 välillä (vähintään kahdeksalla käynnillä kymmenestä), jonka täytyy sisältää viikko 48.
- ^j PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Vasteet arvioitiin viikon 48 aikapisteessä riippumatta kliinisestä vasteesta viikon 12 aikapisteessä.

Taulukko 20. Guselkumabihoidolla tehon päätetapahtumat yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)
Endoskooppinen vaste^g viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskooppinen remissio^h viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)

Kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.

^e Lisäksi 14 potilasta ustekinumabiryhmässä, 21 potilasta 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 17 potilasta 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^f Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^g Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .

^h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .

ⁱ Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .

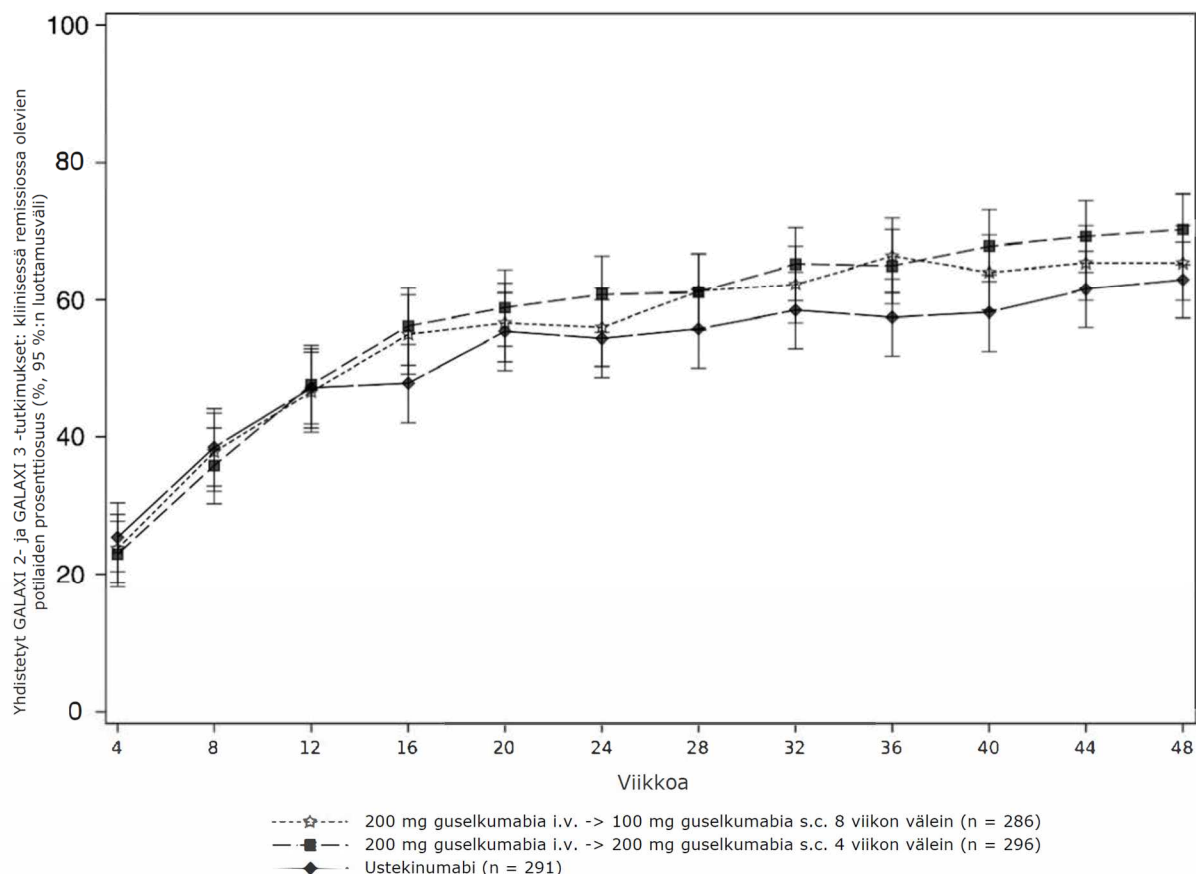
GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta ja painosta riippumatta.

Yhdistettyjen vaiheen III GALAXI-tutkimusten potilaiden osajoukkoanalyysissä potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg:n annoksina ihon alle 8 viikon välein annettuun ylläpitohoitoon. Potilailla, joiden CRP-arvo oli induktiohoidon päättymisen jälkeen > 5 mg/l, havaittiin kahden guselkumabiannosryhmän välillä kliinisesti merkittävä ero kliinistä remissiota viikon 48 aikapisteessä koskevilla päätetapahtumissa (100 mg ihon alle 8 viikon välein 54,1 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 71,0 %), endoskooppisessa vasteessa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 36,5 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 50,5 %) ja PRO-2-remissiossa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 51,8 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 61,7 %).

Kliininen remissio ajan kuluessa

CDAI-pisteet kirjattiin potilaiden jokaisella käynnillä. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus viikkoon 48 mennessä esitetään kuvassa 10.

Kuva 10. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikkoon 48 mennessä



Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Guselkumabihoitoryhmissä havaittiin viikon 12 aikapisteessä elämänlaadun paranemista lähtötilanteesta enemmän kuin lumehoidon yhteydessä, mikä todettiin tulehduksellista suolistosairautta (IBD) koskevan spesifisen elämänlaatuarvioinnin IBDQ-kokonaispisteillä arvioituna. Tämä paraneminen säilyi kummassakin tutkimuksessa viikkoon 48 saakka.

GRAVITI

Vaiheen III GRAVITI-tutkimuksessa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI-pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja Crohnin tautia koskevat (SES-CD) pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti) sekä keskimääräinen päivittäinen ulostamistiheys ≥ 4 tai keskimääräiset päivittäiset vatsakipua koskevat pisteet ≥ 2 .

GRAVITI-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia 8 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia 4 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Kaikki lumeryhmän potilaat, jotka täyttivät varalääkityksen kriteerit, saivat induktioannostuksena 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 16, 20 ja 24 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein.

Yhteensä 347 potilasta arvioitiin. Potilaiden iän mediaani oli 36 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 58,5 % oli miehiä, ja 66 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,9 % aasialaisiksi ja 2,6 % mustaihoisiksi.

GRAVITI-tutkimuksessa 46,4 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut, 46,4 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 7,2 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 29,7 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 28,5 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien viikon 12 aikapisteen tulosten vertailu lumelääkkeeseen esitetään taulukossa 21.

Taulukko 21. Guselkumabihoidolla rinnakkaiset ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GRAVITI-tutkimuksen viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	Lumelääke	400 mg guselkumabia injektiona ihon alle ^a
Rinnakkaiset ensisijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskooppinen vaste^f viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen vaste^g viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
PRO-2-remissio^h viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8

^b Kliininen remissio: CDAI-pisteet < 150

^c p < 0,001

^d Lisäksi 8 potilasta lumeryhmässä ja 17 potilasta 400 mg guselkumabia ihon alle saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^e Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^f Endoskooppinen vaste: SES-CD-pisteiden paraneminen ≥ 50 % lähtötilanteesta.

^g Kliininen vaste: CDAI-pisteiden pieneneminen ≥ 100 pistettä lähtötilanteesta tai CDAI-pisteet < 150.

^h PRO-2-remissio: vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.

Merkittävästi suuremmalla osuudella potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg ihon alle 4 viikon välein, todettiin kliininen remissio viikon 24 aikapisteessä verrattuna lumelääkettä saaneisiin (400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista 60,9 % ja 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein saaneista 58,3 % vs. lumehoitoa saaneista 21,4 %, kummankin vertailun p-arvo < 0,001). Kliininen remissio todettiin viikon 48 aikapisteessä 60 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein, ja 66,1 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Endoskooppinen vaste todettiin viikon 48 aikapisteessä 44,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein,

ja 51,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

GRAVITI-tutkimuksessa IBD-spesifisessä elämänlaadussa havaittiin kliinisesti merkittävää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna arvioitaessa sitä IBDQ-kokonaispisteillä viikon 12 ja viikon 24 aikapisteissä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset guselkumabin käytöstä läiskäpsoriaasin, nivelpsoriaasin, haavaisten paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 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 vuorokauteen mennessä annoksen jälkeen. Guselkumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen noin 49 %.

Läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla 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 läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyissä kahdessa vaiheen III tutkimuksessa keskimäärin ($\pm$ keskihajonta) $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla samankaltainen kuin psoriaasia sairastavilla potilailla. Viikoilla 0 ja 4 sekä sen jälkeen 8 viikon välein ihon alle annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat myös keskimäärin noin 1,2 mikrog/ml. Ihon alle 4 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat keskimäärin noin 3,8 mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla samankaltainen. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa oli 8 viikon aikapisteessä suositellun laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman jälkeen, eli viikoilla 0, 4 ja 8 annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen, 68,27 mikrog/ml, ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla se oli 70,5 mikrog/ml.

Guselkumabin keskimääräiseksi huippupitoisuudeksi seerumissa viikon 8 aikapisteessä arvioitiin haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla 28,8 mikrog/ml ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla 27,7 mikrog/ml, kun potilaat olivat saaneet suositellun induktiohoito-ohjelman 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8. Systeeminen kokonaisaltistus (AUC) oli suositellun induktiohoidon jälkeen samankaltainen annettaessa induktiohoito ihon alle tai laskimoon.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,4 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,7 mikrog/ml.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein

annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,2 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,1 mikrog/ml.

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 puoliintumisaika ($T_{1/2}$) keskiarvo oli terveillä tutkittavilla noin 17 vuorokautta, läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla noin 15–18 vuorokautta kaikissa tutkimuksissa ja haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla noin 17 vuorokautta.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että tulehduskipulääkkeiden, atsatiopriinin, merkaptopuriinin, suun kautta otettavien kortikosteroidien ja csDMARD-lääkkeiden, kuten metotreksaatin, samanaikainen käyttö ei vaikuttanut guselkumabin puhdistumaan.

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. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabipitoisuus seerumissa oli suunnilleen suhteessa annokseen, kun valmiste annettiin laskimoon.

Pediatriset potilaat

Guselkumabin farmakokinetiikkaa pediatriasilla potilailla ei ole varmistettu.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 384 läiskäpsoriaasia sairastavasta potilaasta 70 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja heistä 4 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista 746 nivelpsoriaasia sairastavasta potilaasta yhteensä 38 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja yksikään potilas ei ollut 75-vuotias tai vanhempi. Guselkumabille vaiheen II/III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 859:stä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavasta potilaasta yhteensä 52 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 009 Crohnin tautia sairastavasta potilaasta yhteensä 39 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 5 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita.

Läiskäpsoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavista potilaista tehty populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet CL/F-estimaatissa 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. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella kreatiniinipuhdistumalla tai maksan toiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta guselkumabin puhdistumaan.

Paino

Guselkumabin puhdistuma lisääntyy ja jakautumistilavuus suurenee painon lisääntyessä, mutta kliinisiin tutkimustietoihin perustuvat havainnot osoittavat, ettei annosta tarvitse muuttaa painon perusteella.

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 23-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen altistukseen laskimoon annetun 200 mg:n annoksen jälkeen. 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 vaikuttavaa ainetta 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 (E433)
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä 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, esitäytetty OnePress-kynä tai esitäytetty PushPen-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 bromobutyylikumitulppa, kiinteä neula ja neulansuojus sekä automaattinen neulanpistosuoja.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Tremfya 100 mg OnePress injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta lasisessa esitäytetyssä ruiskussa esitäytetyn kynän sisällä. Esitäytetyssä ruiskussa on bromobutyylikumitulppa, ja 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.

Tremfya 100 mg PushPen injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta lasisessa esitäytetyssä ruiskussa esitäytetyn kynän sisällä. Esitäytetyssä ruiskussa on bromobutyylikumitulppa, ja 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, esitäytetty OnePress-kynä tai esitäytetty PushPen-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 esitäytettyjä kyniä ei saa ravistaa.

Esitäytetty ruisku tai esitäytetyt kynät suositellaan tarkistamaan silmämääräisesti ennen käyttöä.

Liuoksen pitää olla kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista, 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 pakkaus sisältää Käyttöohjeet, joissa on tarkat ohjeet injektion valmisteluun ja esitäytetyn ruiskun tai esitäytettyjen kynien 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 NUMEROT

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/17/1234/001 1 esitäytetty ruisku
EU/1/17/1234/004 2 esitäytettyä ruiskua

Tremfya 100 mg OnePress injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/17/1234/002 1 esitäytetty kynä
EU/1/17/1234/003 2 esitäytettyä kynää

Tremfya 100 mg PushPen injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/17/1234/010 1 esitäytetty kynä
EU/1/17/1234/011 2 esitäytettyä kynää

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. marraskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

Guselkumabi on ihmisen immunoglobuliini-G1-lambdan (IgG1 λ) monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)
Injektioneste, liuos (injektioneste), esitäytetty kynä (PushPen)

Liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Sen tavoite-pH on 5,8 ja likimääräinen osmolaarisuus on 367,5 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Crohnin tauti

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheisiin kuuluvien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Haavainen paksusuolitulehdus

Kumpaa tahansa seuraavista kahdesta induktiohoito-ohjelmasta suositellaan:

- 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedo.*
- tai
- 400 mg injektiona ihon alle (kahtena peräkkäisenä injektiona, joista kumpikin on 200 mg) viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. 100 mg:n annosta koskevat tiedot Tremfya 100 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedosta.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoiton aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Crohnin tauti

Kumpaa tahansa seuraavista kahdesta induktiohoito-ohjelmasta suositellaan:

- 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedo.*
- tai
- 400 mg injektiona ihon alle (kahtena peräkkäisenä injektiona, joista kumpikin on 200 mg) viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. 100 mg:n annosta koskevat tiedot Tremfya 100 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedosta.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoiton aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Väliin jäänyt annos

Jos annos on jäänyt väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Sen jälkeen hoitoa jatketaan tavanomaisen hoitoaikataulun mukaisesti.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Iältään ≥ 65 -vuotiaista potilaista on vähän tietoja, ja iältään ≥ 75 -vuotiaista potilaista on hyvin vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tremfya-valmistetta ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Näiden sairauksien ei yleisesti oleteta vaikuttavan merkittävästi monoklonaalisten vasta-aineiden farmakokinetiikkaan eikä annoksen muuttamista katsota tarpeelliseksi. Lisätietoja guselkumabin eliminaatiosta, ks. kohta 5.2.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Vain ihon alle. Injektiokohtia ovat vatsa, reisi ja olkavarren takaosa. Tremfya-valmistetta ei pidä injisoida ihoalueille, missä on aristusta, mustelma, punoitusta, kovettuma, paksuuntumista tai hilseilyä.

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 liuosmäärä kotelon sisältämissä Käyttöohjeissa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen lääkkeen antoa.

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

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

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

Guselkumabihoitoa 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 hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on parantunut.

Tuberkuloosin tutkiminen ennen hoitoa

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektio ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa 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 hoidon aloittamista.

Yliherkkyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Osa vakavista yliherkkyysreaktioista ilmeni useita päiviä guselkumabihoiton jälkeen, mukaan lukien tapaukset, joihin liittyi urtikariaa ja hengenahdistusta. Jos

ilmaantuu vakava yliherkkyysoire, guselkumabin antaminen on lopetettava heti, ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Kohonnut maksan transaminaasipitoisuus

Nivelpsoriaasiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa suurentuneiden maksaentsyymipitoisuuksien ilmaantuvuus oli guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneilla potilailla suurempi kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein tai lumehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Määrättäessä guselkumabia neljän viikon välein nivelpsoriaasin hoitoon maksaentsyymipitoisuus suositellaan arvioimaan hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen potilaan tavanomaisen hoidon mukaisesti. Jos alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) havaitaan suurentuneen ja epäillään lääkeaineen aiheuttamaa maksavauriota, hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, kunnes diagnoosi on suljettu pois.

Rokotukset

Kaikkien asianmukaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti on harkittava ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Vasteesta eläville tai inaktivoituille rokotteille ei ole tietoja.

Ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotusten antamista 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.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Polysorbaatti 80 -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per esitötetty ruisku / esitötetty kynä, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

Keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyssä vaiheen I tutkimuksessa muutokset systeemissä 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

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkeaineiden, mukaan lukien biologisten lääkkeiden, tai valohoidon kanssa ei ole tutkittu psoriaasia koskevilla tutkimuksilla. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

Haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa immunomodulaattoreiden (esim. atsatiopriini, 6-merkaptopuriini) tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

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

Guselkumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Tremfya-valmisteeseen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö guselkumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:t erittyvät tunnetusti rintamaitoon muutaman päivän ajan synnytyksen jälkeen. Pian sen jälkeen pitoisuudet pienenevät vähäisiksi. Näin ollen imetettävälle lapselle tänä ajanjaksona aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tremfya-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja 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 koneidenkäyttökykyyn

Tremfya-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus oli hengitystieinfektiot (kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys noin 8 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla, 11 % Crohnin tautia sairastavilla potilailla ja 15 % psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla).

Tremfya-hoitoa saaneiden psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili on samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. 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). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusluettelo

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Hengitystieinfektiot

	Melko harvinainen	<i>Herpes simplex</i> -infektiot
	Melko harvinainen	Silsainfektiot
	Melko harvinainen	Gastroenteriitti
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Pienentynyt neutrofiilien määrä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suurentunut transaminaasipitoisuus

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa lumekontrolloitujen jaksojen aikana raportoitiin haittavaikutuksina suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (joita olivat suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, suurentunut transaminaasipitoisuus, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, hypertransaminasemia) guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (100 mg ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 8,6 % ja 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä 8,3 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (4,6 %). Suurentuneita transaminaasiarvoja (kuten edellä) raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksina 12,9 %:lla potilaista hoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 11,7 %:lla potilaista hoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä.

Transaminaasipitoisuuden (ASAT ja ALAT) suureneminen oli laboratoriotutkimusten perusteella useimmiten $\leq 3 \times \text{ULN}$ (ULN = upper limit of normal, viitearvojen yläraja). Transaminaasipitoisuus suureni harvoin tasoille $> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$ ja $> 5 \times \text{ULN}$, ja tällaista havaittiin guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä useammin kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä (taulukko 2). Kaksi vuotta kestäneen vaiheen III kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen loppuun mennessä havaittiin, että esiintyvyys vaikeusasteittain ja hoitoryhmittäin oli samankaltainen.

Taulukko 2. Suurentuneen transaminaasipitoisuuden esiintyvyys lähtötilanteen jälkeen kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa

	24 viikon aikana ^a			1 vuoden aikana ^b	
	Lumelääke N = 370 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c
ALAT					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
$> 5 \times \text{ULN}$	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a lumekontrolloitu jakso

^b mukana ei ole lumehoitoon lähtötilanteessa satunnaistettuja ja myöhemmin guselkumabihoitoon siirtyneitä potilaita

^c niiden potilaiden lukumäärä, joista ajanjakson aikana vähintään yksi lähtötilanteen jälkeen tehty tietyn laboratoriotutkimuksen tulos

Kliinisissä psoriaasitutkimuksissa ensimmäisen vuoden aikana suurentuneen transaminaasipitoisuuden (ALAT ja ASAT) esiintyvyys oli guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä samankaltainen kuin kliinisissä nivelpsoriaasitutkimuksissa guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä. Suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien ilmaantuvuus ei lisääntynyt viiden vuoden aikana kutakin guselkumabihoitovuotta kohden arvioituna. Transaminaasipitoisuuksien suureneminen oli useimmiten $\leq 3 \times \text{ULN}$.

Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon lopettamiseen.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin koko lumekontrolloidun induktiojakson (viikot 0–12) aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (1,7 %:lla potilaista) kuin lumeryhmässä (0,6 %:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden, poikkeavan maksan toiminnan ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 3,4 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa hoitoryhmässä ja 4,1 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa hoitoryhmässä verrattuna 2,4 %:iin lumeryhmässä.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tehtyjen laboratoriotutkimusten perusteella kohonneiden ALAT- tai ASAT-arvojen yleisyys oli pienempi kuin nivelpsoriaasia koskeneissa vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa. Yhdistettyjen vaiheen II ja vaiheen III kliinisten Crohnin tautia koskeneiden tutkimusten lumekontrolloidun jakson (viikko 12) aikana guselkumabihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneita ALAT-arvoja ($< 1 \%$:lla potilaista) ja ASAT-arvoja ($< 1 \%$:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneita ALAT-arvoja ja/tai ASAT-arvoja raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 2,7 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,6 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä verrattuna 1,9 %:iin lumeryhmässä. Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Pienentynyt neutrofiilimäärä

Pienentyneitä neutrofiilimääriä raportoitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa lumekontrolloidun jakson aikana haittavaikutuksena guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (0,9 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (0 %). Pienentyneitä neutrofiilimääriä raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksena 0,9 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Veren neutrofiilimäärän väheneminen oli useimmiten lievää, ohimenevää, infektiioon liittymätöntä, eikä se johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Gastroenteriitti

Gastroenteriittiä esiintyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (1,1 %) kuin lumeryhmässä (0,7 %). Viikkoon 264 mennessä 5,8 % kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista raportoi gastroenteriittiä. Haittavaikutuksena esiintyneet gastroenteriitit eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet viikkoon 264 mennessä guselkumabihoidon keskeyttämiseen. Gastroenteriitin esiintyvyyden havaittiin olleen kliinisten nivelpsoriaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita liittyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen viikkoon 48 mennessä 0,7 %:iin guselkumabi-injektioista ja 0,3 %:iin lumeinjektioista. Viikkoon 264 mennessä 0,4 %:iin guselkumabi-injektioista liittyi injektiokohdan reaktioita. Injektiokohdan reaktiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, yksikään tapauksista ei ollut vakava; yksi tapaus johti guselkumabihoiton keskeyttämiseen.

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa viikkoon 24 mennessä yhden tai useampia injektiokohdan reaktioita raportoineiden potilaiden lukumäärä oli pieni ja guselkumabiryhmissä hieman suurempi kuin lumeryhmässä: guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä 5 (1,3 %) potilasta, guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 4 (1,1 %) potilasta ja lumeryhmässä 1 (0,3 %) potilas. Yksi potilas lopetti guselkumabihoiton kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana injektiokohdan reaktion vuoksi. Yhden tai useamman injektiokohdan reaktion raportoineiden potilaiden osuus 1. vuonna oli 1,6 % guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,4 % guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä. Sellaisten injektioiden lukumäärän, joihin liittyi injektiokohdan reaktioita, havaittiin olleen kliinisten nivelpsoriaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana yleisesti samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Vaiheen III kliinisessä haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 44 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein (haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 200 mg guselkumabia annettiin kahtena 100 mg:n injektiona) saaneiden potilaiden ryhmässä 7,9 % (2,5 %:ssa injektioista). 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ei raportoitu injektiokohdan reaktioita. Valtaosa injektiokohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 4,1 % (0,8 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein, ja 1,4 % potilaista (0,6 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Injektiokohdan reaktiot olivat kaiken kaikkiaan lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen III kliinisessä Crohnin tautia koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 7 % (1,3 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 400 mg ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle neljän viikon välein, ja 4,3 % potilaista (0,7 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Valtaosa injektiokohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Immunogeenisuus

Guselkumabin immunogeenisuutta tutkittiin herkän ja lääketta sietävän immunomäärityksen avulla.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä psoriaasi- ja nivelpsoriaasipotilaiden analyyseissä 5 %:lle (n = 145) guselkumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita enintään 52 viikon hoidon aikana. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 8 %:lla (n = 12) vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,4 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III yhdistetyissä psoriaasipotilaiden analyyseissä todettiin, että hoitoviikkoon 264 mennessä lääkevasta-aineita oli kehittynyt noin 15 %:lle guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 5 %:lla vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,76 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt hoidon tehon heikkenemistä eikä injektiokohdan reaktioiden kehittymistä.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä analyyseissä niistä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista, jotka saivat induktiohoidon laskimoon ja sen jälkeen ylläpitohoitoa ihon alle, noin 12 %:lle (n = 58) guselkumabihoitoa enintään 56 viikon ajan saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 16 %:lla (n = 9) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 2 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III analyyseissä viikkoon 24 saakka, induktiohoidon ihon alle ja sen jälkeen ylläpitohoitoa ihon alle saaneista haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista noin 9 %:lle (n = 24) guselkumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, 13 %:lla (n = 3) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 1 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt heikompaa tehoa eikä injektio kohdan reaktioiden kehittymistä.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä Crohnin tautia sairastavien potilaiden analyyseissä viikkoon 48 saakka guselkumabia laskimoon annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona saaneista potilaista noin 5 %:lle (n = 30) kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 7 %:lla (n = 2) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 0,3 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III analyyseissä viikkoon 48 saakka Crohnin tautia sairastavista potilaista, jotka saivat guselkumabihoitoa ihon alle annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona, noin 9 %:lle (n = 24) kehittyi lääkevasta-aineita. Näistä potilaista 13 %:lla (n = 3) oli vasta-aineita, jotka luokiteltiin neutraloiviksi vasta-aineiksi, mikä vastaa 1 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt hoidon tehon heikkenemistä eikä injektio kohdan reaktioiden kehittymistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa guselkumabia on annettu laskimoon enintään annoksina 1 200 mg sekä ihon alle enintään annoksina 400 mg yhdellä lääkkeen antoon liittyneellä käynnillä, 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 antigeenin sitoutumiskohdan kautta selektiivisesti interleukiini-23-proteiiniin (IL-23). IL-23 on sytokiini, joka osallistuu inflammatorisiin ja immuunivasteisiin. Guselkumabi estää IL-23:n sitoutumisen reseptoriinsa ja estää siten IL-23-riippuvaista solusignaalintia ja tulehdusta edistävien sytokiinien vapautumista.

Läiskäpsoriaasia sairastavan potilaan ihossa IL-23:n pitoisuus on koholla. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla koolonkudoksen IL-23-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 sytokiinikaskadit. Guselkumabin kliiniset

hoitovaikutukset läiskäpsoriaasissa, nivelpsoariaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa perustuvat IL-23:n sytokiiniinireitin salpaukseen.

Psoriaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa Fc-gamma-reseptoria 1 (CD64) ilmentävien myeloidisolujen on osoitettu olevan tulehtuneessa kudoksessa IL-23:n pääasiallinen lähde. Guselkumabin on osoitettu *in vitro* salpaavan IL-23:a ja sitoutuvan CD64:ään. Nämä tulokset viittaavat siihen, että guselkumabi kykenee neutraloimaan IL-23:n tulehduksen lähdesoluissa.

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 epidermoksen ohenemiseen ja T-solutiheyden vähenemiseen. Guselkumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin lisäksi vaiheen II ja vaiheen III läiskäpsoriaasitutkimuksissa seerumin IL-17A-, IL-17F- ja IL-22-pitoisuuksien pienenemistä. Nämä tulokset ovat yhdenmukaisia läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla guselkumabihoidosta havaitun kliinisen hyödyn kanssa.

Vaiheen III nivelpsoariaasitutkimuksissa akuutin vaiheen proteiinien C-reaktiivisen proteiinin, seerumin amyloidi A:n ja IL-6:n sekä Th17-efektorisytokiinin IL-17A, IL-17F ja IL-22 pitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa koholla. Guselkumabi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Guselkumabi lisäksi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta viikkoon 24 mennessä lähtötilanteeseen ja myös lumelääkkeeseen verrattuna.

Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabihoito pienensi tulehdusmerkkiaineiden, mukaan lukien C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja ulosteen kalprotektiinin, pitoisuutta induktiohoitoviikkoon 12 saakka, ja pitoisuudet pysyivät pienentyneinä yhden ylläpitohoitovuoden ajan. IL-17A-, IL-22- ja IFN γ -proteiinin pitoisuus seerumissa oli pienentynyt jo viikolla 4, ja pitoisuudet pienenevät edelleen induktiohoitoviikkoon 12 saakka. Guselkumabi pienensi myös koolonin limakalvobiopsiasta mitattujen IL-17A:n, IL-22:n ja IFN γ :n RNA-pitoisuuksia viikon 12 aikapisteessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Haavainen paksusuolitulehdus

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (QUASAR-tutkimus laskimoon annettavasta induktiohoidosta, QUASAR-tutkimus ylläpitoitohoidosta ja ASTRO-tutkimus ihon alle annettavasta induktiohoidosta) aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus ja joiden vaste kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini), biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), januskinaasin (JAK) estäjään ja/tai sfigosiini-1-fosfaattireseptorin muuntajiin (koskee vain ASTRO-tutkimusta), oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen IIb induktiohoidon annoshakututkimuksessa (QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimus), johon otettiin mukaan samankaltainen haavaista paksusuolitulehdusta sairastava potilasjoukko kuin vaiheen III induktiohoitotutkimukseen.

Sairauden aktiivisuutta arvioitiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä (mMS). Se on kolmen osa-alueen Mayo-pisteytys (0–9), joka koostuu seuraavien osa-alueiden pisteiden summasta (jokaisen osa-alueen pisteet 0–3): ulostustiheys, peräsuoliverenvuoto ja keskitetysti arvioidut endoskopialöydökset. Keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen määritelmä täyttyi jos: modifioidut Mayo-pisteet 5–9, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pisteet ≥ 1 ja endoskopialöydösten osa-alueen pisteet 2 (määritelty merkittäväksi punoitukseksi, verisuonikuvioituksen puuttumiseksi,

kosketusverenvuodoksi ja/tai eroosioiksi) tai endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 3 (määritelty spontaaniksi verenvuodoksi ja haavautumiseksi).

Induktiiohoitotutkimus: QUASAR IS

QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan joko 200 mg guselkumabia tai lumehoitoa infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. Yhteensä 701 potilasta arvioitiin. Modifioitujen Mayo-pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 7, ja 35,5 %:lla potilaista lähtötilanteen modifioitunut Mayo-pisteet olivat 5–6, 64,5 %:lla modifioitunut Mayo-pisteet olivat 7–9 ja 67,9 %:lla potilaista lähtötilanteen endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet olivat 3. Iän mediaani oli 39 vuotta (vaihteluväli 18–79 vuotta); 43,1 % oli naisia, ja 72,5 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,4 % aasialaisiksi ja 1 % mustaihoisiksi.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli sallittua käyttää vakaina annoksina suun kautta otettavia aminosalisylaatteja, metotreksaattia, merkaptopuriinia, atsatiopriinia ja/tai suun kautta otettavia kortikosteroideja. Lähtötilanteessa 72,5 % potilaista sai aminosalisylaatteja, 20,8 % potilaista sai immunomodulaattoreita (metotreksaatti, merkaptopuriini tai atsatiopriini) ja 43,1 % potilaista sai kortikosteroideja. Samanaikaiset biologiset hoidot tai JAK-estäjät eivät olleet sallittuja.

Yhteensä 49,1 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito ja/tai hoito JAK-estäjällä oli epäonnistunut. Näistä potilaista 87,5 %:lla oli aiemmin epäonnistunut TNF-estäjähoito, 54,1 %:lla vedolitsumabihoito ja 18 %:lla JAK-estäjähoito, ja 47,4 %:lla potilaista näistä hoidoista oli epäonnistunut vähintään kaksi. Yhteensä 48,4 % potilaista ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa, ja 2,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä viikon 12 aikapisteessä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 12 aikapisteessä olivat oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen vaste, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja remissio tulehduksellista suolistosairautta koskevan IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyn perusteella (taulukko 3).

Viikon 12 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus guselkumabihoitoa saaneen ryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa.

Taulukko 3. Tehon päätetapahtumat QUASAR IS -induktiiohoitotutkimuksen viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	200 mg guselkumabia laskimoon induktiiohoitona ^a %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)
Kliininen remissio^b			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %; 20 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %; 28 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 14 %)
Oireenmukainen remissio^f			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %; 36 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %; 44 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %; 33 %)
Endoskooppinen paraneminen^g			
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %; 30 %)

Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %; 16 %)
Kliininen vaste^h			
Kokonaispotilasjoukko	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %; 41 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %; 46 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %; 41 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminenⁱ			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %; 30 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 15 %)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^j			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %; 26 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %; 23 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %; 34 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^k			
Kokonaispotilasjoukko	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %; 29 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %; 38 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %; 25 %)

^a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.

^b Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^c $p < 0,001$, Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva (korjattu ositustekijöiden suhteen: biologisen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistumisstatus ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö lähtötilanteesta) korjattu hoitojen ero (95 %-n luottamusväli).

^d Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä ja 11 potilasta guselkumabiryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^e Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^f Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.

^g Endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^h Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen induktiohoidon lähtötilanteesta ≥ 30 % ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.

ⁱ Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltraatiota < 5 %:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.

^j Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.

^k IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .

QUASAR IS -induktiohoitotutkimukseen ja QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimukseen otettiin mukaan myös 48 potilasta, joiden lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopia löydösten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuoto ≥ 1 . Potilailla, joiden lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, guselkumabin teho lumehoitoon verrattuna oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella viikon 12 aikapisteessä mitattuna yhdenmukainen koko keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdukusta sairastavan potilasjoukon kanssa.

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteet

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteiden havaittiin pienentyneen guselkumabihoitoa saaneilla potilailla jo viikolla 2 ja väheneminen jatkui viikkoon 12 saakka.

Ylläpitohoitotutkimus: QUASAR MS

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa arvioitiin 568 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon aikapisteessä sen jälkeen, kun guselkumabia oli annettu laskimoon joko QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa tai QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimuksessa. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa nämä potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle annettavana ylläpitohoitona joko 100 mg guselkumabia 8 viikon välein, 200 mg guselkumabia 4 viikon välein tai lumehoitoa 44 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin viikon 44 aikapisteeseen modifioiduilla Mayo-pisteillä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 44 aikapisteessä olivat mm. oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen remissio ilman kortikosteroideja, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja IBDQ-kyselyyn perustuva remissio (taulukko 4).

Viikon 44 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus kummankin guselkumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista kuin lumehoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa.

Taulukko 4. Tehon päätetapahtumat QUASAR MS -ylläpitotutkimuksen viikon 44 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a %	200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)	
				100 mg guselkumabia	200 mg guselkumabia
Kliininen remissio ^c					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Oireenmukainen remissio ^h					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja ⁱ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskooppinen paraneminen ^j					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito enäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)

Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen^k					
Kokonaispotilasjoukko ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)
Kliininen vaste^l					
Kokonaispotilasjoukko ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %; 43 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Kliinisen remission säilyminen viikon 44 aikapisteessä potilailla, joilla todettiin kliininen remissio 12 viukkoa induktiohoidon jälkeen					
Kokonaispotilasjoukko ^d	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %; 43 %) ^m	38 % (23 %; 54 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskooppinen normalisoituminenⁿ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %; 27 %) ^e	17 % (9 %; 25 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Uupumuksessa todettu vaste^o					
Kokonaispotilasjoukko ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %; 29 %) ^e	13 % (3 %; 22 %) ^m
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^p					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

- ^a 100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.
- ^b 200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.
- ^c Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ^d Potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiotutkimuksessa tai QUASAR-induktioidon annoshakututkimuksessa.
- ^e $p < 0,001$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).
- ^f Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä, 6 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 6 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.
- ^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämiseen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- ^h Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.
- ⁱ Ei vaatinut kortikosteroidihoitoa vähintään 8 viikkoon ennen viikkoa 44 ja täytti myös kliinisen remission kriteerit viikon 44 aikapisteessä.
- ^j Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ^k Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltraatiota < 5 %:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.
- ^l Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen induktiohoidon lähtötilanteesta ≥ 30 % ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.
- ^m $p < 0,01$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).
- ⁿ Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0.
- ^o Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen induktiohoidon lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.
- ^p IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .
- ^q Tutkittavat, joilla todettiin kliininen remissio 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiotutkimuksessa tai QUASAR-induktioidon annoshakututkimuksessa.
- ^r Lisäksi 3 potilasta lumeryhmässä, 3 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 3 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.

QUASAR IS -induktioidotutkimuksessa ja QUASAR MS -ylläpitoitotutkimuksessa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti riippumatta iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, painosta ja aiemmasta hoidosta biologisella valmisteella tai JAK-estäjällä.

QUASAR MS -ylläpitoitotutkimuksessa potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg ihon alle 8 viikon välein annostukseen. Näiden kahden guselkumabiannosryhmän välillä havaittiin viikon 44 aikapisteessä seuraavien päätetapahtumien osalta kliinisesti merkittäviä > 15 %:n numeerisia eroja potilailla, joiden CRP-pitoisuus oli > 3 mg/l induktiohoidon päättymisen jälkeen: kliininen remissio (48 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliinisen remission säilyminen (88 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 50 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliininen remissio ilman kortikosteroideja (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), endoskooppinen paraneminen (52 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 35 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä) ja histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 29 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä).

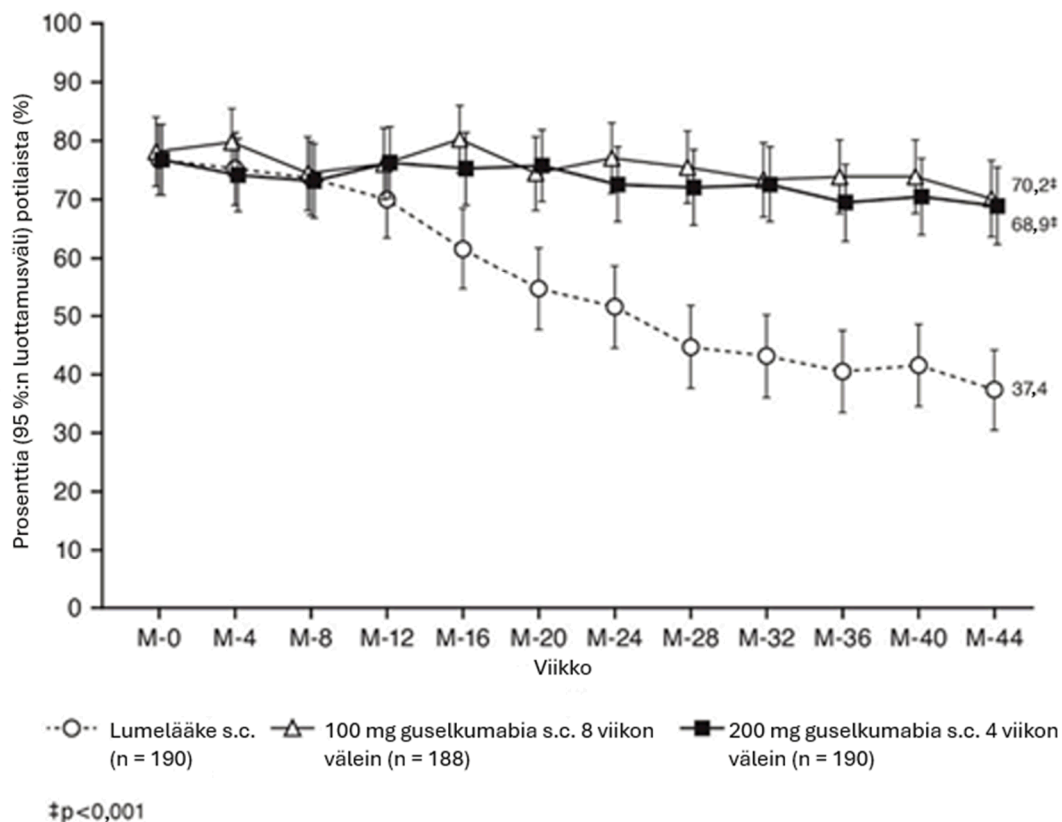
QUASAR MS -ylläpitoitotutkimukseen otettiin mukaan 31 potilasta, joilla induktiohoidon lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuotoa koskevat pisteet ≥ 1 ja joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon QUASAR IS -induktioidotutkimuksessa tai QUASAR-induktioidon annoshakututkimuksessa. Näillä potilailla guselkumabin teho lumelääkkeeseen verrattuna viikon 44 aikapisteessä oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella mitattuna yhdenmukainen kokonaispotilasjoukon kanssa.

Oireenmukainen remissio ajan kuluessa

QUASAR MS -ylläpitoitotutkimuksessa oireenmukainen remissio, joksi määriteltiin ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä pisteiden suurenemista induktiohoidon lähtötilanteesta, ja peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0, säilyi kummassakin

guselkumabihoitoryhmässä viikkoon 44 saakka, kun taas lumelääkeryhmässä näissä havaittiin huononemista (kuva 1):

Kuva 1. Oireenmukaisessa remissiossa olevien potilaiden osuus QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkoon 44 mennessä



Pidennettyyn guselkumabihoitoon viikolla 24 vasteen saaneet

Guselkumabihoitoa saaneet potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, saivat 200 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 12, 16 ja 20. QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa 120 guselkumabihoitoa saaneesta potilaasta, joilla ei ollut kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, 66:lla (55 %) todettiin kliininen vaste viikolla 24. Potilaat, joilla oli vaste guselkumabihoitoon viikolla 24, otettiin mukaan QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimukseen, jossa he saivat 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Näistä QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen 123 potilaasta 83:lla (67 %) kliininen vaste oli säilynyt ja 37:llä (30 %) todettiin kliininen remissio viikon 44 aikapisteessä.

Tehon saavuttaminen uudelleen guselkumabihoitovasteen hävittyä

Yhdeksäntoista potilasta, jotka saivat 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein ja joilla vaste hävisi ensimmäisen kerran (10 %) QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkojen 8 ja 32 välillä, sai sokkoutetun guselkumabiannoksen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Yhdellätoista näistä potilaista (58 %) todettiin oireenmukainen vaste, ja 5 potilaalla (26 %) todettiin oireenmukainen remissio 12 viikon jälkeen.

Histologinen ja endoskooppinen arviointi

Histologiseksi remissioksi määriteltiin Geboesin histologiset pisteet ≤ 2 B.0 (Geboes-pisteytyksen mukaan limakalvoilla [sekä limakalvon tukikerroksessa että epiteelissä] ei neutrofiilejä, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta). QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 12 aikapisteessä 40 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 19 %:lla lumeryhmän potilaista. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 44 aikapisteessä 59 %:lla

100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista potilaista ja 61 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista potilaista sekä 27 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopialöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0. QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa endoskooppinen normalisoituminen todettiin viikon 12 aikapisteessä 15 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 5 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon yhdistetyt histologis-endoskooppiset päätetapahtumat

Oireenmukaisen remission, endoskooppisen normalisoitumisen, histologisen remission ja ulosteen kalprotektiinipitoisuuden ≤ 250 mg/kg yhdistelmä todettiin viikon 44 aikapisteessä suuremmalla osalla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista kuin lumelääkettä saaneista potilaista (22 %:lla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista, 28 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista vs. 9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa guselkumabia saaneilla potilailla todettiin viikon 12 aikapisteessä tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) suhteen spesifisessä elämänlaadussa suurempaa ja kliinisesti merkittävää paranemista lähtötilanteesta kuin lumelääkettä saaneilla. Tulehduksellisen suolistosairauden suhteen spesifistä elämänlaatua arvioitiin IBDQ-kokonaispisteiden ja kaikkien IBDQ-osa-alueiden (suolisto-oireet, mukaan lukien vatsakipu ja ulostamispakko, systeemiset toiminnot, emotionaaliset toiminnot ja sosiaaliset toiminnot) perusteella. Tämä paraneminen säilyi guselkumabihoitoa QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka.

Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvä sairaalahoito

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksen viikkoon 12 mennessä pienempi osuus guselkumabiryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli joutunut sairaalahoitoon haavaiseen paksusuolitulehduksen vuoksi (guselkumabiryhmässä 1,9 %, 8/421 vs. lumeryhmässä 5,4 %, 15/280).

ASTRO

ASTRO-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen ylläpitohoitona 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen ylläpitohoitona 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein tai lumehoitoa.

Yhteensä 418 potilasta arvioitiin. Potilaiden iän mediaani oli 40 vuotta (vaihteluväli 18–80 vuotta); 38,8 % oli naisia ja 64,6 % identifioitui valkoihoisiksi, 28,9 % aasialaisiksi ja 3,1 % mustaihoisiksi.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli sallittua käyttää vakaina annoksina suun kautta otettavia aminosalisylaatteja, immunomodulaattoreita (atsatiopriini, 6-merkaptopuriini, metotreksaatti) ja/tai suun kautta otettavia kortikosteroideja (enintään 20 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa).

Lähtötilanteessa 77,3 % potilaista sai aminosalisylaatteja, 20,1 % potilaista sai immunomodulaattoreita ja 32,8 % potilaista sai kortikosteroideja. Samanaikaiset biologiset hoidot, JAK-estäjät tai sfingosini-1-fosfaatti (S1P) -reseptorin muuntajat eivät olleet sallittuja. Yhteensä 40,2 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito, hoito JAK-estäjällä ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla oli epäonnistunut. 58,1 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa, JAK-estäjää tai S1P-reseptorin muuntajaa, ja 1,7 % oli aiemmin saanut jotakin biologista hoitoa, JAK-estäjää tai S1P-reseptorin muuntajaa eikä hoito ollut epäonnistunut.

ASTRO-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikon 12 aikapisteessä modifioidulla Mayo-pisteytyksellä määriteltynä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 12 aikapisteessä olivat oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen vaste ja histologisesti endoskooppinen limakalvon paraneminen (ks. taulukko 5). Toissijaisia päätetapahtumia viikon 24 aikapisteessä olivat kliininen remissio ja endoskooppinen paraneminen (ks. taulukko 6).

Taulukko 5. Tehon päätetapahtumat ASTRO-tutkimuksen viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ^a %	Hoidon ero lumehoitoon verrattuna (95 %:n luottamusväli) ^b
Kliininen remissio^c			
Kokonaispotilasjoukko	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %; 28 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %; 37 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %; 20 %)
Oireenmukainen remissio^d			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %; 39 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %; 46 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %; 39 %)
Endoskooppinen paraneminen^h			
Kokonaispotilasjoukko	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %; 32 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %; 40 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %; 26 %)
Kliininen vasteⁱ			
Kokonaispotilasjoukko	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %; 43 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %; 45 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen^j			
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %; 27 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %; 35 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %; 20 %)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.

^b Korjattu hoitojen ero ja luottamusvälit perustuvat yleiseen eroon riskissä ja on saatu käyttämällä Mantel–Haenszelin ositepainoja ja Saton varianssiestimaattoria. Osituksen muuttujina käytettiin aiemman biologisen hoidon, JAK-estäjähoidon ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla annetun hoidon epäonnistumisstatusta (kyllä tai ei) sekä Mayon endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta (keskivaikea [2] tai vaikea [3]).

^c Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^d Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.

^e p < 0,001

- ^f Lisäksi 4 potilasta lumeryhmässä ja 3 potilasta guselkumabiryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle, JAK-estäjälle tai S1P-reseptorin muuntajalle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- ^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), JAK-estäjään ja/tai S1P-reseptorin muuntajaan, vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- ^h Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ⁱ Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen lähtötilanteesta $\geq 30\%$ ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.
- ^j Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa ja Geboes-pisteytys ≤ 3.1 (mikä osoittaa neutrofiilien infiltraatiota $< 5\%$:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulatiokudosta).

Taulukko 6. Tehon päätetapahtumat ASTRO-tutkimuksen viikon 24 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	400 mg guselkumabia ihon alle induktio- hoitona→ 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a %	400 mg guselkumabia ihon alle induktio- hoitona→ 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b %	Hoidon ero lumehoittoon verrattuna (95 %:n luottamusväli) ^c	
				100 mg guselkumabia	200 mg guselkumabia
Kliininen remissio ^d					
Kokonaispotilasjoukko	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %; 35 %) ^c	27 % (18 %; 36 %) ^c
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %; 50 %)	31 % (18 %; 44 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %; 21 %)	21 % (9 %; 34 %)
Endoskooppinen paraneminen ^h					
Kokonaispotilasjoukko	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %; 38 %) ^c	33 % (23 %; 42 %) ^c
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %; 51 %)	34 % (21 %; 48 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %; 25 %)	30 % (17 %; 44 %)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8, minkä jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle ylläpitohoitona 8 viikon välein.

^b 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8, minkä jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle ylläpitohoitona 4 viikon välein

^c Korjattu hoitojen ero ja luottamusvälit perustuvat yleiseen eroon riskissä ja on saatu käyttämällä Mantel–Haenszelin ositepainoja ja Saton varianssiestimaattoria. Osituksen muuttujina käytettiin aiemman biologisen hoidon, JAK-estäjähoidon ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla annetun hoidon epäonnistumisstatusta (kyllä tai ei) sekä Mayon endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta (keskivaikea [2] tai vaikea [3]).

^d Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^e $p < 0,001$

^f Lisäksi 4 potilasta lumeryhmässä, 1 potilas 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 2 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle, JAK-estäjälle tai S1P-reseptorin muuntajalle eikä hoito ollut epäonnistunut.

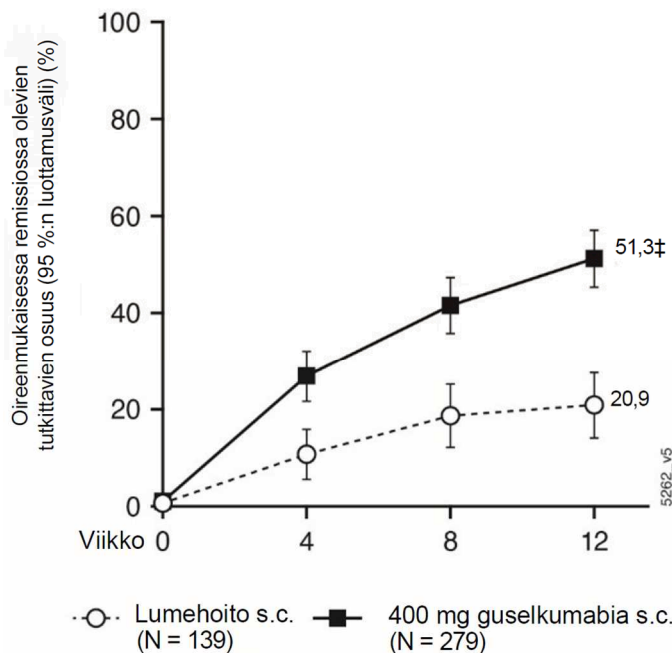
^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), JAK-estäjään ja/tai S1P-reseptorin muuntajaan, vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^h Endoskopiaalödyksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa

Oireenmukainen remissio ajan kuluessa

ASTRO-tutkimuksessa oireenmukaiseksi remissioksi määriteltiin ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä pisteiden suurenemista lähtötilanteesta ja peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 viikon 12 aikapisteeseen saakka. Oireenmukainen remissio todettiin suuremmalla osalla guselkumabihoitoryhmien potilaista kuin lumeryhmän potilaista (kuva 2):

Kuva 2. Oireenmukaisessa remissiossa olevien potilaiden osuus ASTRO-tutkimuksen viikkoon 12 mennessä



†p<0,001

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteet

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteiden havaittiin pienentyneen guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoon verrattuna jo viikolla 2.

Histologinen ja endoskooppinen arviointi

Histologinen remissio todettiin viikon 12 aikapisteessä 44 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle, verrattuna 20 %:iin lumehoittoa saaneista potilaista.

Endoskooppinen normalisoituminen todettiin viikon 24 aikapisteessä 21 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia injektiona ihon alle viikolla 16 ja sitten 8 viikon välein, ja 26 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia injektiona ihon alle viikolla 12 ja sitten 4 viikon välein, verrattuna 4 %:iin lumehoittoa saaneista potilaista.

Vatsakipu ja ulostamispakko

Suuremmalla osalla 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona saaneista potilaista kuin lumehoittoa saaneista potilaista ei ollut viikon 12 aikapisteessä vatsakipua (56 % vs. 31 %) eikä ulostamispakkoa (49 % vs. 24 %).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Sairausspesifistä terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellista suolistosairautta (IBD) koskevalla spesifisellä elämänlaatuarvioinnilla (IBDQ). IBDQ-pisteillä arvioituna remissio todettiin

viikon 12 aikapisteessä suuremmalla osalla potilaista yhdistetyissä guselkumabiryhmissä (61%), jotka saivat 400 mg:n annoksia ihon alle, kuin lumeryhmässä (34 %).

Crohnin tauti

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti ja joiden vaste suun kautta otettaviin kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini, metotreksaatti) ja/tai biologiseen hoitoon (TNF-estäjät tai vedolitsumabi) oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Kyseiset tutkimukset olivat kaksi 48 viikon pituista satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumevalmisteella ja vaikuttavalla aineella (ustekinumabi) kontrolloitua rinnakkaisryhmillä tehtyä monikeskustutkimusta, joiden tutkimusasetelmat olivat identtiset (GALAXI 2 ja GALAXI 3), sekä yksi 24 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus (GRAVITI). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa oli treat-through-tutkimusasetelma, mikä tarkoitti, että guselkumabihoitoon (tai GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa ustekinumabihoitoon) satunnaistetut potilaat jatkoivat samaa heille osoitettua hoitoa koko tutkimuksen ajan.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

Vaiheen III GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI (Crohn's Disease Activity Index) -pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD) -pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti). Muita kriteereitä GALAXI 2/3 -tutkimuksissa olivat keskimääräistä päivittäistä ulostustiheyttä koskevat pisteet > 3 tai keskimääräiset päivittäistä vatsakipua koskevat pisteet > 1 .

GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:2:1 saamaan 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein ylläpitohoitona tai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai noin 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0 ja sen jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Tutkittavat, jotka eivät saaneet vastetta lumelääkkeeseen, saivat viikosta 12 alkaen ustekinumabia.

GALAXI 2- (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) -tutkimuksissa arvioitiin yhteensä 1 021 potilasta. Iän mediaani oli 34 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 57,6 % oli miehiä, ja 74,3 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,3 % aasialaisiksi ja 1,5 % mustaihoisiksi.

GALAXI 2 -tutkimuksessa 52,8 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,6 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut, 7,5 % ei ollut sietänyt aiempaa vedolitsumabihoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,9 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 5,3 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 37,4 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 29,9 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

GALAXI 3 -tutkimuksessa 51,9 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,3 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut, 9,6 % ei ollut sietänyt aiempaa vedolitsumabihoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,5 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 6,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 36,1 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 30,2 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tulosten vertailu lumelääkkeeseen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa esitetään taulukoissa 7 (viikko 12) ja 8 (viikko 48). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien viikon 48 tulosten vertailu ustekinumabiin esitetään taulukoissa 9 ja 10.

Taulukko 7. Guselkumabihoidolla rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona ^a %	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona ^a %
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat				
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat				
PRO-2-remissio^f viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^g viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	29 % (N = 76)	45 % ⁱ (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^h viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

- a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8 – Tässä sarakkeessa kaksi guselkumabihoitoryhmää on yhdistetty, sillä potilaat saivat samansuuruisina annoksina laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman ennen viikon 12 aikapistettä.
- b Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150.
- c Lisäksi 9 potilasta lumeryhmässä ja 38 potilasta 200 mg guselkumabia laskimoon saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- d Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- f PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.
- g Uupumuksen suhteen todetuksi vasteeksi on määritelty ≥ 7 pisteen paraneminen PROMIS Fatigue Short Form 7a -kyselyssä.
- h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- i $p < 0,001$
- j $p < 0,05$

Taulukko 8. Guselkumabihoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Lumelääke	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b	Lumelääke (N = 72)	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^c viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonais-potilas-joukko	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonais-potilas-joukko	7 % (N = 76)	38 % ^e (N = 143)	38 % ^e (N = 146)	6 % (N = 72)	33 % ^e (N = 143)	36 % ^e (N = 150)

- a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- c Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja määriteltiin CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.
- d Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- e $p < 0,001$
- f Riittämättömän vasteen kriteerit viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden tutkittavien suhteen katsottiin, ettei heillä ollut vastetta viikon 48 aikapisteessä hoitohaarasta riippumatta.

Taulukko 9. Guselkumabihoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

GALAXI 2				GALAXI 3		
	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktio- hoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktio- hoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonais- potilas- joukko	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^f viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Kliininen remissio^g viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^h viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonais- potilas- joukko	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Pysyvä kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
PRO-2-remissio^j viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.
- ^e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^f Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^g Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .
- ^h Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja on määritelty CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.
- ⁱ Pysyväksi kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 , jotka todetaan ≥ 80 %:lla kaikista käynneistä viikon 12 ja viikon 48 välillä (vähintään kahdeksalla käynnillä kymmenestä), jonka täytyy sisältää viikko 48.
- ^j PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Vasteet arvioitiin viikon 48 aikapisteessä riippumatta kliinisestä vasteesta viikon 12 aikapisteessä.

Taulukko 10. Guselkumabihoidolla tehon päätetapahtumat yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)
Endoskooppinen vaste^g viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskooppinen remissio^h viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)

Kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.

^e Lisäksi 14 potilasta ustekinumabiryhmässä, 21 potilasta 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 17 potilasta 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^f Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^g Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .

^h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .

ⁱ Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .

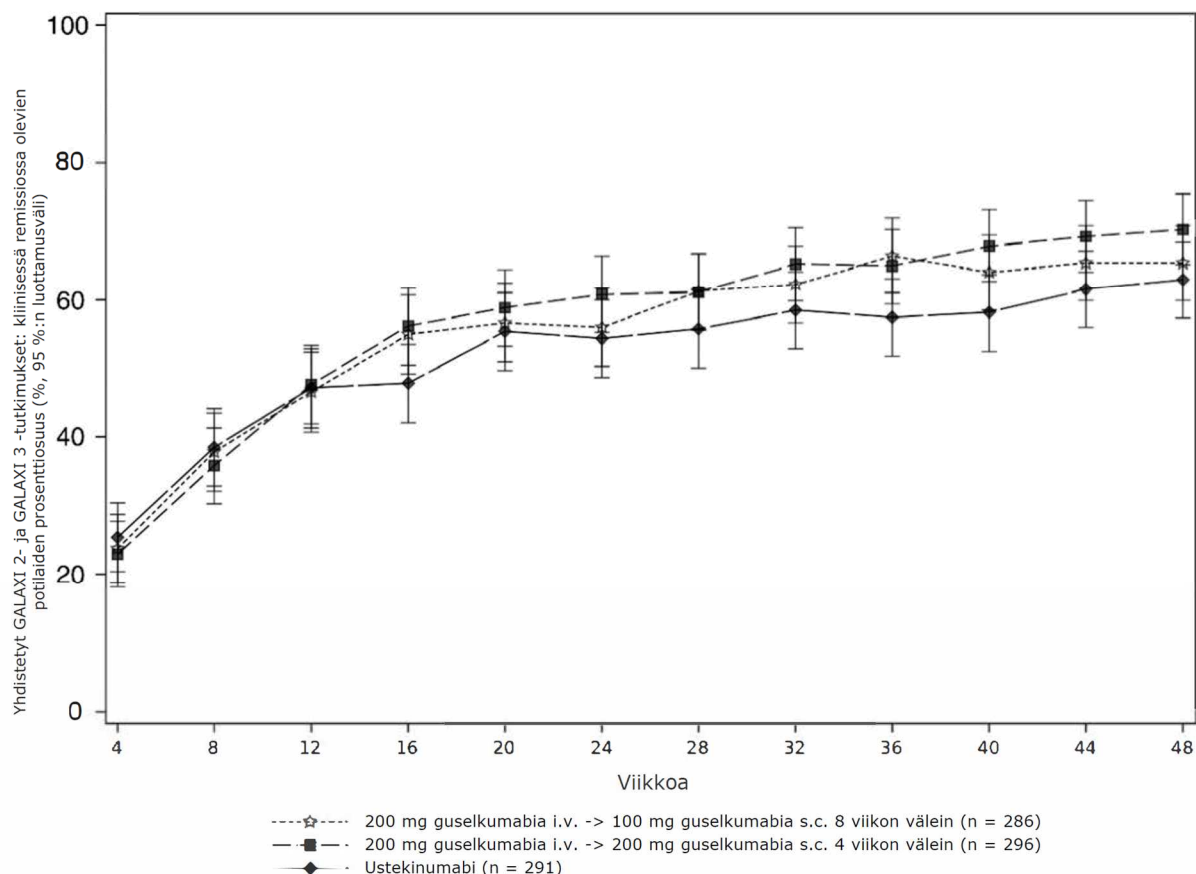
GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta ja painosta riippumatta.

Yhdistettyjen vaiheen III GALAXI-tutkimusten potilaiden osajoukkoanalyysissä potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg:n annoksina ihon alle 8 viikon välein annettuun ylläpitohoitoon. Potilailla, joiden CRP-arvo oli induktiohoidon päättymisen jälkeen > 5 mg/l, havaittiin kahden guselkumabiannosryhmän välillä kliinisesti merkittävä ero kliinistä remissiota viikon 48 aikapisteessä koskevista päätetapahtumissa (100 mg ihon alle 8 viikon välein 54,1 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 71,0 %), endoskooppisessa vasteessa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 36,5 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 50,5 %) ja PRO-2-remissiossa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 51,8 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 61,7 %).

Kliininen remissio ajan kuluessa

CDAI-pisteet kirjattiin potilaiden jokaisella käynnillä. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus viikkoon 48 mennessä esitetään kuvassa 3.

Kuva 3. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikkoon 48 mennessä



Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Guselkumabihoitoryhmissä havaittiin viikon 12 aikapisteessä elämänlaadun paranemista lähtötilanteesta enemmän kuin lumehoidon yhteydessä, mikä todettiin tulehduksellista suolistosairautta (IBD) koskevan spesifisen elämänlaatuarvioinnin IBDQ-kokonaispisteillä arvioituna. Tämä paraneminen säilyi kummassakin tutkimuksessa viikkoon 48 saakka.

GRAVITI

Vaiheen III GRAVITI-tutkimuksessa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI-pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja Crohnin tautia koskevat (SES-CD) pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti) sekä keskimääräinen päivittäinen ulostamistiheys ≥ 4 tai keskimääräiset päivittäiset vatsakipua koskevat pisteet ≥ 2 .

GRAVITI-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia 8 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia 4 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Kaikki lumeryhmän potilaat, jotka täyttivät varalääkityksen kriteerit, saivat induktioannostuksena 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 16, 20 ja 24 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein.

Yhteensä 347 potilasta arvioitiin. Potilaiden iän mediaani oli 36 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 58,5 % oli miehiä, ja 66 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,9 % aasialaisiksi ja 2,6 % mustaihoisiksi.

GRAVITI-tutkimuksessa 46,4 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut, 46,4 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 7,2 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 29,7 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 28,5 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien viikon 12 aikapisteen tulosten vertailu lumelääkkeeseen esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11. Guselkumabihoidolla rinnakkaiset ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GRAVITI-tutkimuksen viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	Lumelääke	400 mg guselkumabia injektiona ihon alle ^a
Rinnakkaiset ensisijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskooppinen vaste^f viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen vaste^g viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
PRO-2-remissio^h viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8

^b Kliininen remissio: CDAI-pisteet < 150

^c p < 0,001

^d Lisäksi 8 potilasta lumeryhmässä ja 17 potilasta 400 mg guselkumabia ihon alle saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^e Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^f Endoskooppinen vaste: SES-CD-pisteiden paraneminen ≥ 50 % lähtötilanteesta.

^g Kliininen vaste: CDAI-pisteiden pieneneminen ≥ 100 pistettä lähtötilanteesta tai CDAI-pisteet < 150.

^h PRO-2-remissio: vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.

Merkittävästi suuremmalla osuudella potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg ihon alle 4 viikon välein, todettiin kliininen remissio viikon 24 aikapisteessä verrattuna lumelääkettä saaneisiin (400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista 60,9 % ja 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein saaneista 58,3 % vs. lumehoitoa saaneista 21,4 %, kummankin vertailun p-arvo < 0,001). Kliininen remissio todettiin viikon 48 aikapisteessä 60 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein, ja 66,1 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Endoskooppinen vaste todettiin viikon 48 aikapisteessä 44,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein,

ja 51,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

GRAVITI-tutkimuksessa IBD-spesifisessä elämänlaadussa havaittiin kliinisesti merkittävää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna arvioitaessa sitä IBDQ-kokonaispisteillä viikon 12 ja viikon 24 aikapisteissä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset guselkumabin käytöstä haavaisten paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 vuorokauteen mennessä annoksen jälkeen. Guselkumabin absoluuttisen biologisen hyötöosuuden arvioitiin olevan terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen noin 49 %.

Läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla 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 läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyissä kahdessa vaiheen III tutkimuksessa keskimäärin ($\pm$ keskihajonta) $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla samankaltainen kuin psoriaasia sairastavilla potilailla. Viikoilla 0 ja 4 sekä sen jälkeen 8 viikon välein ihon alle annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat myös keskimäärin noin 1,2 mikrog/ml. Ihon alle 4 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat keskimäärin noin 3,8 mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli haavaista paksusuolitulehduksista ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla samankaltainen. Haavaista paksusuolitulehduksista sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa oli 8 viikon aikapisteessä suositellun laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman jälkeen, eli viikoilla 0, 4 ja 8 annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen, 68,27 mikrog/ml, ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla se oli 70,5 mikrog/ml.

Guselkumabin keskimääräiseksi huippupitoisuudeksi seerumissa viikon 8 aikapisteessä arvioitiin haavaista paksusuolitulehduksista sairastavilla potilailla 28,8 mikrog/ml ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla 27,7 mikrog/ml, kun potilaat olivat saaneet suositellun induktiohoito-ohjelman 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8. Systeeminen kokonaisaltistus (AUC) oli suositellun induktiohoidon jälkeen samankaltainen annettaessa induktiohoito ihon alle tai laskimoon.

Haavaista paksusuolitulehduksista sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,4 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,7 mikrog/ml.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein

annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,2 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,1 mikrog/ml.

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 puoliintumisaika ($T_{1/2}$) keskiarvo oli terveillä tutkittavilla noin 17 vuorokautta, läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla noin 15–18 vuorokautta kaikissa tutkimuksissa ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla tai Crohnin tautia potilailla noin 17 vuorokautta.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että tulehduskipulääkkeiden, atsatiopriinin, merkaptopuriinin, suun kautta otettavien kortikosteroidien ja csDMARD-lääkkeiden, kuten metotreksaatin, samanaikainen käyttö ei vaikuttanut guselkumabin puhdistumaan.

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. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabipitoisuus seerumissa oli suunnilleen suhteessa annokseen, kun valmiste annettiin laskimoon.

Pediatriset potilaat

Guselkumabin farmakokinetiikkaa pediatriasilla potilailla ei ole varmistettu.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 384 läiskäpsoriaasia sairastavasta potilaasta 70 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja heistä 4 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista 746 nivelpsoriaasia sairastavasta potilaasta yhteensä 38 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja yksikään potilas ei ollut 75-vuotias tai vanhempi. Guselkumabille vaiheen II/III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 859:stä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavasta potilaasta yhteensä 52 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 009 Crohnin tautia sairastavasta potilaasta yhteensä 39 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 5 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita.

Läiskäpsoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavista potilaista tehty populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet CL/F-estimaatissa 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. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella kreatiniinipuhdistumalla tai maksan toiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta guselkumabin puhdistumaan.

Paino

Guselkumabin puhdistuma lisääntyy ja jakautumistilavuus suurenee painon lisääntyessä, mutta klinisiin tutkimustietoihin perustuvat havainnot osoittavat, ettei annosta tarvitse muuttaa painon perusteella.

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 23-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen altistukseen laskimoon annetun 200 mg:n annoksen jälkeen. 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 vaikuttavaa ainetta 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 (E433)
Sakkarosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä 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 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2 ml liuosta lasisessa esitäytetyssä ruiskussa esitäytetyn kynän sisällä. Esitäytetyssä ruiskussa on bromobutylikumitulppa, ja 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 vaaleankeltaista, 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 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 NUMEROT

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/17/1234/006 1 esitäytetty ruisku

EU/1/17/1234/007 2 esitäytettyä ruiskua

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/17/1234/008 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1234/009 2 esitäytettyä kynää

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. marraskuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg guselkumabia 20 ml:ssa liuosta (10 mg/ml). Laimennettuna yksi ml sisältää 0,8 mg guselkumabia.

Guselkumabi on ihmisen immunoglobuliini-G1-lambdan (IgG1λ) monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Sen tavoite-pH on 5,8 ja likimääräinen osmolaarisuus on 302,7 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Crohnin tauti

Tremfya on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheisiin kuuluvien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

200 mg guselkumabia sisältävää infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saa käyttää vain induktioannokseen.

Annostus

Haavainen paksusuolitulehdus

Kumpaa tahansa seuraavista kahdesta induktiohoito-ohjelmasta suositellaan:

- 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.
- tai
- 400 mg injektiona ihon alle (kahtena peräkkäisenä injektionä, joista kumpikin on 200 mg) viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, valmisteyhteenveto.*

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. Tremfya 100 mg injektionesteen, liuoksen, ja Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen valmisteyhteenvedot.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoiton aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Crohnin tauti

Kumpaa tahansa seuraavista kahdesta induktiohoito-ohjelmasta suositellaan:

- 200 mg infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.
- tai
- 400 mg injektiona ihon alle (kahtena peräkkäisenä injektiona, joista kumpikin on 200 mg) viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. *Ks. Tremfya 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenveto.*

Induktiohoito-ohjelman päättymisen jälkeen suositeltu ylläpitoannos viikosta 16 alkaen on 100 mg injektiona ihon alle kahdeksan viikon välein. Jos potilaalla ei todeta kliinisen arvion perusteella riittävää hoidollista hyötyä induktiohoidosta, voidaan vaihtoehtoisesti harkita ylläpitoannosta 200 mg injektiona ihon alle viikosta 12 alkaen ja sen jälkeen neljän viikon välein (ks. kohta 5.1). *Ks. Tremfya 100 mg injektionesteen, liuoksen, ja 200 mg injektionesteen, liuoksen, valmisteyhteenvedot.*

Immunomodulaattoreiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa guselkumabihoiton aikana. Jos potilas on saanut vasteen guselkumabihoitoon, kortikosteroidien käyttöä voidaan vähentää tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos potilaalla ei ole havaittu hoidollista hyötyä 24 viikon jälkeen, hoidon lopettamista pitää harkita.

Väliin jäänyt annos

Jos annos on jäänyt väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Sen jälkeen hoitoa jatketaan tavanomaisen hoitoaikataulun mukaisesti.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Iältään ≥ 65 -vuotiaista potilaista on vähän tietoja, ja iältään ≥ 75 -vuotiaista potilaista on hyvin vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tremfya-valmistetta ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Näiden sairauksien ei yleisesti oleteta vaikuttavan merkittävästi monoklonaalisten vasta-aineiden farmakokinetiikkaan eikä annoksen muuttamista katsota tarpeelliseksi. Lisätietoja guselkumabin eliminaatiosta, ks. kohta 5.2.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Se pitää antaa vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona. Yksi injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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 on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

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

Guselkumabihoitoa 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 hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on parantunut.

Tuberkuloosin tutkiminen ennen hoitoa

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektio ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa 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 hoidon aloittamista.

Yliherkkyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Osa vakavista yliherkkyysreaktioista ilmeni useita päiviä guselkumabihoiton jälkeen, mukaan lukien tapaukset, joihin liittyi urtikariaa ja hengenahdistusta. Jos ilmaantuu vakava yliherkkyysreaktio, guselkumabin antaminen on lopetettava heti, ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Kohonnut maksan transaminaasipitoisuus

Nivelpsoriaasia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa suurentuneiden maksaentsyymipitoisuuksien ilmaantuvuus oli guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneilla potilailla suurempi kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein tai lumehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Määrättäessä guselkumabia neljän viikon välein nivelpsoriaasin hoitoon maksaentsyymipitoisuus suositellaan arvioimaan hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen potilaan tavanomaisen hoidon mukaisesti. Jos alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) havaitaan suurentuneen ja epäillään lääkeaineen aiheuttamaa maksavauriota, hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, kunnes diagnoosi on suljettu pois.

Rokotukset

Kaikkien asianmukaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti on harkittava ennen hoidon aloittamista. Guselkumabihoitoa 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 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 rokotteiden valmisteyhteenvedosta lisätiedot ja ohjeet immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä rokotuksen jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Polysorbaatti 80 -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per injektiopullo, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

Keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyssä vaiheen I 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

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkeaineiden, mukaan lukien biologisten lääkkeiden, tai valohoidon kanssa ei ole tutkittu psoriaasia koskevissa tutkimuksissa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

Haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa immunomodulaattoreiden (esim. atsatiopriini, 6-merkaptopuriini) tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan guselkumabin turvallisuuteen tai tehoon.

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

Guselkumabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai

syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Tremfya-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö guselkumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:t erittyvät tunnetusti rintamaitoon muutaman päivän ajan synnytyksen jälkeen. Pian sen jälkeen pitoisuudet pienenevät vähäisiksi. Näin ollen imetettävälle lapselle tänä ajanjaksona aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tremfya-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Ks. kohdasta 5.3 tietoja guselkumabin erittymisestä eläinten (cynomolgus-apinoiden) 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 koneidenkäyttökykyyn

Tremfya-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus oli hengitystieinfektiot (kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys noin 8 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla, 11 % Crohnin tautia sairastavilla potilailla ja 15 % psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla).

Tremfya-hoitoa saaneiden psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili on samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. 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). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusluettelo

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Hengitystieinfektiot
	Melko harvinainen	<i>Herpes simplex</i> -infektiot
	Melko harvinainen	Silsainfektiot
	Melko harvinainen	Gastroenteriitti
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Pienentynyt neutrofiilien määrä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suurentunut transaminaasipitoisuus

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa lumekontrolloitujen jaksojen aikana raportoitiin haittavaikutuksina suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (joita olivat suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, suurentunut transaminaasipitoisuus, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, hypertransaminasemia) guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (100 mg ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 8,6 % ja 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä 8,3 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (4,6 %). Suurentuneita transaminaasiarvoja (kuten edellä) raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksina 12,9 %:lla potilaista hoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 11,7 %:lla potilaista hoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä.

Transaminaasipitoisuuden (ASAT ja ALAT) suureneminen oli laboratoriotutkimusten perusteella useimmiten $\leq 3 \times \text{ULN}$ (ULN = upper limit of normal, viitearvojen yläraja). Transaminaasipitoisuus suureni harvoin tasoille $> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$ ja $> 5 \times \text{ULN}$, ja tällaista havaittiin guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä useammin kuin guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä (taulukko 2). Kaksi vuotta kestäneen vaiheen III kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen loppuun mennessä havaittiin, että esiintyvyys vaikeusasteittain ja hoitoryhmittäin oli samankaltainen.

Taulukko 2. Suurentuneen transaminaasipitoisuuden esiintyvyys lähtötilanteen jälkeen kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoriaasitutkimuksessa

	24 viikon aikana ^a			1 vuoden aikana ^b	
	Lumelääke N = 370 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c	guselkumabi 100 mg 8 viikon välein N = 373 ^c	guselkumabi 100 mg 4 viikon välein N = 371 ^c
ALAT					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
$> 1 - \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
$> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
$> 5 \times \text{ULN}$	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a lumekontrolloitu jakso

^b mukana ei ole lumehoitoon lähtötilanteessa satunnaistettuja ja myöhemmin guselkumabihoitoon siirtyneitä potilaita

^c niiden potilaiden lukumäärä, joista ajanjakson aikana vähintään yksi lähtötilanteen jälkeen tehty tietyn laboratoriotutkimuksen tulos

Kliinisissä psoriaasitutkimuksissa ensimmäisen vuoden aikana suurentuneen transaminaasipitoisuuden (ALAT ja ASAT) esiintyvyys oli guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä samankaltainen kuin kliinisissä nivelpsoriaasitutkimuksissa guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä. Suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien ilmaantuvuus ei lisääntynyt viiden vuoden aikana kutakin guselkumabihoitovuotta kohden arvioituna. Transaminaasipitoisuuksien suureneminen oli useimmiten $\leq 3 \times \text{ULN}$.

Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon lopettamiseen.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin koko lumekontrolloidun induktiojakson (viikot 0–12) aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneissa ryhmissä (1,7 %:lla potilaista) kuin lumeryhmässä (0,6 %:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon, suurentuneen maksaentsyymipitoisuuden, suurentuneen transaminaasipitoisuuden, poikkeavan maksan toiminnan ja suurentuneet maksan toimintakokeiden tulokset) koskevia haittavaikutuksia raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 3,4 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa hoitoryhmässä ja 4,1 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa hoitoryhmässä verrattuna 2,4 %:iin lumeryhmässä.

Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tehtyjen laboratoriotutkimusten perusteella kohonneiden ALAT- tai ASAT-arvojen yleisyys oli pienempi kuin nivelpsoariaasia koskeneissa vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa. Yhdistettyjen vaiheen II ja vaiheen III kliinisten Crohnin tautia koskeneiden tutkimusten lumekontrolloidun jakson (viikko 12) aikana guselkumabihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneita ALAT-arvoja (< 1 %:lla potilaista) ja ASAT-arvoja (< 1 %:lla potilaista). Yhdistetyissä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneita ALAT-arvoja ja/tai ASAT-arvoja raportoitiin noin yhden vuoden raportointijakson aikana 2,7 %:lla potilaista 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,6 %:lla potilaista 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä verrattuna 1,9 %:iin lumeryhmässä. Transaminaasipitoisuuden suureneminen oli useimmiten ohimenevää eikä johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Pienentynyt neutrofilimäärä

Pienentyneitä neutrofilimääriä raportoitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoariaasitutkimuksessa lumekontrolloidun jakson aikana haittavaikutuksena guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (0,9 %) yleisemmin kuin lumeryhmässä (0 %). Pienentyneitä neutrofilimääriä raportoitiin 1. vuonna haittavaikutuksena 0,9 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Veren neutrofilimäärän väheneminen oli useimmiten lievää, ohimenevää, infekioon liittymätöntä, eikä se johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Gastroenteriitti

Gastroenteriittiä esiintyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana yleisemmin guselkumabihoitoa saaneessa ryhmässä (1,1 %) kuin lumeryhmässä (0,7 %). Viikkoon 264 mennessä 5,8 % kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista raportoi gastroenteriittiä. Haittavaikutuksena esiintyneet gastroenteriitit eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet viikkoon 264 mennessä guselkumabihoidon keskeyttämiseen. Gastroenteriitin esiintyvyyden havaittiin olleen kliinisten nivelpsoariaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita liittyi kahden vaiheen III kliinisen psoriaasitutkimuksen viikkoon 48 mennessä 0,7 %:iin guselkumabi-injektioista ja 0,3 %:iin lumeinjektioista. Viikkoon 264 mennessä 0,4 %:iin guselkumabi-injektioista liittyi injektiokohdan reaktioita. Injektiokohdan reaktiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, yksikään tapauksista ei ollut vakava; yksi tapaus johti guselkumabihoidon keskeyttämiseen.

Kahdessa vaiheen III kliinisessä nivelpsoariaasitutkimuksessa viikkoon 24 mennessä yhden tai useampia injektiokohdan reaktioita raportoineiden potilaiden lukumäärä oli pieni ja guselkumabiryhmissä hieman suurempi kuin lumeryhmässä: guselkumabihoitoa kahdeksan viikon

välein saaneessa ryhmässä 5 (1,3 %) potilasta, guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä 4 (1,1 %) potilasta ja lumeryhmässä 1 (0,3 %) potilas. Yksi potilas lopetti guselkumabihoiton kliinisen nivelpsoriaasitutkimuksen lumekontrolloidun jakson aikana injektiokohdan reaktion vuoksi. Yhden tai useamman injektiokohdan reaktion raportoineiden potilaiden osuus 1. vuonna oli 1,6 % guselkumabihoitoa kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ja 2,4 % guselkumabihoitoa neljän viikon välein saaneessa ryhmässä. Sellaisten injektioiden lukumäärän, joihin liittyi injektiokohdan reaktioita, havaittiin olleen kliinisten nivelpsoriaasitutkimusten lumekontrolloidun jakson aikana yleisesti samankaltainen kuin kliinisissä psoriaasitutkimuksissa.

Vaiheen III kliinisessä haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 44 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein (haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoa koskeneessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 200 mg guselkumabia annettiin kahtena 100 mg:n injektiona) saaneiden potilaiden ryhmässä 7,9 % (2,5 %:ssa injektioista). 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein saaneessa ryhmässä ei raportoitu injektiokohdan reaktioita. Valtaosa injektiokohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 4,1 % (0,8 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein, ja 1,4 % potilaista (0,6 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Injektiokohdan reaktiot olivat kaiken kaikkiaan lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Vaiheen III kliinisessä Crohnin tautia koskeneessa tutkimuksessa viikkoon 48 mennessä yhden tai useampia guselkumabista aiheutuneita injektiokohdan reaktioita raportoineiden osuus oli 7 % (1,3 %:ssa injektioista) hoitoryhmässä, joka sai 400 mg ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle neljän viikon välein, ja 4,3 % potilaista (0,7 %:ssa injektioista) ryhmässä, joka sai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg ihon alle kahdeksan viikon välein. Valtaosa injektiokohdan reaktioista oli lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava.

Immunogeenisuus

Guselkumabin immunogeenisuutta tutkittiin herkän ja lääketta sietävän immunomäärityksen avulla.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä psoriaasi- ja nivelpsoriaasipotilaiden analyyseissä 5 %:lle (n = 145) guselkumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita enintään 52 viikon hoidon aikana. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 8 %:lla (n = 12) vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,4 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III yhdistetyissä psoriaasipotilaiden analyyseissä todettiin, että hoitoviikkoon 264 mennessä lääkevasta-aineita oli kehittynyt noin 15 %:lle guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 5 %:lla vasta-aineet luokiteltiin neutraloiviksi, mikä vastaa 0,76 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt hoidon tehon heikkenemistä eikä injektiokohdan reaktioiden kehittymistä.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä analyyseissä niistä haavaista paksusuolitulehduksista sairastavista potilaista, jotka saivat induktiohoidon laskimoon ja sen jälkeen ylläpitohoitoa ihon alle, noin 12 %:lle (n = 58) guselkumabihoitoa enintään 56 viikon ajan saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 16 %:lla (n = 9) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 2 %:a kaikista guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III analyysissä viikkoon 24 saakka, induktiohoidon ihon alle ja sen jälkeen ylläpitohoitoa ihon alle saaneista haavaista paksusuolitulehduksista sairastavista potilaista noin 9 %:lle (n = 24) guselkumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, 13 %:lla (n = 3) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 1 %:a

guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt heikompaa tehoa eikä injektiokohdan reaktioiden kehittymistä.

Vaiheen II ja vaiheen III yhdistetyissä Crohnin tautia sairastavien potilaiden analyyseissä viikkoon 48 saakka guselkumabia laskimoon annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona saaneista potilaista noin 5 %:lle (n = 30) kehittyi lääkevasta-aineita. Niistä potilaista, joille lääkevasta-aineita kehittyi, noin 7 %:lla (n = 2) oli neutraloiviksi luokiteltavia vasta-aineita, mikä vastaa 0,3 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. Vaiheen III analyysissä viikkoon 48 saakka Crohnin tautia sairastavista potilaista, jotka saivat guselkumabihoitoa ihon alle annettavana induktiohoitona ja sen jälkeen ihon alle annettavana ylläpitohoitona, noin 9 %:lle (n = 24) kehittyi lääkevasta-aineita. Näistä potilaista 13 %:lla (n = 3) oli vasta-aineita, jotka luokiteltiin neutraloiviksi vasta-aineiksi, mikä vastaa 1 %:a guselkumabihoitoa saaneista potilaista. 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa guselkumabia on annettu laskimoon enintään annoksina 1 200 mg sekä ihon alle enintään annoksina 400 mg yhdellä lääkkeen antoon liittyneellä käynnillä, 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 antigenein sitoutumiskohdan kautta selektiivisesti interleukiini-23-proteiiniin (IL-23). IL-23 on sytokiini, joka osallistuu inflammatorisiin ja immuunivasteisiin. Guselkumabi estää IL-23:n sitoutumisen reseptoriinsa ja estää siten IL-23-riippuvaista solusignaalointia ja tulehdusta edistävien sytokiinien vapautumista.

Läiskäpsoriaasia sairastavan potilaan ihossa IL-23:n pitoisuus on koholla. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla koolonkudoksen IL-23-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, nivelpsoriaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa perustuvat IL-23:n sytokiini-reitin salpaukseen.

Psoriaasissa, haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa Fc-gamma-reseptoria 1 (CD64) ilmentävien myeloidisolujen on osoitettu olevan tulehtuneessa kudoksessa IL-23:n pääasiallinen lähde. Guselkumabin on osoitettu *in vitro* salpaavan IL-23:a ja sitoutuvan CD64:ään. Nämä tulokset viittaavat siihen, että guselkumabi kykenee neutraloimaan IL-23:n tulehduksen lähdesoluissa.

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 epidermoksen ohenemiseen ja T-solutiheyden vähenemiseen. Guselkumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin lisäksi vaiheen II ja vaiheen III läiskäpsoriaasitutkimuksissa seerumin IL-17A-, IL-17F- ja IL-22-pitoisuuksien pienenemistä. Nämä tulokset ovat yhdenmukaisia läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla guselkumabihoidosta havaitun kliinisen hyödyn kanssa.

Vaiheen III nivelpsoriaasitutkimuksissa akuutin vaiheen proteiinien C-reaktiivisen proteiinin, seerumin amyloidi A:n ja IL-6:n sekä Th17-efektorisytokiinin IL-17A, IL-17F ja IL-22 pitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa koholla. Guselkumabi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Guselkumabi lisäksi pienensi näiden proteiinien pitoisuutta viikkoon 24 mennessä lähtötilanteeseen ja myös lumelääkkeeseen verrattuna.

Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabihoito pienensi tulehdusmerkkiaineiden, mukaan lukien C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja ulosteen kalprotektiinin, pitoisuutta induktiohoitoviikkoon 12 saakka, ja pitoisuudet pysyivät pienentyneinä yhden yölläpitoitovuoden ajan. IL-17A-, IL-22- ja IFN γ -proteiinien pitoisuus seerumissa oli pienentynyt jo viikolla 4, ja pitoisuudet pienenevät edelleen induktiohoitoviikkoon 12 saakka. Guselkumabi pienensi myös koolonin limakalvobiopsiasta mitattujen IL-17A:n, IL-22:n ja IFN γ :n RNA-pitoisuuksia viikon 12 aikapisteessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Haavainen paksusuolitulehdus

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (QUASAR-tutkimus laskimoon annettavasta induktiohoidosta, QUASAR-tutkimus yölläpitoitohoidosta ja ASTRO-tutkimus ihon alle annettavasta induktiohoidosta) aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus ja joiden vaste kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini), biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), januskinaasin (JAK) estäjään ja/tai sfingosiini-1-fosfaattireseptorin muuntajiin (koskee vain ASTRO-tutkimusta), oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen IIb induktiohoidon annoshakututkimuksessa (QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimus), johon otettiin mukaan samankaltainen haavaista paksusuolitulehdusta sairastava potilasjoukko kuin vaiheen III induktiohoitotutkimukseen.

Sairausten aktiivisuutta arvioitiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä (mMS). Se on kolmen osa-alueen Mayo-pisteytyksellä (0–9), joka koostuu seuraavien osa-alueiden pisteiden summasta (jokaisen osa-alueen pisteet 0–3): ulostustiheys, peräsuoliverenvuoto ja keskitetysti arvioitujen endoskopiaalöydökset. Keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen määritelmä täyttyi jos: modifioitujen Mayo-pisteiden 5–9, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pisteet ≥ 1 ja endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 2 (määritelty merkittäväksi punoitukseksi, verisuonikuvioituksen puuttumiseksi, kosketusverenvuodoksi ja/tai eroosioiksi) tai endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 3 (määritelty spontaaniksi verenvuodoksi ja haavautumiseksi).

Induktihoitotutkimus: QUASAR IS

QUASAR IS -induktihoitotutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan joko 200 mg guselkumabia tai lumehoitoa infusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8. Yhteensä 701 potilasta arvioitiin. Modifioitujen Mayo-pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 7, ja 35,5 %:lla potilaista lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteiden olivat 5–6, 64,5 %:lla modifioitujen Mayo-pisteiden

olivat 7–9 ja 67,9 %:lla potilaista lähtötilanteen endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet olivat 3. Iän mediaani oli 39 vuotta (vaihteluväli 18–79 vuotta); 43,1 % oli naisia, ja 72,5 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,4 % aasialaisiksi ja 1 % mustaihoisiksi.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli sallittua käyttää vakaina annoksina suun kautta otettavia aminosalisylaatteja, metotreksaattia, merkaptopuriinia, atsatiopriinia ja/tai suun kautta otettavia kortikosteroideja. Lähtötilanteessa 72,5 % potilaista sai aminosalisylaatteja, 20,8 % potilaista sai immunomodulaattoreita (metotreksaatti, merkaptopuriini tai atsatiopriini) ja 43,1 % potilaista sai kortikosteroideja. Samanaikaiset biologiset hoidot tai JAK-estäjät eivät olleet sallittuja.

Yhteensä 49,1 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito ja/tai hoito JAK-estäjällä oli epäonnistunut. Näistä potilaista 87,5 %:lla oli aiemmin epäonnistunut TNF-estäjähoito, 54,1 %:lla vedolitsumabihoito ja 18 %:lla JAK-estäjähoito, ja 47,4 %:lla potilaista näistä hoidoista oli epäonnistunut vähintään kaksi. Yhteensä 48,4 % potilaista ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa, ja 2,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa tai JAK-estäjähoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin modifioidulla Mayo-pisteytyksellä viikon 12 aikapisteessä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 12 aikapisteessä olivat oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen vaste, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja remissio tulehduksellista suolistosairautta koskevan IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyn perusteella (taulukko 3).

Viikon 12 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus guselkumabihoitoa saaneen ryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa.

Taulukko 3. Tehon päätetapahtumat QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksen viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona ^a %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)
Kliininen remissio^b			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %; 20 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %; 28 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 14 %)
Oireenmukainen remissio^f			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %; 36 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %; 44 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %; 33 %)
Endoskooppinen paraneminen^g			
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %; 30 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %; 16 %)
Kliininen vaste^h			
Kokonaispotilasjoukko	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %; 41 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %; 46 %)

Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^c	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %; 41 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminenⁱ			
Kokonaispotilasjoukko	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %; 21 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %; 30 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^c	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %; 15 %)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^j			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %; 26 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %; 23 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^c	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %; 34 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^k			
Kokonaispotilasjoukko	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %; 29 %) ^c
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %; 38 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^c	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %; 25 %)

^a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.

^b Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopia-lyödyksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^c $p < 0,001$, Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva (korjattu ositustekijöiden suhteen: biologisen ja/tai JAK-estäjähoitoon epäonnistumisstatus ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö lähtötilanteesta) korjattu hoitojen ero (95 %-n luottamusväli).

^d Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä ja 11 potilasta guselkumabiryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^e Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^f Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.

^g Endoskopia-lyödyksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^h Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneminen induktiohoidon lähtötilanteesta ≥ 30 % ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.

ⁱ Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltratiota < 5 %:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.

^j Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.

^k IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .

QUASAR IS -induktiohoitotutkimukseen ja QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimukseen otettiin mukaan myös 48 potilasta, joiden lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopia-lyödysten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuoto ≥ 1 . Potilailla, joiden lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, guselkumabin teho lumehoittoon verrattuna oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella viikon 12 aikapisteessä mitattuna yhdenmukainen koko keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehduksesta sairastavan potilasjoukon kanssa.

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteet

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteiden havaittiin pienentyneen guselkumabihoitoa saaneilla potilailla jo viikolla 2 ja väheneminen jatkui viikkoon 12 saakka.

Ylläpitohoitotutkimus: QUASAR MS

QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa arvioitiin 568 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon aikapisteessä sen jälkeen, kun guselkumabia oli annettu laskimoon joko QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa tai QUASAR- induktiohoidon annoshakututkimuksessa. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa nämä potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle annettavana

ylläpitohoitona joko 100 mg guselkumabia 8 viikon välein, 200 mg guselkumabia 4 viikon välein tai lumehoitoa 44 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio, joka määriteltiin viikon 44 aikapisteeseen modifioiduilla Mayo-pisteillä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 44 aikapisteessä olivat mm. oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen remissio ilman kortikosteroideja, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen, uupumuksen suhteen todettu vaste ja IBDQ-kyselyyn perustuva remissio (taulukko 4).

Viikon 44 aikapisteessä merkittävästi suurempi osuus kummankin guselkumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista kuin lumehoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa.

Taulukko 4. Tehon päätetapahtumat QUASAR MS -ylläpitotutkimuksen viikon 44 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a %	200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b %	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)	
				100 mg guselkumabia	200 mg guselkumabia
Kliininen remissio ^c					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Oireenmukainen remissio ^h					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja ⁱ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskooppinen paraneminen ^j					
Kokonaispotilasjoukko ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen ^k					
Kokonaispotilasjoukko ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)

Kliininen vaste^l					
Kokonaispotilasjoukko ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %; 43 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Kliinisen remission säilyminen viikon 44 aikapisteessä potilailla, joilla todettiin kliininen remissio 12 viikkoa induktiohoidon jälkeen					
Kokonaispotilasjoukko ^d	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %; 43 %) ^m	38 % (23 %; 54 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskooppinen normalisoituminenⁿ					
Kokonaispotilasjoukko ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %; 27 %) ^e	17 % (9 %; 25 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Uupumuksessa todettu vaste^o					
Kokonaispotilasjoukko ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %; 29 %) ^e	13 % (3 %; 22 %) ^m
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)
IBDQ-kyselyyn perustuva remissio^p					
Kokonaispotilasjoukko ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Ei aiempaa biologista tai JAK-estäjähoitoa ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Aiempi biologinen ja/tai JAK-estäjähoito epäonnistunut ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

- ^a 100 mg guselkumabia injektiona ihon alle 8 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.
- ^b 200 mg guselkumabia injektiona ihon alle 4 viikon välein induktiohoito-ohjelman jälkeen.
- ^c Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ^d Potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiotutkimuksessa tai QUASAR-induktioidon annoshakututkimuksessa.
- ^e $p < 0,001$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli).
- ^f Lisäksi 7 potilasta lumeryhmässä, 6 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 6 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.
- ^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) ja/tai JAK-estäjään sekä vasteen häviämiseen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- ^h Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivät suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.
- ⁱ Ei vaatinut kortikosteroidihoitoa vähintään 8 viikkoon ennen viikkoa 44 ja täytti myös kliinisen remission kriteerit viikon 44 aikapisteessä.
- ^j Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ^k Seuraavien yhdistelmä: histologinen paraneminen (Geboes-pisteytyksen mukaan neutrofiilien infiltraatiota < 5 %:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta) ja endoskooppinen paraneminen, kuten edellä määritelty.
- ^l Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen induktiohoidon lähtötilanteesta ≥ 30 % ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.
- ^m $p < 0,01$, satunnaistamisen ositustekijöillä korjattuun Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmään perustuva korjattu hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)
- ⁿ Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0.
- ^o Uupumusta arvioitiin PROMIS-Fatigue Short form 7a -kyselyllä. Uupumusta koskevaksi vasteeksi määriteltiin ≥ 7 pisteen paraneminen induktiohoidon lähtötilanteesta, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi.
- ^p IBDQ-kyselyn kokonaispisteet ≥ 170 .
- ^q Tutkittavat, joilla todettiin kliininen remissio 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon joko QUASAR-induktiotutkimuksessa tai QUASAR-induktioidon annoshakututkimuksessa.
- ^r Lisäksi 3 potilasta lumeryhmässä, 3 potilasta 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 3 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut jollekin biologiselle hoidolle tai JAK-estäjälle eivätkä nämä hoidot olleet epäonnistuneet.

QUASAR IS -induktioidotutkimuksessa ja QUASAR MS -ylläpitoitotutkimuksessa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti riippumatta iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, painosta ja aiemmasta hoidosta biologisella valmisteella tai JAK-estäjällä.

QUASAR MS -ylläpitoitotutkimuksessa potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg ihon alle 8 viikon välein annostukseen. Näiden kahden guselkumabiannosryhmän välillä havaittiin viikon 44 aikapisteessä seuraavien päätetapahtumien osalta kliinisesti merkittäviä > 15 %:n numeerisia eroja potilailla, joiden CRP-pitoisuus oli > 3 mg/l induktiohoidon päättymisen jälkeen: kliininen remissio (48 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliinisen remission säilyminen (88 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 50 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), kliininen remissio ilman kortikosteroideja (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 30 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä), endoskooppinen paraneminen (52 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 35 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä) ja histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen (46 % annoksen 200 mg 4 viikon välein yhteydessä vs. 29 % annoksen 100 mg 8 viikon välein yhteydessä).

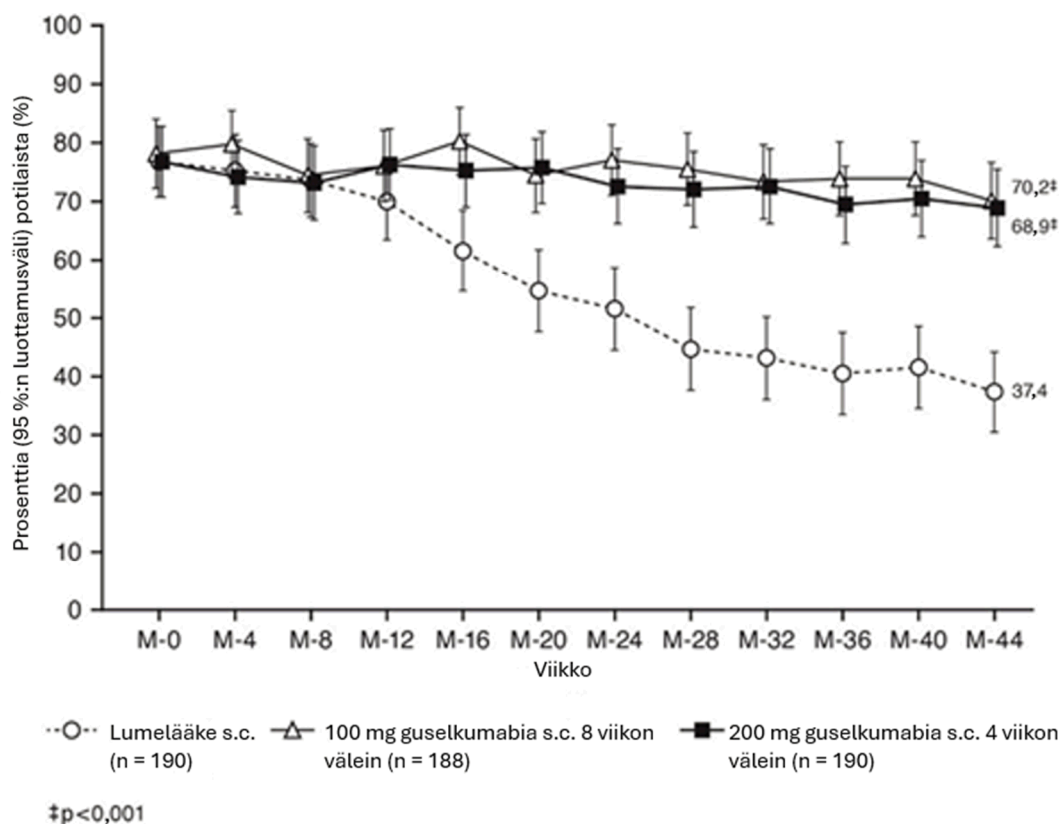
QUASAR MS -ylläpitoitotutkimukseen otettiin mukaan 31 potilasta, joilla induktiohoidon lähtötilanteen modifioitujen Mayo-pisteet olivat 4, mukaan lukien endoskopiaalöydösten osa-alueen pisteet 2 tai 3 ja peräsuoliverenvuotoa koskevat pisteet ≥ 1 ja joilla todettiin kliininen vaste 12 viikon kuluttua guselkumabin antamisesta laskimoon QUASAR IS -induktioidotutkimuksessa tai QUASAR-induktioidon annoshakututkimuksessa. Näillä potilailla guselkumabin teho lumelääkkeeseen verrattuna viikon 44 aikapisteessä oli kliinisellä remissiolla, kliinisellä vasteella ja endoskooppisella paranemisella mitattuna yhdenmukainen kokonaispotilasjoukon kanssa.

Oireenmukainen remissio ajan kuluessa

QUASAR MS -ylläpitoitotutkimuksessa oireenmukainen remissio, joksi määriteltiin ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä pisteiden suurenemista induktiohoidon lähtötilanteesta, ja peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0, säilyi kummassakin

guselkumabihoitoryhmässä viikkoon 44 saakka, kun taas lumelääkeryhmässä näissä havaittiin huononemista (kuva 1):

Kuva 1. Oireenmukaisessa remissiossa olevien potilaiden osuus QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkoon 44 mennessä



Pidennettyyn guselkumabihoitoon viikolla 24 vasteen saaneet

Guselkumabihoitoa saaneet potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, saivat 200 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 12, 16 ja 20. QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa 120 guselkumabihoitoa saaneesta potilaasta, joilla ei ollut kliinistä vastetta induktiohoidon viikolla 12, 66:lla (55 %) todettiin kliininen vaste viikolla 24. Potilaat, joilla oli vaste guselkumabihoitoon viikolla 24, otettiin mukaan QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimukseen, jossa he saivat 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Näistä QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen 123 potilaasta 83:lla (67 %) kliininen vaste oli säilynyt ja 37:llä (30 %) todettiin kliininen remissio viikon 44 aikapisteessä.

Tehon saavuttaminen uudelleen guselkumabihoitovasteen hävittyä

Yhdeksäntoista potilasta, jotka saivat 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein ja joilla vaste hävisi ensimmäisen kerran (10 %) QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksen viikkojen 8 ja 32 välillä, sai sokkoutetun guselkumabiannoksen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein. Yhdellätoista näistä potilaista (58 %) todettiin oireenmukainen vaste, ja 5 potilaalla (26 %) todettiin oireenmukainen remissio 12 viikon jälkeen.

Histologinen ja endoskooppinen arviointi

Histologiseksi remissioksi määriteltiin Geboesin histologiset pisteet ≤ 2 B.0 (Geboes-pisteytyksen mukaan limakalvoilla [sekä limakalvon tukikerroksessa että epiteelissä] ei neutrofiilejä, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulaatiokudosta). QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 12 aikapisteessä 40 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 19 %:lla lumeryhmän potilaista. QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa histologinen remissio todettiin viikon 44 aikapisteessä 59 %:lla

100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista potilaista ja 61 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista potilaista sekä 27 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopialöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0. QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa endoskooppinen normalisoituminen todettiin viikon 12 aikapisteessä 15 %:lla guselkumabihoitoa saaneista potilaista ja 5 %:lla lumeryhmän potilaista.

Limakalvon yhdistetyt histologis-endoskooppiset päätetapahtumat

Oireenmukaisen remission, endoskooppisen normalisoitumisen, histologisen remission ja ulosteen kalprotektiinipitoisuuden ≤ 250 mg/kg yhdistelmä todettiin viikon 44 aikapisteessä suuremmalla osalla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista kuin lumelääkettä saaneista potilaista (22 %:lla 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista, 28 %:lla 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneista vs. 9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksessa guselkumabia saaneilla potilailla todettiin viikon 12 aikapisteessä tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) suhteen spesifisessä elämänlaadussa suurempaa ja kliinisesti merkittävää paranemista lähtötilanteesta kuin lumelääkettä saaneilla. Tulehduksellisen suolistosairauden suhteen spesifistä elämänlaatua arvioitiin IBDQ-kokonaispisteiden ja kaikkien IBDQ-osa-alueiden (suolisto-oireet, mukaan lukien vatsakipu ja ulostamispakko, systeemiset toiminnot, emotionaaliset toiminnot ja sosiaaliset toiminnot) perusteella. Tämä paraneminen säilyi guselkumabihoitoa QUASAR MS -ylläpitohoitotutkimuksessa saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka.

Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvä sairaalahoito

QUASAR IS -induktiohoitotutkimuksen viikkoon 12 mennessä pienempi osuus guselkumabiryhmän kuin lumeryhmän potilaista oli joutunut sairaalahoitoon haavaiseen paksusuolitulehduksen vuoksi (guselkumabiryhmässä 1,9 %, 8/421 vs. lumeryhmässä 5,4 %, 15/280).

ASTRO

ASTRO-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen ylläpitohoitona 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen ylläpitohoitona 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein tai lumehoitoa.

Yhteensä 418 potilasta arvioitiin. Potilaiden iän mediaani oli 40 vuotta (vaihteluväli 18–80 vuotta); 38,8 % oli naisia ja 64,6 % identifioitui valkoihoisiksi, 28,9 % aasialaisiksi ja 3,1 % mustaihoisiksi.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli sallittua käyttää vakaina annoksina suun kautta otettavia aminosalisylaatteja, immunomodulaattoreita (atsatiopriini, 6-merkaptopuriini, metotreksaatti) ja/tai suun kautta otettavia kortikosteroideja (enintään 20 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa).

Lähtötilanteessa 77,3 % potilaista sai aminosalisylaatteja, 20,1 % potilaista sai immunomodulaattoreita ja 32,8 % potilaista sai kortikosteroideja. Samanaikaiset biologiset hoidot, JAK-estäjät tai sfingosini-1-fosfaatti (S1P) -reseptorin muuntajat eivät olleet sallittuja. Yhteensä 40,2 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito, hoito JAK-estäjällä ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla oli epäonnistunut. 58,1 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa, JAK-estäjää tai S1P-reseptorin muuntajaa, ja 1,7 % oli aiemmin saanut jotakin biologista hoitoa, JAK-estäjää tai S1P-reseptorin muuntajaa eikä hoito ollut epäonnistunut.

ASTRO-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikon 12 aikapisteessä modifioidulla Mayo-pisteytyksellä määriteltynä. Toissijaisia päätetapahtumia viikon 12 aikapisteessä olivat oireenmukainen remissio, endoskooppinen paraneminen, kliininen vaste ja histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen (ks. taulukko 5). Toissijaisia päätetapahtumia viikon 24 aikapisteessä olivat kliininen remissio ja endoskooppinen paraneminen (ks. taulukko 6).

Taulukko 5. Tehon päätetapahtumat ASTRO-tutkimuksen viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ^a %	Hoidon ero lumehoitoon verrattuna (95 %:n luottamusväli) ^b
Kliininen remissio^c			
Kokonaispotilasjoukko	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %; 28 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %; 37 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %; 20 %)
Oireenmukainen remissio^d			
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %; 39 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %; 46 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %; 39 %)
Endoskooppinen paraneminen^h			
Kokonaispotilasjoukko	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %; 32 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %; 40 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %; 26 %)
Kliininen vasteⁱ			
Kokonaispotilasjoukko	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %; 40 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %; 43 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %; 45 %)
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen^j			
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %; 27 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %; 35 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %; 20 %)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8.

^b Korjattu hoitojen ero ja luottamusvälit perustuvat yleiseen eroon riskissä ja on saatu käyttämällä Mantel–Haenszelin ositepainoja ja Saton varianssiestimaattoria. Osituksen muuttujina käytettiin aiemman biologisen hoidon, JAK-estäjähoidon ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla annetun hoidon epäonnistumisstatusta (kyllä tai ei) sekä Mayon endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta (keskivaikea [2] tai vaikea [3]).

^c Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopia löydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^d Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet induktiohoidon lähtötilanteesta sekä peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0.

^e p < 0,001

- ^f Lisäksi 4 potilasta lumeryhmässä ja 3 potilasta guselkumabiryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle, JAK-estäjälle tai S1P-reseptorin muuntajalle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- ^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), JAK-estäjään ja/tai S1P-reseptorin muuntajaan, vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- ^h Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.
- ⁱ Modifioitujen Mayo-pisteiden pieneneminen lähtötilanteesta $\geq 30\%$ ja ≥ 2 pistettä ja joko peräsuoliverenvuotoa koskevassa osa-alueessa ≥ 1 pisteen pieneneminen lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1.
- ^j Endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa ja Geboes-pisteytys ≤ 3.1 (mikä osoittaa neutrofiilien infiltraatiota $< 5\%$:ssa kryptoista, ei kryptojen tuhoutumista eikä eroosioita, haavaumia eikä granulatiokudosta).

Taulukko 6. Tehon päätetapahtumat ASTRO-tutkimuksen viikon 24 aikapisteessä täyttäneiden potilaiden osuus

Päätetapahtuma	Lumelääke %	400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona→ 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a %	400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona→ 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b %	Hoidon ero lumehoitoon verrattuna (95 %:n luottamusväli) ^c	
				100 mg guselkumabia	200 mg guselkumabia
Kliininen remissio ^d					
Kokonaispotilasjoukko	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %; 35 %) ^e	27 % (18 %; 36 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %; 50 %)	31 % (18 %; 44 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %; 21 %)	21 % (9 %; 34 %)
Endoskooppinen paraneminen ^h					
Kokonaispotilasjoukko	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %; 38 %) ^e	33 % (23 %; 42 %) ^e
Ei aiempaa biologista hoitoa, JAK-estäjähoitoa tai hoitoa S1P-reseptorin muuntajalla ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %; 51 %)	34 % (21 %; 48 %)
Aiempi biologinen hoito, JAK-estäjähoito ja/tai hoito S1P-reseptorin muuntajalla epäonnistunut ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %; 25 %)	30 % (17 %; 44 %)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8, minkä jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle ylläpitohoitona 8 viikon välein.

^b 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8, minkä jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle ylläpitohoitona 4 viikon välein

^c Korjattu hoitojen ero ja luottamusvälit perustuvat yleiseen eroon riskissä ja on saatu käyttämällä Mantel-Haenszelin ositepainoja ja Saton varianssiestimaattoria. Osituksen muuttujina käytettiin aiemman biologisen hoidon, JAK-estäjähoidon ja/tai S1P-reseptorin muuntajalla annetun hoidon epäonnistumisstatusta (kyllä tai ei) sekä Mayon endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta (keskivaikea [2] tai vaikea [3]).

^d Ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eivätkä suurentuneet lähtötilanteesta, peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 ja endoskopiaalöydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa.

^e $p < 0,001$

^f Lisäksi 4 potilasta lumeryhmässä, 1 potilas 100 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä ja 2 potilasta 200 mg guselkumabia saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle, JAK-estäjälle tai S1P-reseptorin muuntajalle eikä hoito ollut epäonnistunut.

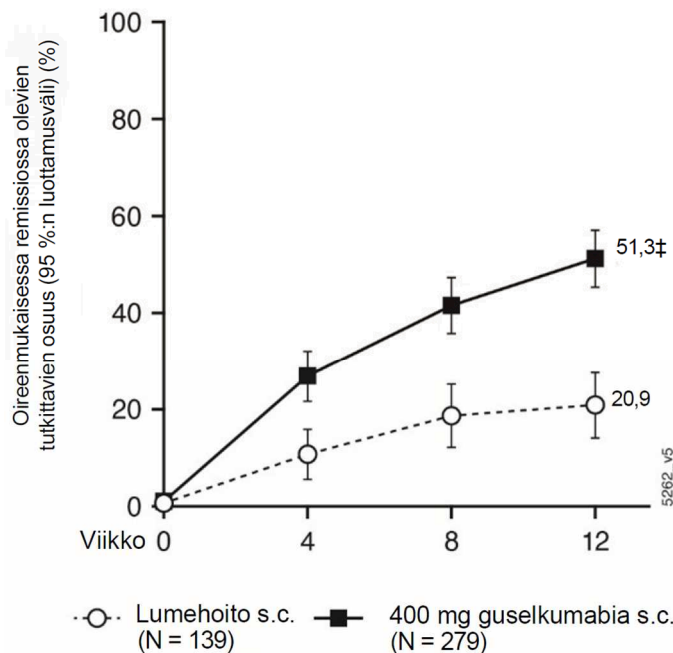
^g Sisältää riittämättömän vasteen haavaiseen paksusuolitulehdukseen annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi), JAK-estäjään ja/tai S1P-reseptorin muuntajaan, vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^h Endoskopiaalodydöksiä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä kosketusverenvuotoa

Oireenmukainen remissio ajan kuluessa

ASTRO-tutkimuksessa oireenmukaiseksi remissioksi määriteltiin ulostamistiheyttä koskevan osa-alueen pisteet 0 tai 1 eikä pisteiden suurenemista lähtötilanteesta ja peräsuoliverenvuotoa koskevan osa-alueen pisteet 0 viikon 12 aikapisteeseen saakka. Oireenmukainen remissio todettiin suuremmalla osalla guselkumabihoitoryhmien potilaista kuin lumeryhmän potilaista (kuva 2):

Kuva 2. Oireenmukaisessa remissiossa olevien potilaiden osuus ASTRO-tutkimuksen viikkoon 12 mennessä



†p<0,001

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteet

Peräsuoliverenvuotoa ja ulostamistiheyttä koskevien osa-alueiden pisteiden havaittiin pienentyneen guselkumabihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoon verrattuna jo viikolla 2.

Histologinen ja endoskooppinen arviointi

Histologinen remissio todettiin viikon 12 aikapisteessä 44 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle, verrattuna 20 %:iin lumehoittoa saaneista potilaista.

Endoskooppinen normalisoituminen todettiin viikon 24 aikapisteessä 21 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia injektiona ihon alle viikolla 16 ja sitten 8 viikon välein, ja 26 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet induktiohoitona 400 mg guselkumabia ihon alle ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia injektiona ihon alle viikolla 12 ja sitten 4 viikon välein, verrattuna 4 %:iin lumehoittoa saaneista potilaista.

Vatsakipu ja ulostamispakko

Suuremmalla osalla 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona saaneista potilaista kuin lumehoittoa saaneista potilaista ei ollut viikon 12 aikapisteessä vatsakipua (56 % vs. 31 %) eikä ulostamispakkoa (49 % vs. 24 %).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Sairauspesifistä terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellista suolistosairautta (IBD) koskevalla spesifisellä elämänlaatuarvioinnilla (IBDQ). IBDQ-pisteillä arvioituna remissio todettiin

viikon 12 aikapisteessä suuremmalla osalla potilaista yhdistetyissä guselkumabiryhmissä (61%), jotka saivat 400 mg:n annoksia ihon alle, kuin lumeryhmässä (34 %).

Crohnin tauti

Guselkumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti ja joiden vaste suun kautta otettaviin kortikosteroideihin, tavanomaisiin immunomodulaattoreihin (atsatiopriini, merkaptopuriini, metotreksaatti) ja/tai biologiseen hoitoon (TNF-estäjät tai vedolitsumabi) oli ollut riittämätön, joiden vaste näihin oli hävinnyt tai jotka eivät olleet sietäneet tällaisia hoitoja. Kyseiset tutkimukset olivat kaksi 48 viikon pituista satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumevalmisteella ja vaikuttavalla aineella (ustekinumabi) kontrolloitua rinnakkaisryhmillä tehtyä monikeskustutkimusta, joiden tutkimusasetelmat olivat identtiset (GALAXI 2 ja GALAXI 3), sekä yksi 24 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus (GRAVITI). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa oli treat-through-tutkimusasetelma, mikä tarkoitti, että guselkumabihoitoon (tai GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa ustekinumabihoitoon) satunnaistetut potilaat jatkoivat samaa heille osoitettua hoitoa koko tutkimuksen ajan.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

Vaiheen III GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI (Crohn's Disease Activity Index) -pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD) -pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti). Muita kriteereitä GALAXI 2/3 -tutkimuksissa olivat keskimääräistä päivittäistä ulostustiheyttä koskevat pisteet > 3 tai keskimääräiset päivittäistä vatsakipua koskevat pisteet > 1 .

GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:2:1 saamaan 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle neljän viikon välein ylläpitohoitona tai 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai noin 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0 ja sen jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle kahdeksan viikon välein ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Tutkittavat, jotka eivät saaneet vastetta lumelääkkeeseen, saivat viikosta 12 alkaen ustekinumabia.

GALAXI 2- (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) -tutkimuksissa arvioitiin yhteensä 1 021 potilasta. Iän mediaani oli 34 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 57,6 % oli miehiä, ja 74,3 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,3 % aasialaisiksi ja 1,5 % mustaihoisiksi.

GALAXI 2 -tutkimuksessa 52,8 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,6 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut, 7,5 % ei ollut sietänyt aiempaa vedolitsumabihoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,9 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 5,3 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 37,4 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 29,9 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

GALAXI 3 -tutkimuksessa 51,9 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut (50,3 % ei ollut sietänyt vähintään yhtä aiempaa TNF α -estäjähoitoa tai se oli epäonnistunut, 9,6 % ei ollut sietänyt aiempaa vedolitsumabihoitoa tai se oli epäonnistunut), 41,5 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 6,6 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 36,1 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 30,2 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tulosten vertailu lumelääkkeeseen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa esitetään taulukoissa 7 (viikko 12) ja 8 (viikko 48). Tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien viikon 48 tulosten vertailu ustekinumabiin esitetään taulukoissa 9 ja 10.

Taulukko 7. Guselkumabihoidolla rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona ^a %	Lumelääke %	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona ^a %
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat				
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat				
PRO-2-remissio^f viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Uupumuksen suhteen todettu vaste^g viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	29 % (N = 76)	45 % ⁱ (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^h viikon 12 aikapisteessä				
Kokonaispotilasjoukko	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

- a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8 – Tässä sarakkeessa kaksi guselkumabihoitoryhmää on yhdistetty, sillä potilaat saivat samansuuruisina annoksina laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman ennen viikon 12 aikapistettä.
- b Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150.
- c Lisäksi 9 potilasta lumeryhmässä ja 38 potilasta 200 mg guselkumabia laskimoon saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.
- d Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.
- e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- f PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.
- g Uupumuksen suhteen todetuksi vasteeksi on määritelty ≥ 7 pisteen paraneminen PROMIS Fatigue Short Form 7a -kyselyssä.
- h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- i $p < 0,001$
- j $p < 0,05$

Taulukko 8. Guselkumabihoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Lumelääke	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b	Lumelääke (N = 72)	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^b
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^c viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonais-potilas-joukko	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä^f						
Kokonais-potilas-joukko	7 % (N = 76)	38 % ^e (N = 143)	38 % ^e (N = 146)	6 % (N = 72)	33 % ^e (N = 143)	36 % ^e (N = 150)

- a 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- c Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja määriteltiin CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.
- d Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- e $p < 0,001$
- f Riittämättömän vasteen kriteerit viikon 12 aikapisteessä täyttäneiden tutkittavien suhteen katsottiin, ettei heillä ollut vastetta viikon 48 aikapisteessä hoitohaarasta riippumatta.

Taulukko 9. Guselkumabihoidolla tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

GALAXI 2				GALAXI 3		
	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktio- hoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktio- hoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktio- hoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)
Endoskooppinen vaste^e viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonais- potilas- joukko	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskooppinen remissio^f viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Kliininen remissio^g viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja^h viikon 48 aikapisteessä^l						
Kokonais- potilas- joukko	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Pysyvä kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
PRO-2-remissio^j viikon 48 aikapisteessä						
Kokonais- potilas- joukko	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.
- ^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.
- ^e Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^f Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .
- ^g Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .
- ^h Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroideja on määritelty CDAI-pisteet < 150 viikon 48 aikapisteessä eikä kortikosteroidihoitoa viikon 48 aikapisteessä.
- ⁱ Pysyväksi kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 , jotka todetaan ≥ 80 %:lla kaikista käynneistä viikon 12 ja viikon 48 välillä (vähintään kahdeksalla käynnillä kymmenestä), jonka täytyy sisältää viikko 48.
- ^j PRO-2-remissioksi on määritelty vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Vasteet arvioitiin viikon 48 aikapisteessä riippumatta kliinisestä vasteesta viikon 12 aikapisteessä.

Taulukko 10. Guselkumabihoidolla tehon päätetapahtumat yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikon 48 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna ustekinumabiin

	6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona → 90 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^a	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 100 mg injektiona ihon alle 8 viikon välein ^b	Guselkumabi laskimoon induktiohoitona → 200 mg injektiona ihon alle 4 viikon välein ^c
Kliininen remissio viikon 48 aikapisteessä ja endoskooppinen vaste^d viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)
Endoskooppinen vaste^g viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskooppinen remissio^h viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)

Kliininen remissioⁱ viikon 48 aikapisteessä			
Kokonais-potilasjoukko	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a 6 mg/kg ustekinumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, jonka jälkeen 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^b 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^c 200 mg guselkumabia laskimoon induktiohoitona viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8, jonka jälkeen 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein enintään 48 viikon ajan.

^d Kliinisen remission ja endoskooppisen vasteen yhdistelmä, kuten määritelty jäljempänä.

^e Lisäksi 14 potilasta ustekinumabiryhmässä, 21 potilasta 200 mg guselkumabia ihon alle 4 viikon välein saaneessa ryhmässä ja 17 potilasta 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^f Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^g Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden ≥ 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta tai SES-CD-pisteet ≤ 2 .

^h Endoskooppiseksi remissioksi on määritelty SES-CD-pisteet ≤ 2 .

ⁱ Kliiniseksi remissioksi on määritelty CDAI-pisteet < 150 .

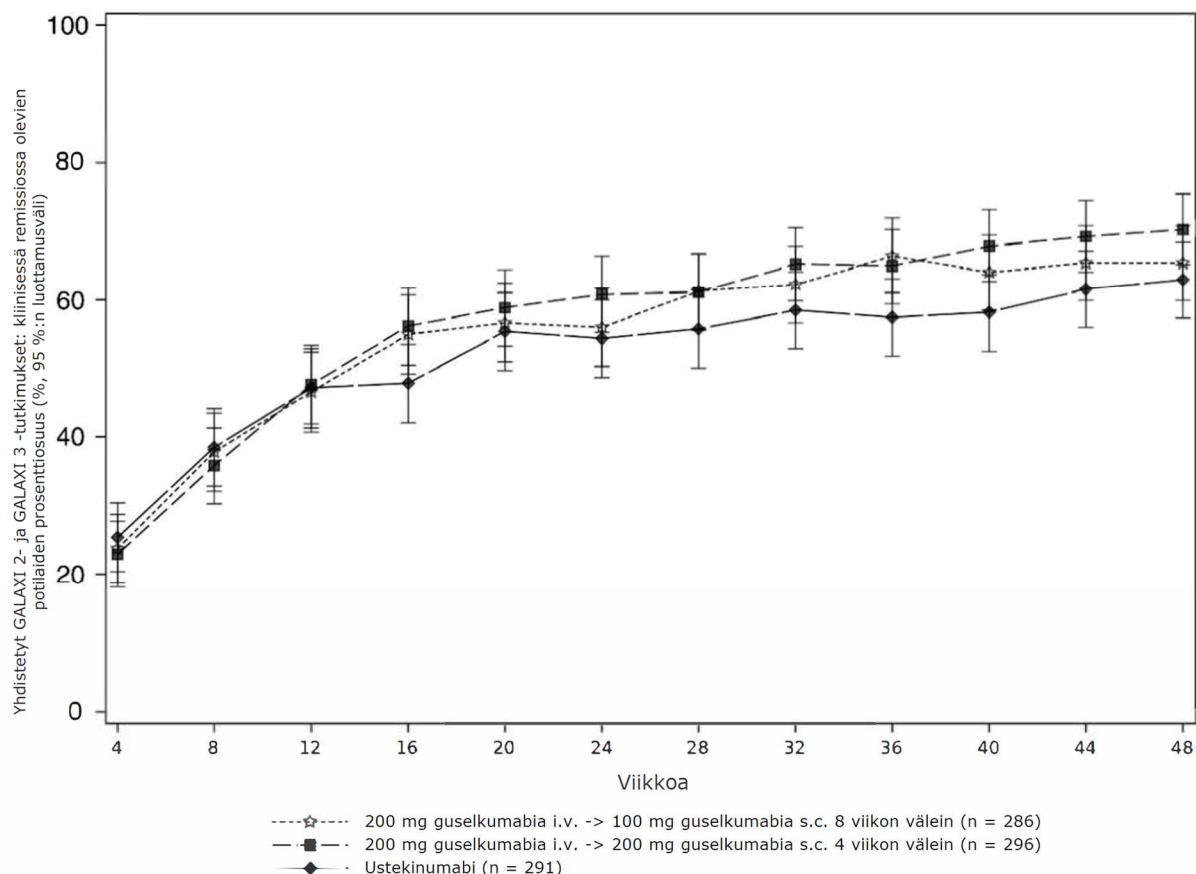
GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimuksissa guselkumabin teho ja turvallisuus osoitettiin yhdenmukaisesti iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta ja painosta riippumatta.

Yhdistettyjen vaiheen III GALAXI-tutkimusten potilaiden osajoukkoanalyysissä potilaat, joilla oli suuri tulehdustaakka induktiohoidon päättymisen jälkeen, saivat lisähyötyä 200 mg:n guselkumabiannoksista ihon alle 4 viikon välein verrattuna 100 mg:n annoksina ihon alle 8 viikon välein annettuun ylläpitohoitoon. Potilailla, joiden CRP-arvo oli induktiohoidon päättymisen jälkeen > 5 mg/l, havaittiin kahden guselkumabiannosryhmän välillä kliinisesti merkittävä ero kliinistä remissiota viikon 48 aikapisteessä koskevista päätetapahtumissa (100 mg ihon alle 8 viikon välein 54,1 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 71,0 %), endoskooppisessa vasteessa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 36,5 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 50,5 %) ja PRO-2-remissiossa viikon 48 aikapisteessä (100 mg ihon alle 8 viikon välein 51,8 % vs. 200 mg ihon alle 4 viikon välein 61,7 %).

Kliininen remissio ajan kuluessa

CDAI-pisteet kirjattiin potilaiden jokaisella käynnillä. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus viikkoon 48 mennessä esitetään kuvassa 3.

Kuva 3. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus yhdistettyjen GALAXI 2- ja GALAXI 3 -tutkimusten viikkoon 48 mennessä



Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Guselkumabihoitoryhmissä havaittiin viikon 12 aikapisteessä elämänlaadun paranemista lähtötilanteesta enemmän kuin lumehoidon yhteydessä, mikä todettiin tulehduksellista suolistosairautta (IBD) koskevan spesifisen elämänlaatu-arvioinnin IBDQ-kokonaispisteillä arvioituna. Tämä paraneminen säilyi kummassakin tutkimuksessa viikkoon 48 saakka.

GRAVITI

Vaiheen III GRAVITI-tutkimuksessa keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin määritelmä oli CDAI-pisteet ≥ 220 – ≤ 450 ja Crohnin tautia koskevat (SES-CD) pisteet ≥ 6 (tai ≥ 4 , jos potilaalla oli ileumiin rajoittunut tauti) sekä keskimääräinen päivittäinen ulostamistiheys ≥ 4 tai keskimääräiset päivittäiset vatsakipua koskevat pisteet ≥ 2 .

GRAVITI-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia 8 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona viikoilla 0, 4 ja 8 ja sen jälkeen 200 mg guselkumabia 4 viikon välein ihon alle ylläpitohoitona tai lumelääkettä. Kaikki lumeryhmän potilaat, jotka täyttivät varalääkityksen kriteerit, saivat induktioannostuksena 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 16, 20 ja 24 ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein.

Yhteensä 347 potilasta arvioitiin. Potilaiden iän mediaani oli 36 vuotta (vaihteluväli 18–83 vuotta); 58,5 % oli miehiä, ja 66 % identifioitui valkoihoisiksi, 21,9 % aasialaisiksi ja 2,6 % mustaihoisiksi.

GRAVITI-tutkimuksessa 46,4 %:lla potilaista vähintään yksi aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut, 46,4 % ei ollut aiemmin saanut biologista hoitoa ja 7,2 % oli aiemmin saanut biologista hoitoa eikä hoito ollut epäonnistunut. Lähtötilanteessa 29,7 % potilaista sai suun kautta otettavia kortikosteroideja ja 28,5 % potilaista sai tavanomaisia immunomodulaattoreita.

Rinnakkaisten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien viikon 12 aikapisteen tulosten vertailu lumelääkkeeseen esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11. Guselkumabihoidolla rinnakkaiset ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat GRAVITI-tutkimuksen viikon 12 aikapisteessä saavuttaneiden potilaiden osuus verrattuna lumelääkkeeseen

	Lumelääke	400 mg guselkumabia injektiona ihon alle^a
Rinnakkaiset ensisijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen remissio^b viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskooppinen vaste^f viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Kliininen vaste^g viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
PRO-2-remissio^h viikon 12 aikapisteessä		
Kokonaispotilasjoukko	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Ei aiempaa biologista hoitoa ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a 400 mg guselkumabia ihon alle viikolla 0, viikolla 4 ja viikolla 8

^b Kliininen remissio: CDAI-pisteet < 150

^c p < 0,001

^d Lisäksi 8 potilasta lumeryhmässä ja 17 potilasta 400 mg guselkumabia ihon alle saaneessa ryhmässä oli aiemmin altistunut biologiselle hoidolle eikä hoito ollut epäonnistunut.

^e Sisältää riittämättömän vasteen Crohnin tautiin annettuun biologiseen hoitoon (TNF-estäjät, vedolitsumabi) sekä vasteen häviämisen näille hoidoille tai kyvyttömyyden sietää näitä hoitoja.

^f Endoskooppinen vaste: SES-CD-pisteiden paraneminen ≥ 50 % lähtötilanteesta.

^g Kliininen vaste: CDAI-pisteiden pieneneminen ≥ 100 pistettä lähtötilanteesta tai CDAI-pisteet < 150.

^h PRO-2-remissio: vatsakipua koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 1 ja ulostustiheyttä koskevat keskimääräiset päivittäiset pisteet enintään 3 eikä vatsakivun pahenemista tai ulostustiheyden lisääntymistä lähtötilanteesta.

Merkittävästi suuremmalla osuudella potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein tai 200 mg ihon alle 4 viikon välein, todettiin kliininen remissio viikon 24 aikapisteessä verrattuna lumelääkettä saaneisiin (400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein saaneista 60,9 % ja 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein saaneista 58,3 % vs. lumehoitoa saaneista 21,4 %, kummankin vertailun p-arvo < 0,001). Kliininen remissio todettiin viikon 48 aikapisteessä 60 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein, ja 66,1 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Endoskooppinen vaste todettiin viikon 48 aikapisteessä 44,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 100 mg guselkumabia ihon alle 8 viikon välein,

ja 51,3 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg guselkumabia ihon alle induktiohoitona ja sen jälkeen 200 mg ihon alle 4 viikon välein (kummankin p-arvo < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

GRAVITI-tutkimuksessa IBD-spesifisessä elämänlaadussa havaittiin kliinisesti merkittävää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna arvioitaessa sitä IBDQ-kokonaispisteillä viikon 12 ja viikon 24 aikapisteissä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset guselkumabin käytöstä haavaisten paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 vuorokauteen mennessä annoksen jälkeen. Guselkumabin absoluuttisen biologisen hyötösuuden arvioitiin olevan terveille tutkittaville ihon alle annetun 100 mg:n kertainjektion jälkeen noin 49 %.

Läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla 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 läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla tehdyissä kahdessa vaiheen III tutkimuksessa keskimäärin ($\pm$ keskihajonta) $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla samankaltainen kuin psoriaasia sairastavilla potilailla. Viikoilla 0 ja 4 sekä sen jälkeen 8 viikon välein ihon alle annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat myös keskimäärin noin 1,2 mikrog/ml. Ihon alle 4 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen vakaan tilan pienimmät guselkumabipitoisuudet seerumissa olivat keskimäärin noin 3,8 mikrog/ml.

Guselkumabin farmakokinetiikka oli haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla samankaltainen. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa oli 8 viikon aikapisteessä suositellun laskimoon annettavan induktiohoito-ohjelman jälkeen, eli viikoilla 0, 4 ja 8 annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen, 68,27 mikrog/ml, ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla se oli 70,5 mikrog/ml.

Guselkumabin keskimääräiseksi huippupitoisuudeksi seerumissa viikon 8 aikapisteessä arvioitiin haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla 28,8 mikrog/ml ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla 27,7 mikrog/ml, kun potilaat olivat saaneet suositellun induktiohoito-ohjelman 400 mg guselkumabia ihon alle viikoilla 0, 4 ja 8. Systeeminen kokonaisaltistus (AUC) oli suositellun induktiohoidon jälkeen samankaltainen annettaessa induktiohoito ihon alle tai laskimoon.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,4 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,7 mikrog/ml.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabin keskimääräinen vakaan tilan pienin (trough) pitoisuus seerumissa oli ihon alle annettavan ylläpitohoidon jälkeen seuraava: 8 viikon välein

annettujen 100 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 1,2 mikrog/ml ja 4 viikon välein annettujen 200 mg:n guselkumabiannosten jälkeen 10,1 mikrog/ml.

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 puoliintumisaika ($T_{1/2}$) keskiarvo oli terveillä tutkittavilla noin 17 vuorokautta, läiskäpsoriaasia sairastavilla potilailla noin 15–18 vuorokautta kaikissa tutkimuksissa ja haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla noin 17 vuorokautta.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että tulehduskipulääkkeiden, atsatiopriinin, merkaptopuriinin, suun kautta otettavien kortikosteroidien ja csDMARD-lääkkeiden, kuten metotreksaatin, samanaikainen käyttö ei vaikuttanut guselkumabin puhdistumaan.

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. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla guselkumabipitoisuus seerumissa oli suunnilleen suhteessa annokseen, kun valmiste annettiin laskimoon.

Pediatriset potilaat

Guselkumabin farmakokinetiikkaa pediatriasilla potilailla ei ole varmistettu.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 384 läiskäpsoriaasia sairastavasta potilaasta 70 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja heistä 4 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista 746 nivelpsoriaasia sairastavasta potilaasta yhteensä 38 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja yksikään potilas ei ollut 75-vuotias tai vanhempi. Guselkumabille vaiheen II/III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 859:stä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavasta potilaasta yhteensä 52 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Guselkumabille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa altistuneista ja populaatiofarmakokineettiseen analyysiin mukaan otetuista 1 009 Crohnin tautia sairastavasta potilaasta yhteensä 39 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 5 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita.

Läiskäpsoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavista potilaista tehty populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet CL/F-estimaatissa 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. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella kreatiniinipuhdistumalla tai maksan toiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta guselkumabin puhdistumaan.

Paino

Guselkumabin puhdistuma lisääntyy ja jakautumistilavuus suurenee painon lisääntyessä, mutta kliinisiin tutkimustietoihin perustuvat havainnot osoittavat, ettei annosta tarvitse muuttaa painon perusteella.

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 23-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen altistukseen laskimoon annetun 200 mg:n annoksen jälkeen. 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 vaikuttavaa ainetta 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

Etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti
Histidiini
Histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Tremfya-valmiste

saa laimentaa vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Tremfya-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman laskimoyhteyden kautta.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Laimennettu infuusioneste, liuos

Laimennettua infuusionestettä, liuosta, voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa enintään 10 tuntia. Säilytysaika huoneenlämmössä alkaa, kun laimennettu liuos on valmistettu. Infuusion antamisen pitää päättyä 10 tunnin kuluessa infuusiopussiin laimentamisen jälkeen.

Ei saa jäätyä.

Hävitä infuusionesteen, liuoksen, käyttämättä jäävä osa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

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

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

200 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten, tyyppin I kirkkaassa lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu butyylikumitulpalla, alumiinisinetillä ja polypropeenillä irti napsauttavalla suojalevyllä.

Tremfya-valmistetta on saatavana 1 injektiopullon pakkauksina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveystieteiden ammattilaisen on laimennettava, valmistettava ja infusoitava Tremfya-liuos laskimoon annettavaa infuusiota varten noudattamalla aseptista tekniikkaa. Tremfya ei sisällä säilytysaineita. Yksi injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten.

Tarkista Tremfya-valmiste ennen antamista silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien havaitsemiseksi. Tremfya on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa voi olla pieniä läpikuultavia hiukkasia. Liuosta, jossa on isoja hiukkasia, värjäytymiä tai sameutta, ei saa käyttää.

Laimennus- ja anto-ohjeet

Lisää Tremfya-valmiste seuraavasti 250 ml:n laskimoinfuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä:

1. Vedä 250 ml:n infuusiopussista 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ja hävitä se. Määrä vastaa infuusiopussiin lisättävää Tremfya-tilavuutta.
2. Vedä injektiopullostani 20 ml Tremfya-valmistetta ja lisää se 250 ml:n laskimoinfuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 0,8 mg/ml. Sekoita laimennettua liuosta varovasti. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäljelle jäävä liuos.
3. Tarkista laimennettu liuos ennen infuusiota silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien havaitsemiseksi. Infusoi laimennettu liuos vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona.
4. Käytä vain infuusiövälineitä, joissa on letkunsisäinen, steriili, pyrogeeniton, niukasti proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 mikrometriä).
5. Tremfya-valmistetta ei saa infusoida samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman laskimoyhteyden kautta.

6. Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1234/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. marraskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku / 100 mg PushPen injektioneste, liuos, esitäytetty kynä / 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku / 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

100 mg OnePress injektioneste, liuos, esitäytetty kynä / 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 2 esitäytettyä ruiskua (kaksi 1 esitäytetyn ruiskun pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/004 (2 pakkausta, kumpikin sisältää 1 esitötetyn ruiskun)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tremfya 100 mg injektioneste
guselkumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg OnePress injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

Lue käyttöohjeet kokonaan ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg OnePress injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 2 esitäytettyä kynää (kaksi 1 esitäytetyn kynän pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/003 (2 pakkausta, kumpikin sisältää 1 esitötetyn kynän)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremfya 100 mg OnePress injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä
Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

Lue käyttöohjeet kokonaan ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.

Pidä esitetyt kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tremfya 100 mg injektioneste
guselkumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg PushPen injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg PushPen injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 2 esitäytettyä kynää (kaksi 1 esitäytetyn kynän pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/011 (2 pakkausta, kumpikin sisältää 1 esitötetyn kynän)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 100 mg PushPen injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä
Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tremfya 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tremfya 100 mg injektioneste
guselkumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 2 esitäytettyä ruiskua (kaksi 1 esitäytetyn ruiskun pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/007 (2 pakkausta, kumpikin sisältää 1 esitötetyn ruiskun)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku
Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tremfya 200 mg injektioneste
guselkumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
PushPen
1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tremfya 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

PushPen

Kerrannaispakkaus: 2 esitäytettyä kynää (kaksi 1 esitäytetyn kynän pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/009 (2 pakkausta, kumpikin sisältää 1 esitötetyn kynän)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

PushPen

1 esitäytetty kynä

Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tremfya 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tremfya 200 mg injektioneste
guselkumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
guselkumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektio pullo sisältää 200 mg guselkumabia 20 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, metioniini, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
200 mg/20 ml
1 injektio pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laimennettuna i.v.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1234/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tremfya 200 mg steriili konsentraatti
guselkumabi

2. ANTOTAPA

Laimennettuna i.v.
Ei saa ravistaa.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/20 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tremfya 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku guselkumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta
3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään

Tremfya sisältää vaikuttavana aineena guselkumabia, joka on eräs valkuaisaine (proteiini), jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä IL-23-nimisen valkuaisaineen toiminnan. Psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien henkilöiden elimistössä on tavanomaista enemmän IL-23-valkuaisainetta.

Läiskäpsoriaasi

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa ihoon ja kynsiin.

Tremfya voi parantaa ihon kuntoa ja kynsien ulkonäköä sekä vähentää oireita, kuten suomaisuutta, irtoamista, hilseilyä, kutinaa, kipua ja kirvelyä.

Nivelpsoriaasi

Tremfya-valmistetta käytetään nivelpsoriaasin hoitoon. Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, johon liittyy usein läiskäpsoriaasi. Jos sinulla on nivelpsoriaasi, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä hoitoa, sinulle annetaan Tremfya-valmistetta vähentämään sairauden oireita. Tremfya-valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä toisen lääkkeen eli metotreksaatin kanssa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla Tremfya-hoito vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, hidastaa nivelten rustojen ja luiden vaurioitumista sekä parantaa kykyäsi suoriutua päivittäisistä toiminnoista.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien verisiä ulosteita sekä tarvetta kiirehtiä WC:hen ja käyntikertoja WC:ssä, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

Crohnin tauti

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon. Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Crohnin tautia sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien ripulia, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

Älä käytä Tremfya-valmistetta

- jos olet allerginen guselkumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet, että saatat olla allerginen, käänny lääkärin puoleen ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.
- jos sinulla on aktiivinen infektio, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

- jos saat infektioon hoitoa
- jos sinulla on infektio, joka ei parane tai uusiutuu toistuvasti
- jos sairastat tuberkuloosia tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä
- jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio tai sinulla on infektion oireita (ks. jäljempänä kohdasta Tarkkaile infektiota ja allergisia reaktioita)
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai tarvitset rokotuksen Tremfya-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilöstöltä tai sairaanhoitajalta ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.

Lääkäri voi katsoa verikokeet tarpeelliseksi sen tarkistamiseksi, onko maksaentsyymipitoisuus suurentunut ennen Tremfya-hoidon aloittamista tai hoidon aikana. Maksaentsyymipitoisuus voi suurentua Tremfya-hoitoa 4 viikon välein saavilla potilailla yleisemmin kuin Tremfya-hoitoa 8 viikon välein saavilla potilailla (ks. kohta 3 Miten Tremfya-valmistetta käytetään).

Tarkkaile infektiota ja allergisia reaktioita

Tremfya-hoidosta voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergisia reaktioita ja infektiota. Sinun on tarkkailtava Tremfya-hoidon aikana niiden oireita.

Infektioiden oireita tai löydöksiä voivat olla kuume tai flunssan kaltaiset oireet, lihassärky, yskä, hengästyneisyys, kirvely virtsatessa tai lisääntynyt virtsaamistiheys, verinen lima, painon lasku, ripuli tai mahakipu, psoriaasin oireista poikkeava ihon tai haavojen kuumotus, punoitus tai kipu.

Tremfya-hoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita. Niiden oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, pyöräytyksen tunne tai heitehuimaus tai nokkosihottuma (ks. Vakavat haittavaikutukset kohdassa 4).

Jos havaitset mahdolliseen vakavaan allergiseen reaktioon tai infektioon viittaavia oireita, lopeta Tremfya-hoito ja ilmoita siitä lääkärille tai hakeudu **heti** lääkärinhoitoon.

Lapset ja nuoret

Tremfya-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tremfya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut tai olet saamassa rokotuksen. Sinulle ei saa antaa Tremfya-hoidon aikana tietyntyyppisiä rokotuksia (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita).

Raskaus ja imetys

- Tremfya-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun tulee välttää raskaaksi tulemistä ja käyttää riittävää ehkäisyä Tremfya-hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan viimeisen Tremfya-annoksen jälkeen. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Tremfya-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tremfya ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tremfya sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Tremfya-valmistetta annetaan ja miten pitkään

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää käyttää Tremfya-valmistetta.

Läiskäpsoriaasi

- Ensimmäinen annos on 100 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) pistoksena ihon alle. Lääkkeen voi antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Ensimmäisen annoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua, ja sen jälkeen aina 8 viikon välein.

Nivelpsoriaasi

- Ensimmäinen annos on 100 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) pistoksena ihon alle. Lääkkeen voi antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Ensimmäisen annoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua, ja sen jälkeen aina 8 viikon välein. Joillekin potilaille Tremfya-valmistetta voidaan antaa ensimmäisen annoksen jälkeen 4 viikon välein. Lääkäri päättää, miten usein saat Tremfya-hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja sen jälkeen jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Crohnin tauti

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Saatat päättää yhdessä lääkärin kanssa, että pistät Tremfya-pistokset itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Tremfya-pistos pistetään itse. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysymyksiä pistoksen pistämisestä itse. On tärkeää, ettet yritä pistää pistosta itse ennen kuin olet saanut siihen lääkäriltä tai sairaanhoitajalta opastuksen.

Lue ennen Tremfya-valmisteen käyttöä tarkoin Käyttöohjeet, jotka ovat pakkauksessa.

Jos otat enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet saanut enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos annos on annettu lääkärin määräyksen mukaista päivämäärää aiemmin, kerro siitä lääkärille.

Jos unohdat käyttää Tremfya-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Tremfya-annoksen, kerro siitä lääkärille.

Jos lopetat Tremfya-valmisteen käytön

Älä lopeta Tremfya-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Mahdollisesti vakava allerginen reaktio (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta), jonka oireita tai löydöksiä voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punaista ihottumaa tai koholla olevia paukamia
- pyöräytyksen tunne, matala verenpaine tai heitehuimaus.

Muut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jos jokin näistä haittavaikutuksista pahenee vaikea-asteiseksi, käänny heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- hengitystieinfektiot.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- nivelkipu
- ripuli
- suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus
- ihottuma
- pistoskohdan punoitus, ärsytys tai kipu.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- tietäntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähentynyt määrä
- yskänrokko (*herpes simplex* -infektiot)
- ihon sieni-infektio esimerkiksi varpaiden välissä (esim. jalkasila)
- vatsatauti (gastroenteriitti)
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ruiskun etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Ei saa ravistaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia. Ota kotelo ennen käyttöä jääkaapista, mutta anna esitätetyn ruiskun olla ulkopakkauksessa. Odota 30 minuuttia ja anna esitätetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tremfya sisältää

- Vaikuttava aine on guselkumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 100 mg guselkumabia 1 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tremfya on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos (injektioneste). Sitä on saatavana yhden esitäytetyn ruiskun pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, joissa on kaksi yhden esitäytetyn ruiskun sisältävää pakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

**Käyttöohjeet
Tremfya
100 mg:n esitäytetty ruisku**



KERTAKÄYTTÖINEN LAITE

Tärkeää

Jos lääkäri päättää, että sinä voit tai sinua hoitava henkilö voi pistää Tremfya-pistokset kotona, sinulle opastetaan ennen kuin yrität pistää pistosta, miten Tremfya valmistellaan ja pistetään esitäytetyllä ruiskulla oikein.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät Tremfya- esitäytettyä ruiskua ja aina uuden pakkauksen saatuasi. Ohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Tämä käyttöohje ei korvaa keskustelua lääkärin kanssa sairautesi ja hoitoosi liittyvistä asioista. Lue myös pakkausseloste huolellisesti ennen pistoshoidon aloittamista ja käännä lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Tremfya- esitäytetty ruisku on tarkoitettu pistoksen antamiseen ihon alle, ei lihakseen eikä laskimoon. Neula vetäytyy pistoksen jälkeen laitteen runkoon ja lukkiutuu paikoilleen.



Säilytysohjeet

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

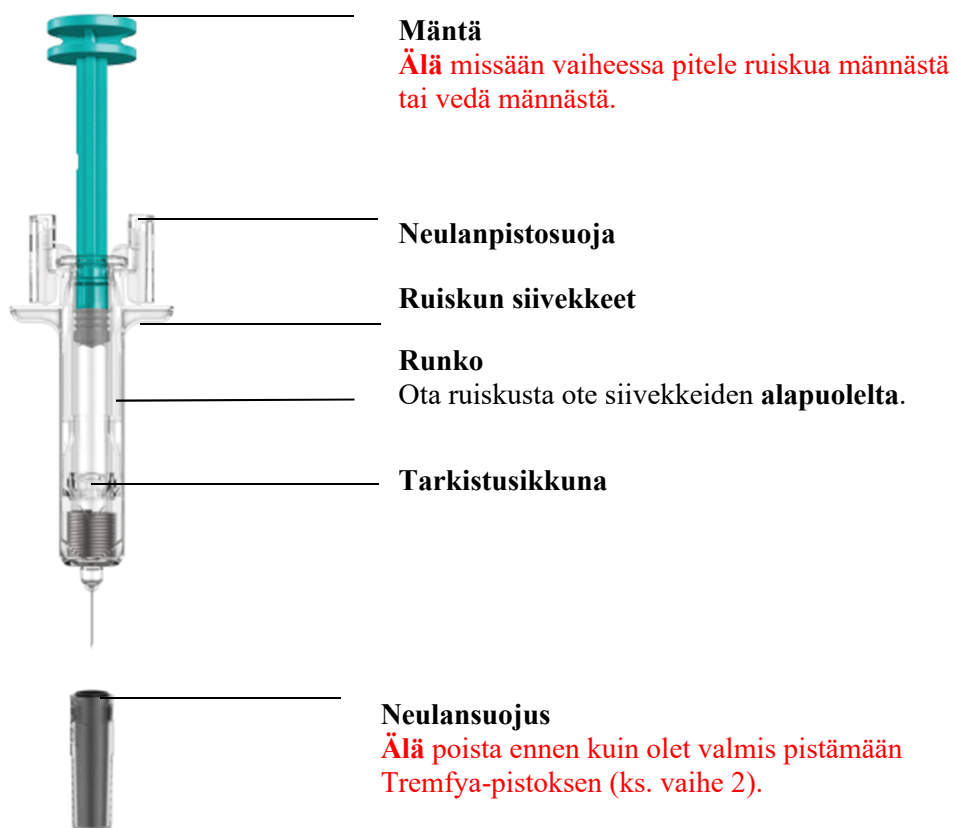
Pidä esitäytetty ruisku alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta ja fyysiseltä vahingoittumiselta suojattuna.

Säilytä Tremfya ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

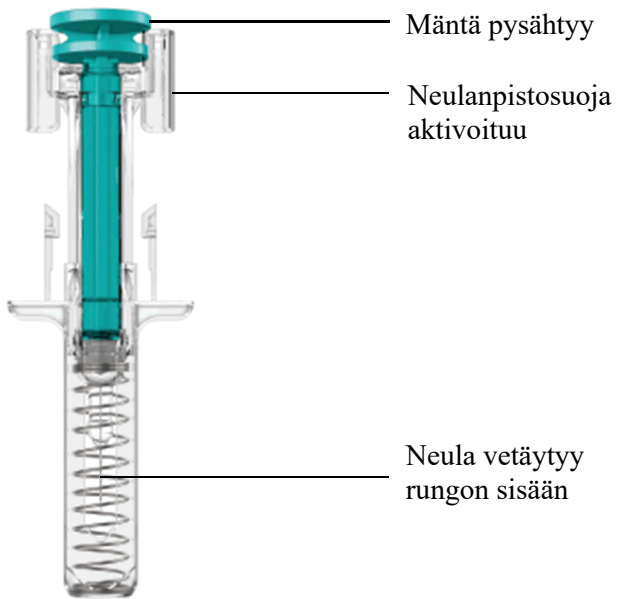
Älä ravista esitäytettyä ruiskua missään vaiheessa.

Esitäytetty ruisku

Ennen pistosta



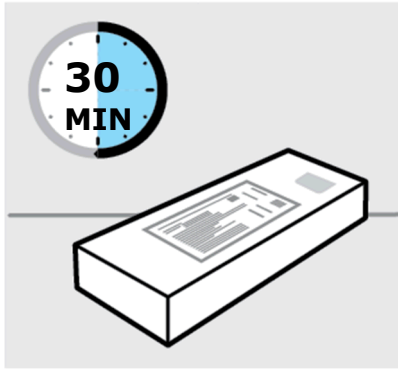
Pistoksen jälkeen



Tarvitset seuraavat tarvikkeet:

- **1 desinfiointipyyhe**
- **1 pumpulituppo tai sideharsotaitos**
- **1 laastari**
- **1 terävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia (ks. vaihe 3)**

1. Pistoksen valmistelu



Tarkista kotelo

Ota esitäytetyn ruiskun sisältävä kotelo jääkaapista.

Anna esitäytetyn ruiskun olla kotelossa, ja anna sen lämmetä tasaisella alustalla huoneenlämpöiseksi **vähintään 30 minuutin ajan** ennen käyttöä.

Älä lämmitä sitä millään muulla tavoin.

Tarkista kotelon takapuolelta **viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP)**.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohitettu.

Älä pistä liuosta, jos kotelon perforointi on rikottu.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden pakkauksen.



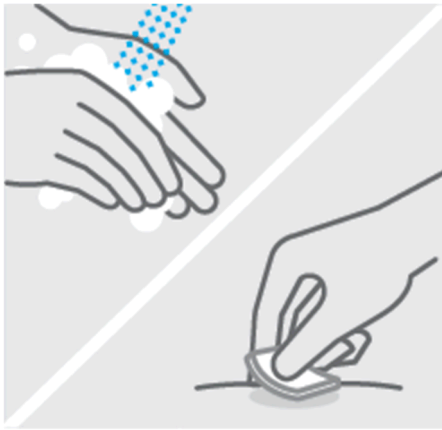
Valitse pistoskohta

Valitse jokin seuraavista pistoskohdista:

- **Reiden etuosa** (suositeltu)
- Alavatsa
Älä pistä alle 5 senttimetrin etäisyydelle navasta.
- Olkavarren takaosa (jos sinua hoitava henkilö antaa pistoksen)

Älä pistä pistosta aristavalle, hilseilevälle, punoittavalle, äläkä alueelle, jolla on mustelmia tai kovettumia.

Älä pistä pistosta alueelle, jolla on arpia tai raskausarpia.

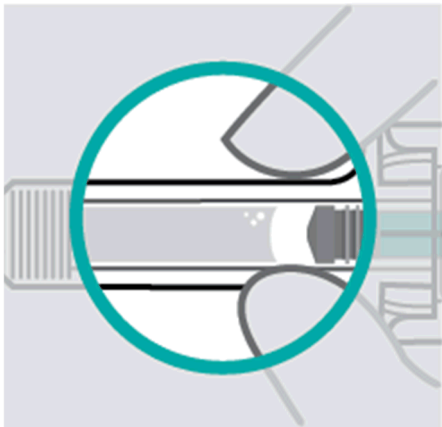


Puhdista pistoskohta

Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.

Pyyhi valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua.

Älä kosketa, tuuleta tai puhalla pistoskohtaa sen jälkeen, kun olet puhdistanut sen.



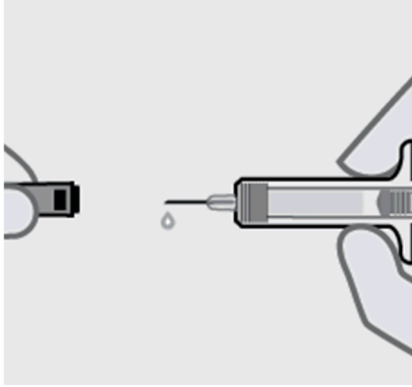
Tarkista liuos

Ota esitäytetty ruisku pois kotelosta.

Tarkista liuos tarkistusikkunasta. Sen pitää olla väritöntä tai hieman keltaista, ja se saattaa sisältää joitakin pieniä valkoisia tai kirkkaita hiukkasia. Siinä voi olla näkyvissä myös yksi tai useita kuplia. Se on normaalia.

Älä pistä liuosta, jos se on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia. Jos olet epävarma, soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden pakkauksen.

2. Tremfya-pistoksen pistäminen esitäytetyllä ruiskulla



Poista neulansuojus

Pidä ruiskua rungosta ja vedä neulansuojus suoraan pois.

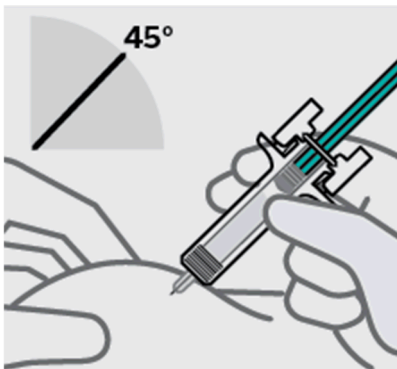
Nestepisaran havaitseminen on normaalia.

On tärkeää, että pistät pistoksen 5 minuutin kuluessa neulansuojuksen poistamisesta.

Älä laita neulansuojusta takaisin paikoilleen, koska neula saattaa vahingoittua.

Älä kosketa neulaa äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.

Jos Tremfya esitäytetty ruisku putoaa, **älä** käytä sitä. Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden pakkauksen.



Aseta sormet paikoilleen ja työnnä neula ihoon

Aseta peukalo, etusormi ja keskisormi kuvan osoittamalla tavalla **aivan siivekkeiden alapuolelle**.

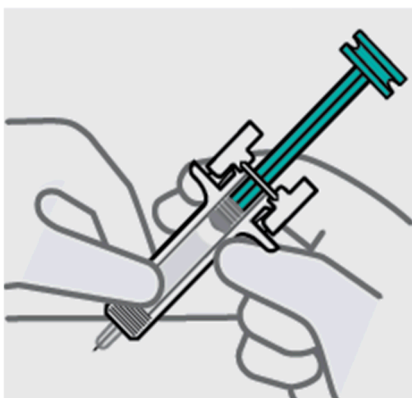
Älä kosketa mäntää tai ruiskun siivekkeiden yläpuolista aluetta, koska neulanpistosuoja saattaa aktivoitua.

Purista toisella kädellä pistoskohdan iho poimulle.

Aseta ruisku iholle noin 45 asteen kulmassa.

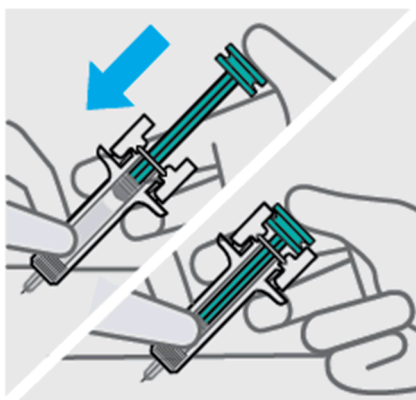
On tärkeää, että puristat ihoa riittävästi, jotta **pistos osuu ihon alle** eikä lihakseen.

Työnnä neula ihoon nopealla liikkeellä, kuin heittäisit tikkaa.



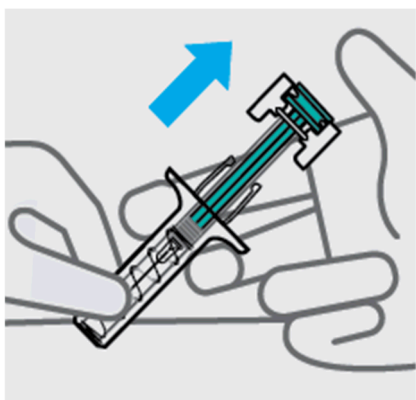
Vapauta poimulle puristettu iho ja aseta käsi uuteen kohtaan

Ota vapaalla kädellä ote ruiskun rungosta.



Paina mäntää

Aseta toisen käden peukalo männän päälle ja paina mäntää, **kunnes se ei painu enää.**



Lopeta männän painaminen

Neulanpistosuoja asettuu neulan suojaksi ja lukittuu paikoilleen vetäen neulan pois ihosta.

3. Pistoksen jälkeen

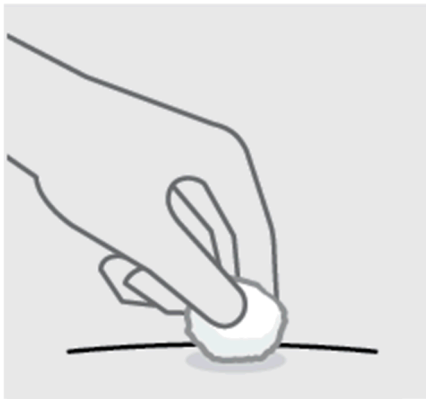


Hävitä esitäytetty ruisku heti

Laita esitäytetty ruisku heti käytön jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun jätteastiaan.

Älä hävitä esitäytettyä ruiskua talousjätteiden mukana.

Hävitä täyttynyt jätteastia lääkärin tai sairaanhoitajan antamien ohjeiden mukaisesti.



Tarkista pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla näkyvissä vähän verta tai nestettä. Paina pistoskohtaa pumpulitupolla tai sideharsotaitoksella, kunnes verenvuoto tyrehtyy.

Älä hankaa pistoskohtaa.

Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Pistos on nyt annettu!



Tarvitsetko apua?

Soita lääkärille, jos sinulla on kysymyksiä. Jos haluat lisätietoja tai antaa palautetta, ks. paikallisen edustajan yhteystiedot pakkausselosteesta.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tremfya 100 mg OnePress injektioneste, liuos, esitäytetty kynä guselkumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta
3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään

Tremfya sisältää vaikuttavana aineena guselkumabia, joka on eräs valkuaisaine (proteiini), jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä IL-23-nimisen valkuaisaineen toiminnan. Psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien henkilöiden elimistössä on tavanomaista enemmän IL-23-valkuaisainetta.

Läiskäpsoriaasi

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa ihoon ja kynsiin.

Tremfya voi parantaa ihon kuntoa ja kynsien ulkonäköä sekä vähentää oireita, kuten suomaisuutta, irtoamista, hilseilyä, kutinaa, kipua ja kirvelyä.

Nivelpsoriaasi

Tremfya-valmistetta käytetään nivelpsoriaasin hoitoon. Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, johon liittyy usein läiskäpsoriaasi. Jos sinulla on nivelpsoriaasi, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä hoitoa, sinulle annetaan Tremfya-valmistetta vähentämään sairauden oireita. Tremfya-valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä toisen lääkkeen eli metotreksaatin kanssa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla Tremfya-hoito vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, hidastaa nivelten rustojen ja luiden vaurioitumista sekä parantaa kykyäsi suoriutua päivittäisistä toiminnoista.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien verisiä ulosteita sekä tarvetta kiirehtiä WC:hen ja käyntikertoja WC:ssä, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

Crohnin tauti

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon. Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Crohnin tautia sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien ripulia, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

Älä käytä Tremfya-valmistetta

- jos olet allerginen guselkumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet, että saatat olla allerginen, käänny lääkärin puoleen ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.
- jos sinulla on aktiivinen infektio, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

- jos saat infektioon hoitoa
- jos sinulla on infektio, joka ei parane tai uusiutuu toistuvasti
- jos sairastat tuberkuloosia tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä
- jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio tai sinulla on infektion oireita (ks. jäljempänä kohdasta Tarkkaile infektiota ja allergisia reaktioita)
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai tarvitset rokotuksen Tremfya-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilöstöltä tai sairaanhoitajalta ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.

Lääkäri voi katsoa verikokeet tarpeellisiksi sen tarkistamiseksi, onko maksaentsyymipitoisuus suurentunut ennen Tremfya-hoidon aloittamista tai hoidon aikana. Maksaentsyymipitoisuus voi suurentua Tremfya-hoitoa 4 viikon välein saavilla potilailla yleisemmin kuin Tremfya-hoitoa 8 viikon välein saavilla potilailla (ks. kohta 3 Miten Tremfya-valmistetta käytetään).

Tarkkaile infektiota ja allergisia reaktioita

Tremfya-hoidosta voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergisia reaktioita ja infektiota. Sinun on tarkkailtava Tremfya-hoidon aikana niiden oireita.

Infektioiden oireita tai löydöksiä voivat olla kuume tai flunssan kaltaiset oireet, lihassärky, yskä, hengästyneisyys, kirvely virtsatessa tai lisääntynyt virtsaamistiheys, verinen lima, painon lasku, ripuli tai mahakipu, psoriaasin oireista poikkeava ihon tai haavojen kuumotus, punoitus tai kipu.

Tremfya-hoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita. Niiden oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, pyöräytyksen tunne tai heitehuimaus tai nokkosihottuma (ks. Vakavat haittavaikutukset kohdassa 4).

Jos havaitset mahdolliseen vakavaan allergiseen reaktioon tai infektioon viittaavia oireita, lopeta Tremfya-hoito ja ilmoita siitä lääkärille tai hakeudu **heti** lääkärinhoitoon.

Lapset ja nuoret

Tremfya-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tremfya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut tai olet saamassa rokotuksen. Sinulle ei saa antaa Tremfya-hoidon aikana tietyntyyppisiä rokotuksia (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita).

Raskaus ja imetys

- Tremfya-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun tulee välttää raskaaksi tulemistä ja käyttää riittävää ehkäisyä Tremfya-hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan viimeisen Tremfya-annoksen jälkeen. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Tremfya-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tremfya ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tremfya sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty kynä, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Tremfya-valmistetta annetaan ja miten pitkään

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää käyttää Tremfya-valmistetta.

Läiskäpsoriaasi

- Ensimmäinen annos on 100 mg (yhden esitäytetyn kynän sisältö) pistoksena ihon alle. Lääkkeen voi antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Ensimmäisen annoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua, ja sen jälkeen aina 8 viikon välein.

Nivelpsoriaasi

- Ensimmäinen annos on 100 mg (yhden esitäytetyn kynän sisältö) pistoksena ihon alle. Lääkkeen voi antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Ensimmäisen annoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua, ja sen jälkeen aina 8 viikon välein. Joillekin potilaille Tremfya-valmistetta voidaan antaa ensimmäisen annoksen jälkeen 4 viikon välein. Lääkäri päättää, miten usein saat Tremfya-hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja sen jälkeen jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Crohnin tauti

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Saatat päättää yhdessä lääkärin kanssa, että pistät Tremfya-pistokset itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Tremfya-pistos pistetään itse. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysymyksiä pistoksen pistämisestä itse. On tärkeää, ettet yritä pistää pistosta itse ennen kuin olet saanut siihen lääkäriltä tai sairaanhoitajalta opastuksen.

Lue ennen Tremfya-valmisteen käyttöä tarkoin Käyttöohjeet, jotka ovat pakkauksessa.

Jos otat enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet saanut enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos annos on annettu lääkärin määräyksen mukaista päivämäärää aiemmin, kerro siitä lääkärille.

Jos unohdat käyttää Tremfya-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Tremfya-annoksen, kerro siitä lääkärille.

Jos lopetat Tremfya-valmisteen käytön

Älä lopeta Tremfya-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Mahdollisesti vakava allerginen reaktio (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta), jonka oireita tai löydöksiä voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punaista ihottumaa tai koholla olevia paukamia
- pyöräytyksen tunne, matala verenpaine tai heitehuimaus.

Muut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jos jokin näistä haittavaikutuksista pahenee vaikea-asteiseksi, käänny heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- hengitystieinfektiot.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- nivelkipu
- ripuli
- suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus
- ihottuma
- pistoskohdan punoitus, ärsytys tai kipu.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- tietäntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähentynyt määrä
- yskänrokko (*herpes simplex* -infektiot)
- ihon sieni-infektio esimerkiksi varpaiden välissä (esim. jalkasila)
- vatsatauti (gastroenteriitti)
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä esitetytyn kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä esitetytyn kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Ei saa ravistaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia. Ota kotelo ennen käyttöä jääkaapista, mutta anna esitetytyn kynän olla ulkopakkauksessa. Odota 30 minuuttia ja anna esitetytyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tremfya sisältää

- Vaikuttava aine on guselkumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mg guselkumabia 1 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tremfya on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos (injektioneste). Sitä on saatavana yhden esitäytetyn kynän pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, joissa on kaksi yhden esitäytetyn kynän sisältävää pakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

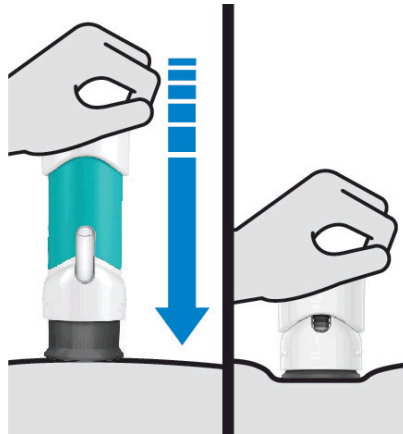
Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

**Käyttöohjeet
Tremfya
100 mg:n OnePress esitäytetty kynä**



KERTAKÄYTTÖINEN LAITE

Tärkeää

Jos lääkäri päättää, että sinä voit tai sinua hoitava henkilö voi pistää Tremfya-pistokset kotona, sinulle opastetaan, miten Tremfya valmistellaan ja pistetään esitäytetyllä kynällä oikein.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät Tremfya- esitäytettyä kynää ja aina uuden esitäytetyn kynän käytön yhteydessä. Ohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Tämä käyttöohje ei korvaa keskustelua lääkärin kanssa sairautesi ja hoitoosi liittyvistä asioista.

Lue myös pakkausseloste huolellisesti ennen pistoshoidon aloittamista ja käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Jotta pistät täyden annoksen, paina pistoksen aikana kädensija kokonaan alas, kunnes kynän rungon vihreä osa ei ole enää näkyvissä.

ÄLÄ NOSTA ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ pistämisen aikana. Jos nostat esitäytettyä kynää, se lukittuu etkä saa täyttä annosta.



Säilytysohjeet

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Älä ravista esitäytettyä kynää missään vaiheessa.

Pidä esitäytetty kynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta ja fyysiseltä vahingoittumiselta suojattuna.

Säilytä Tremfya ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.



Tarvitsetko apua?

Soita lääkärille, jos sinulla on kysymyksiä. Jos haluat lisätietoja tai antaa palautetta, ks. paikallisen edustajan yhteystiedot pakkausselosteesta.

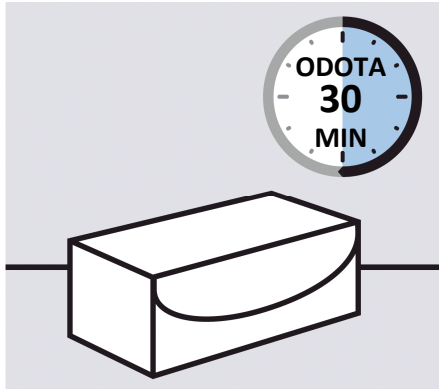
Esitäytetty kynä



Tarvitset seuraavat tarvikkeet:

- 1 desinfiointipyyhe
- 1 pumpulituppo tai sideharsotaitos
- 1 laastari
- 1 terävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia (ks. vaihe 3)

1. Pistoksen valmistelu

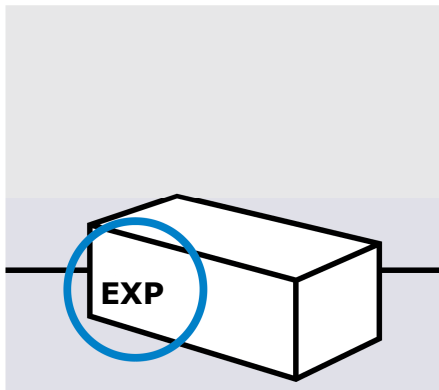


Tarkista kotelo ja anna Tremfya-valmisteen lämmetä huoneenlämpöiseksi

Ota esitäytetyn kynän sisältävä kotelo jääkaapista.

Anna esitäytetyn kynän olla kotelossa, ja anna sen lämmetä tasaisella alustalla huoneenlämpöiseksi **noin 30 minuutin ajan** ennen käyttöä.

Älä lämmitä sitä millään muulla tavoin.



Tarkista kotelosta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP).

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohitettu.

Älä pistä liuosta, jos kotelon sinetti on rikottu.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.

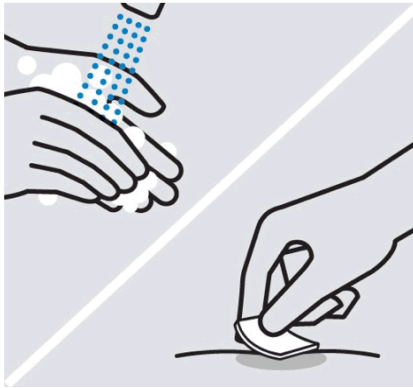


Valitse pistoskohta

Valitse jokin seuraavista pistoskohdista:

- **Reiden etuosa** (suositeltu)
- Alavatsa
- **Älä pistä** alle 5 senttimetrin etäisyydelle navasta.
- Olkavarren takaosa (jos sinua hoitava henkilö antaa pistoksen)

Älä pistä pistosta aristavalle, hilseilevälle, punoittavalle, äläkä alueelle, jolla on mustelmia tai kovettumia, arpia tai raskausarpia.



Pese kädet

Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.

Puhdista pistoskohta

Pyyhi valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua.

Älä kosketa, tuuleta tai puhalla pistoskohtaa sen jälkeen, kun olet puhdistanut sen.



Tarkista liuos ikkunasta

Ota esitäytetty kynä pois kotelosta.

Tarkista liuoksen ulkonäkö ikkunasta. Sen pitää olla väritöntä tai hieman keltaista, ja se saattaa sisältää joitakin pieniä valkoisia tai kirkkaita hiukkasia. Siinä voi olla näkyvissä myös yksi tai useita kuplia.

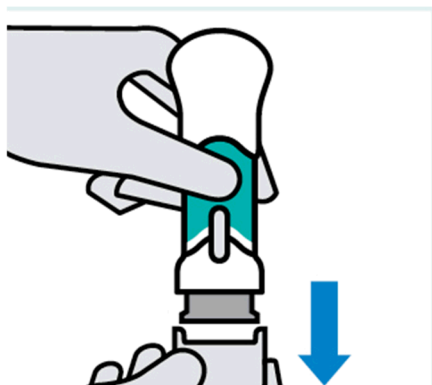
Se on normaalia.

Älä pistä liuosta, jos se on

- sameaa tai
- värjäytynyttä tai
- siinä on isoja hiukkasia.

Jos olet epävarma, soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.

2. Tremfya-pistoksen pistäminen esitäytetyllä kynällä



Kun olet valmis pistämään pistoksen, vedä pohjan suojakorkki irti

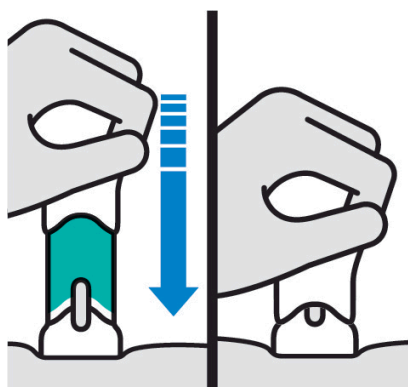
Älä kosketa neulansuojaa suojakorkin poistamisen jälkeen. On normaalia havaita muutamia nestepisaroita.

Pistä pistos 5 minuutin kuluessa suojakorkin poistamisesta.

Älä laita suojakorkkia takaisin paikoilleen, koska neula saattaa vahingoittua.

Jos esitäytetty kynä putoaa suojakorkin poistamisen jälkeen, **älä** käytä sitä.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.



Aseta kynä kohtisuoraan iholle

Paina kädensija kokonaan alas, kunnes kynän rungon vihreä osa ei ole näkyvissä

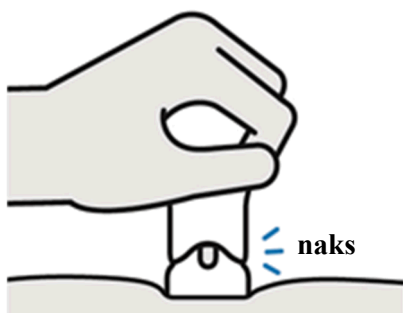
ÄLÄ NOSTA ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ PISTÄMISEN AIKANA!

Jos nostat kynää, neulansuojus lukittuu paikoilleen, keltainen nauha tulee näkyviin etkä saa täyttä annosta.

Saatat kuulla naksahduksen, kun pistäminen alkaa. Jatka painamista.

Jos tunnet vastusta, jatka painamista, sillä se on normaalia.

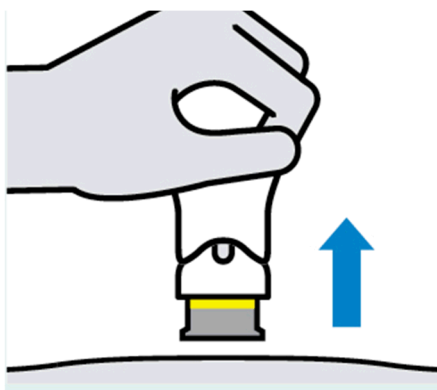
Painamalla pistät lääkkeen. Paina itsellesi miellyttävällä tuntuvalle nopeudella.



Varmista, että pistos on annettu

Pistos on annettu, kun

- **kynän rungon vihreä osa ei ole enää näkyvissä**
- et pysty painamaan kädensijaa enää alemmas
- saatat kuulla naksahduksen.



Nosta kohtisuoraan pois ihosta

Keltainen nauha osoittaa, että neulansuojus on lukkiutunut paikoilleen.

3. Pistoksen jälkeen



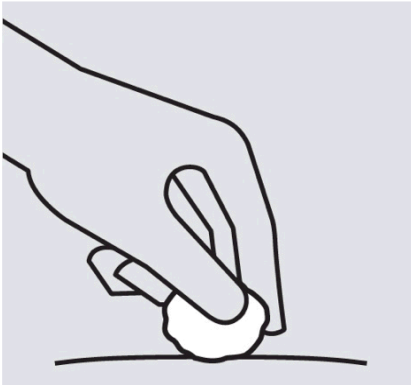
Hävitä esitäytetty kynä heti

Laita esitäytetty kynä heti käytön jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Hävitä täyttynyt jäteastia lääkärin tai sairaanhoitajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Älä hävitä esitäytettyä kynää talousjätteiden mukana.

Älä kierrätä terävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa.



Tarkista pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla näkyvissä vähän verta tai nestettä. Paina pistoskohtaa pumpulitupolla tai sideharsotaitoksella, kunnes verenvuoto tyrehtyy.

Älä hankaa pistoskohtaa.

Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Pistos on nyt annettu!

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tremfya 100 mg PushPen injektioneste, liuos, esitäytetty kynä guselkumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta
3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään

Tremfya sisältää vaikuttavana aineena guselkumabia, joka on eräs valkuaisaine (proteiini), jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä IL-23-nimisen valkuaisaineen toiminnan. Psoriaasia, nivelpsoriaasia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien henkilöiden elimistössä on tavanomaista enemmän IL-23-valkuaisainetta.

Läiskäpsoriaasi

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Läiskäpsoriaasi on tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa ihoon ja kynsiin.

Tremfya voi parantaa ihon kuntoa ja kynsien ulkonäköä sekä vähentää oireita, kuten suomaisuutta, irtoamista, hilseilyä, kutinaa, kipua ja kirvelyä.

Nivelpsoriaasi

Tremfya-valmistetta käytetään nivelpsoriaasin hoitoon. Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen nivelsairaus, johon liittyy usein läiskäpsoriaasi. Jos sinulla on nivelpsoriaasi, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä hoitoa, sinulle annetaan Tremfya-valmistetta vähentämään sairauden oireita. Tremfya-valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä toisen lääkkeen eli metotreksaatin kanssa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla Tremfya-hoito vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, hidastaa nivelten rustojen ja luiden vaurioitumista sekä parantaa kykyäsi suoriutua päivittäisistä toiminnoista.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien verisiä ulosteita sekä tarvetta kiirehtiä WC:hen ja käyntikertoja WC:ssä, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

Crohnin tauti

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon. Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Crohnin tautia sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien ripulia, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

Älä käytä Tremfya-valmistetta

- jos olet allerginen guselkumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet, että saatat olla allerginen, käänny lääkärin puoleen ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.
- jos sinulla on aktiivinen infektio, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

- jos saat infektioon hoitoa
- jos sinulla on infektio, joka ei parane tai uusiutuu toistuvasti
- jos sairastat tuberkuloosia tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä
- jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio tai sinulla on infektion oireita (ks. jäljempänä kohdasta Tarkkaile infektiota ja allergisia reaktioita)
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai tarvitset rokotuksen Tremfya-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilöstöltä tai sairaanhoitajalta ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.

Lääkäri voi katsoa verikokeet tarpeelliseksi sen tarkistamiseksi, onko maksaentsyymipitoisuus suurentunut ennen Tremfya-hoidon aloittamista tai hoidon aikana. Maksaentsyymipitoisuus voi suurentua Tremfya-hoitoa 4 viikon välein saavilla potilailla yleisemmin kuin Tremfya-hoitoa 8 viikon välein saavilla potilailla (ks. kohta 3 Miten Tremfya-valmistetta käytetään).

Tarkkaile infektiota ja allergisia reaktioita

Tremfya-hoidosta voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergisia reaktioita ja infektiota. Sinun on tarkkailtava Tremfya-hoidon aikana niiden oireita.

Infektioiden oireita tai löydöksiä voivat olla kuume tai flunssan kaltaiset oireet, lihassärky, yskä, hengästyneisyys, kirvely virtsatessa tai lisääntynyt virtsaamistiheys, verinen lima, painon lasku, ripuli tai mahakipu, psoriaasin oireista poikkeava ihon tai haavojen kuumotus, punoitus tai kipu.

Tremfya-hoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita. Niiden oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, pyöräytyksen tunne tai heitehuimaus tai nokkosihottuma (ks. Vakavat haittavaikutukset kohdassa 4).

Jos havaitset mahdolliseen vakavaan allergiseen reaktioon tai infektioon viittaavia oireita, lopeta Tremfya-hoito ja ilmoita siitä lääkärille tai hakeudu **heti** lääkärinhoitoon.

Lapset ja nuoret

Tremfya-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tremfya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut tai olet saamassa rokotuksen. Sinulle ei saa antaa Tremfya-hoidon aikana tietyntyyppisiä rokotuksia (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita).

Raskaus ja imetys

- Tremfya-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun tulee välttää raskaaksi tulemistä ja käyttää riittävää ehkäisyä Tremfya-hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan viimeisen Tremfya-annoksen jälkeen. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Tremfya-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tremfya ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tremfya sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty kynä, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Tremfya-valmistetta annetaan ja miten pitkään

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää käyttää Tremfya-valmistetta.

Läiskäpsoriaasi

- Ensimmäinen annos on 100 mg (yhden esitäytetyn kynän sisältö) pistoksena ihon alle. Lääkkeen voi antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Ensimmäisen annoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua, ja sen jälkeen aina 8 viikon välein.

Nivelpsoriaasi

- Ensimmäinen annos on 100 mg (yhden esitäytetyn kynän sisältö) pistoksena ihon alle. Lääkkeen voi antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Ensimmäisen annoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua, ja sen jälkeen aina 8 viikon välein. Joillekin potilaille Tremfya-valmistetta voidaan antaa ensimmäisen annoksen jälkeen 4 viikon välein. Lääkäri päättää, miten usein saat Tremfya-hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja sen jälkeen jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Crohnin tauti

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Saatat päättää yhdessä lääkärin kanssa, että pistät Tremfya-pistokset itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Tremfya-pistos pistetään itse. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysymyksiä pistoksen pistämisestä itse. On tärkeää, ettet yritä pistää pistosta itse ennen kuin olet saanut siihen lääkäriltä tai sairaanhoitajalta opastuksen.

Lue ennen Tremfya-valmisteen käyttöä tarkoin Käyttöohjeet, jotka ovat pakkauksessa.

Jos otat enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet saanut enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos annos on annettu lääkärin määräyksen mukaista päivämäärää aiemmin, kerro siitä lääkärille.

Jos unohdat käyttää Tremfya-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Tremfya-annoksen, kerro siitä lääkärille.

Jos lopetat Tremfya-valmisteen käytön

Älä lopeta Tremfya-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Mahdollisesti vakava allerginen reaktio (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta), jonka oireita tai löydöksiä voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punaista ihottumaa tai koholla olevia paukamia
- pyöräytyksen tunne, matala verenpaine tai heitehuimaus.

Muut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jos jokin näistä haittavaikutuksista pahenee vaikea-asteiseksi, käänny heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- hengitystieinfektiot.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- nivelkipu
- ripuli
- suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus
- ihottuma
- pistoskohdan punoitus, ärsytys tai kipu.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- tietäntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähentynyt määrä
- yskänrokko (*herpes simplex* -infektiot)
- ihon sieni-infektio esimerkiksi varpaiden välissä (esim. jalkasila)
- vatsatauti (gastroenteriitti)
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä esitetytyn kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä esitetytyn kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Ei saa ravistaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia. Ota kotelo ennen käyttöä jääkaapista, mutta anna esitetytyn kynän olla ulkopakkauksessa. Odota 30 minuuttia ja anna esitetytyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tremfya sisältää

- Vaikuttava aine on guselkumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mg guselkumabia 1 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tremfya on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos (injektioneste). Sitä on saatavana yhden esitäytetyn kynän pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, joissa on kaksi yhden esitäytetyn kynän sisältävää pakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

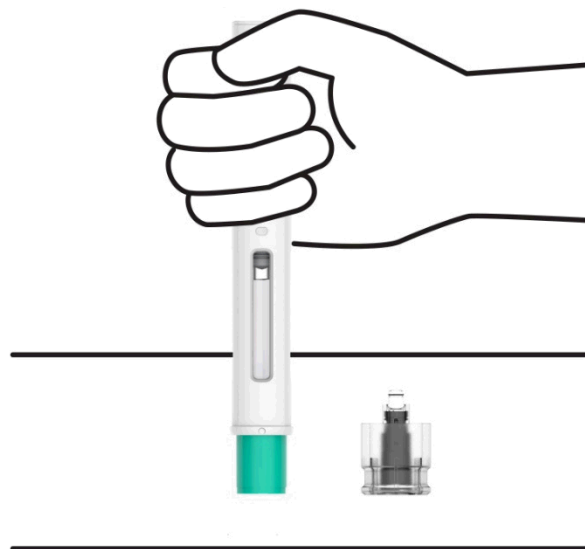
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

**Käyttöohjeet
Tremfya
100 mg:n PushPen esitäytetty kynä**



KERTAKÄYTTÖINEN LAITE

Tärkeää

Tremfya-valmiste on kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä, joka sisältää yhden 100 mg:n annoksen. Jos lääkäri päättää, että sinä voit tai sinua hoitava henkilö voi pistää Tremfya-pistokset kotona, sinulle opastetaan, miten Tremfya valmistellaan ja pistetään esitäytetyllä kynällä oikein.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät Tremfya- esitäytettyä kynää ja aina uuden esitäytetyn kynän käytön yhteydessä. Ohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Tämä käyttöohje ei korvaa keskustelua lääkärin kanssa sairautesi ja hoitoosi liittyvistä asioista. Lue myös pakkausseloste huolellisesti ennen pistoshoidon aloittamista ja käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Kutakin Tremfya- esitäytettyä kynää voidaan käyttää vain yhden kerran. Hävitä käytetty esitäytetty kynä (ks. vaihe 4) yhden annoksen pistämisen jälkeen, vaikka kynässä olisikin lääkettä vielä jäljellä. Esitäytettyä kynää ei saa käyttää uudelleen.



Säilytysohjeet

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Älä ravista esitäytettyä kynää.

Pidä esitäytetty kynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta ja fyysiseltä vahingoittumiselta suojattuna.

Säilytä Tremfya ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

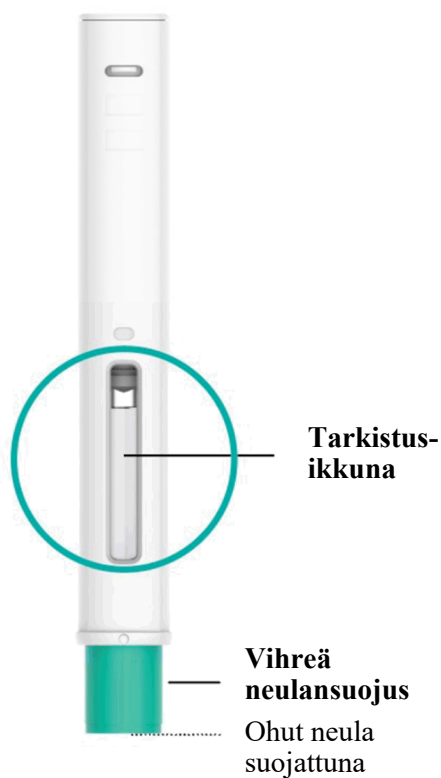


Tarvitsetko apua?

Soita lääkärille, jos sinulla on kysymyksiä. Jos haluat lisätietoja tai antaa palautetta, ks. paikallisen edustajan yhteystiedot pakkausselosteesta.

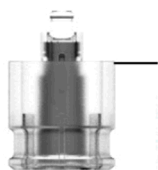
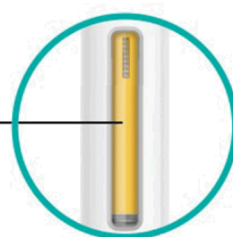
Esitäytetty kynä

Ennen käyttöä



Käytön jälkeen

Keltainen männän varsi peittää tarkistusikkunan

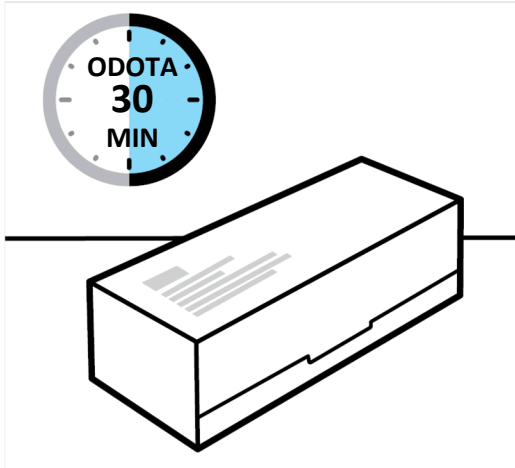


Suojakorkki
Irrota suojakorkki vasta, kun olet valmis pistämään pistoksen
(ks. vaihe 3)

Tarvitset seuraavat tarvikkeet:

- 1 esitäytetyn kynän.
- Ei pakkauksessa mukana:
- desinfiointipyyhkeitä
 - pumpulituppoja tai sideharsotaitoksia
 - laastareita
 - terävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia (ks. vaihe 4).

1. Valmistautuminen



Anna Tremfya-valmisteeseen lämmetä huoneenlämpöön

Ota kotelo jääkaapista ja anna kotelon olla tasaisella alustalla huoneenlämmössä noin **30 minuuttia** ennen käyttöä.

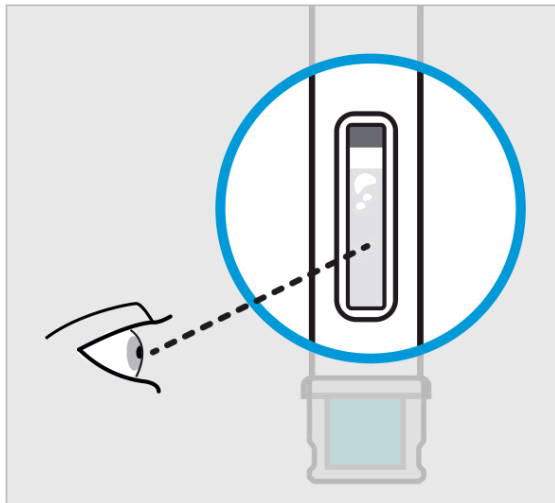
Älä lämmitä esitäytettyä kynää millään muulla tavoin.

Tarkista kotelosta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP).

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohitettu tai jos kotelon sinetti on rikki.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.

2. Pistoksen valmistelu



Tarkista liuos, että se on kirkasta tai hieman keltaista

Ota esitäytetty kynä pois kotelosta.

Tarkista liuos tarkistusikkunasta. Sen pitää olla väritöntä tai hieman keltaista, ja se saattaa sisältää pieniä valkoisia tai kirkkaita hiukkasia. Siinä voi näkyä myös ilmakuplia.

Se on normaalia.

Älä pistä, jos liuoksessa on

- sameutta tai
- värjäytymiä tai
- isoja hiukkasia.

Jos olet epävarma, soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.



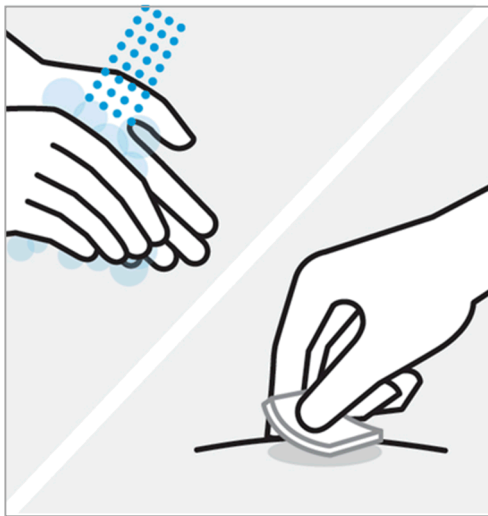
Valitse pistoskohta

Valitse jokin seuraavista pistoskohdista:

- reisien etuosa
- alavatsa
- olkavarren takaosa (jos sinua hoitava henkilö antaa pistoksen)

Älä pistä alle 5 senttimetrin etäisyydelle navasta.

Älä pistä pistosta aristavalle, hilseilevälle, paksuuntuneelle, punoittavalle, äläkä alueelle, jolla on mustelmia tai kovettumia. Vältä alueita, joilla on arpia tai raskausarpia.



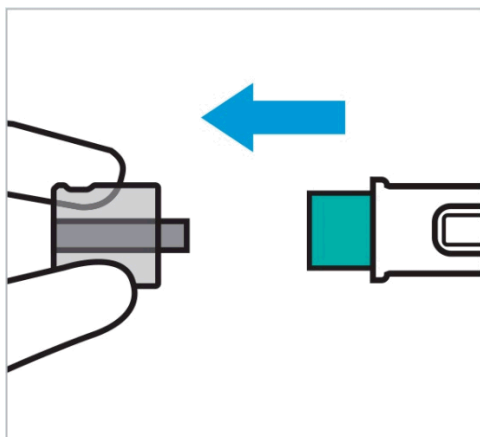
Pese kädet ja puhdista pistoskohta

Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.

Pyyhi valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua.

Älä kosketa, tuuleta tai puhalla pistoskohtaa sen jälkeen, kun olet puhdistanut sen.

3. Tremfya-pistoksen pistäminen esitäytetyllä kynällä



Irrota suojakorkki, kun olet valmis pistämään pistoksen

Älä koske vihreään neulansuojaan!

Se voi käynnistää pistoksen pistämisen, jolloin annos jää saamatta.

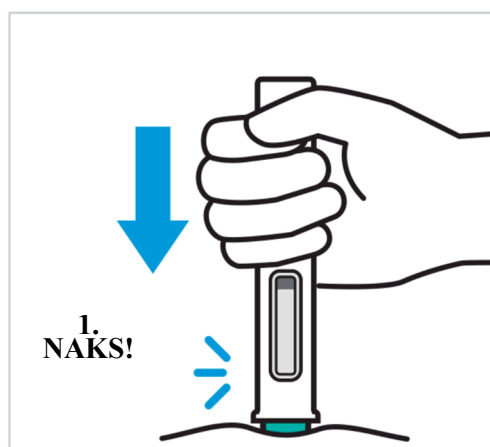
Vedä suojakorkki suoraan irti. On normaalia havaita muutamia nestepisaroita.

Pistä Tremfya 5 minuutin kuluessa suojakorkin poistamisesta.

Älä laita suojakorkkia takaisin paikoilleen, koska neula saattaa vahingoittua.

Jos esitäytetty kynä putoaa suojakorkin poistamisen jälkeen, **älä** käytä sitä.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.



Aseta esitäytetty kynä kohtisuoraan pistoskohtaan. Paina sitten esitäytettyä kynää ja pidä se ihoa vasten painettuna.

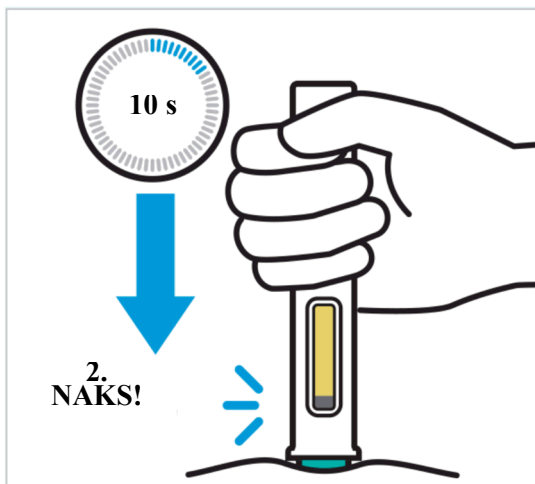
Älä nosta esitäytettyä kynää pistämisen aikana!

Jos nostat kynää, vihreä neulansuojus lukittuu etkä saa täyttä annosta.

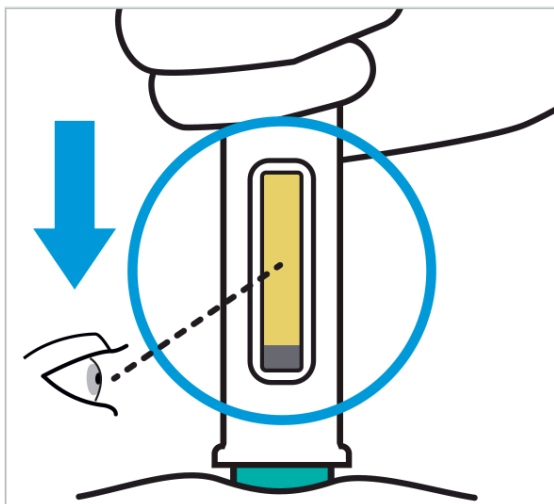
Aseta esitäytetty kynä suoraan injektiokohtaan siten, että vihreä neulansuojus on ihoa vasten ja tarkistusikkuna on sinua kohden.

Paina esitäytettyä kynää alaspäin ja pidä sitä ihoa vasten painettuna.

Kuulet ensimmäisen naksahduksen.

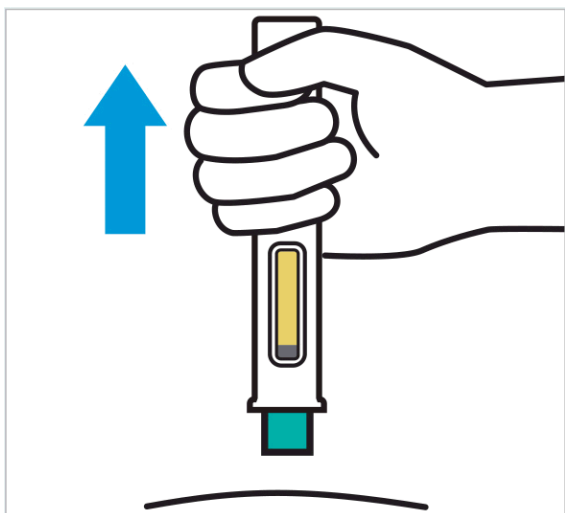


Jatka esitäytetyn kynän pitämistä ihoa vasten painettuna noin 10 sekunnin ajan, kunnes kuulet toisen naksahduksen
Pistos on lähes annettu.



Pidä esitäytetty kynä edelleen napakasti ihoa vasten painettuna ja varmista, että pistos on annettu

Pistos on annettu, kun keltaisen männän varsi pysähtyy ja peittää tarkistusikkunan.



Nosta kohtisuoraan pois ihosta

4. Pistoksen jälkeen



Tarkista pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla näkyvissä vähän verta tai nestettä. Paina pistoskohtaa kevyesti pumpulitupolla tai sideharsotaitoksella, kunnes verenvuoto tyrehtyy.

Älä hankaa pistoskohtaa. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Pistos on nyt annettu!



Hävitä esitäytetty kynä ja sen suojakorkki

Laita esitäytetty kynä ja sen suojakorkki heti käytön jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Hävitä täyttynyt jäteastia lääkärin tai sairaanhoitajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Älä hävitä esitäytettyä kynää talousjätteiden mukana.

Käytettyä terävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa **ei saa** kierrättää.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku guselkumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta
3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään

Tremfya sisältää vaikuttavana aineena guselkumabia, joka on eräs valkuaisaine (proteiini), jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä IL-23-nimisen valkuaisaineen toiminnan. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien henkilöiden elimistössä on tavanomaista enemmän IL-23-valkuaisainetta.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien verisiä ulosteita sekä tarvetta kiirehtiä WC:hen ja käyntikertoja WC:ssä, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

Crohnin tauti

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon. Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Crohnin tautia sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien ripulia, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

Älä käytä Tremfya-valmistetta

- jos olet allerginen guselkumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet, että saatat olla allerginen, käänny lääkärin puoleen ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.
- jos sinulla on aktiivinen infektio, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

- jos saat infektioon hoitoa
- jos sinulla on infektio, joka ei parane tai uusiutuu toistuvasti
- jos sairastat tuberkuloosia tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä
- jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio tai sinulla on infektion oireita (ks. jäljempänä kohdasta Tarkkaile infektoita ja allergisia reaktioita)
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai tarvitset rokotuksen Tremfya-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilöstöltä tai sairaanhoitajalta ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.

Lääkäri voi katsoa verikokeet tarpeelliseksi sen tarkistamiseksi, onko maksaentsyymipitoisuus suurentunut ennen Tremfya-hoidon aloittamista tai hoidon aikana. Maksaentsyymipitoisuus voi suurentua Tremfya-hoitoa 4 viikon välein saavilla potilailla yleisemmin kuin Tremfya-hoitoa 8 viikon välein saavilla potilailla (ks. kohta 3 Miten Tremfya-valmistetta käytetään).

Tarkkaile infektoita ja allergisia reaktioita

Tremfya-hoidosta voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergisia reaktioita ja infektoita. Sinun on tarkkailtava Tremfya-hoidon aikana niiden oireita.

Infektioiden oireita tai löydöksiä voivat olla kuume tai flunssan kaltaiset oireet, lihassärky, yskä, hengästyneisyys, kirvely virtsatessa tai lisääntynyt virtsaamistiheys, verinen lima, painon lasku, ripuli tai mahakipu, ihon tai haavojen kuumotus, punoitus tai kipu.

Tremfya-hoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita. Niiden oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, pyöräytyksen tunne tai heitehuimaus tai nokkosihottuma (ks. Vakavat haittavaikutukset kohdassa 4).

Jos havaitset mahdolliseen vakavaan allergiseen reaktioon tai infektioon viittaavia oireita, lopeta Tremfya-hoito ja ilmoita siitä lääkärille tai hakeudu **heti** lääkärinhoitoon.

Lapset ja nuoret

Tremfya-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tremfya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut tai olet saamassa rokotuksen. Sinulle ei saa antaa Tremfya-hoidon aikana tiettyntyyppisiä rokotuksia (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita).

Raskaus ja imetys

- Tremfya-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun tulee välttää raskaaksi tulemistä ja käyttää riittävää ehkäisyä Tremfya-hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan

viimeisen Tremfya-annoksen jälkeen. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

- Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Tremfya-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tremfya ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tremfya sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Tremfya-valmistetta annetaan ja miten pitkään

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää käyttää Tremfya-valmistetta.

Haavainen paksusuolitulehdus

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja sen jälkeen jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Crohnin tauti

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Saatat päättää yhdessä lääkärin kanssa, että pistät Tremfya-pistokset itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Tremfya-pistos pistetään itse. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysymyksiä pistoksen pistämisestä itse. On tärkeää, ettet yritä pistää pistosta itse ennen kuin olet saanut siihen lääkäriltä tai sairaanhoitajalta opastuksen.

Lue ennen Tremfya-valmisteen käyttöä tarkoin Käyttöohjeet, jotka ovat pakkauksessa.

Jos otat enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet saanut enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos annos on annettu lääkärin määräyksen mukaista päivämäärää aiemmin, kerro siitä lääkärille.

Jos unohdat käyttää Tremfya-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Tremfya-annoksen, kerro siitä lääkärille.

Jos lopetat Tremfya-valmisteen käytön

Älä lopeta Tremfya-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Mahdollisesti vakava allerginen reaktio (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta), jonka oireita tai löydöksiä voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punaista ihottumaa tai koholla olevia paukamia
- pyörrytyksen tunne, matala verenpaine tai heitehuimaus.

Muut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jos jokin näistä haittavaikutuksista pahenee vaikea-asteiseksi, käänny heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- hengitystieinfektiot.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- nivelkipu
- ripuli
- suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus
- ihottuma
- pistoskohdan punoitus, ärsytys tai kipu.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- tiettyntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähentynyt määrä
- yskänrokko (*herpes simplex* -infektiot)
- ihon sieni-infektio esimerkiksi varpaiden välissä (esim. jalkasilta)
- vatsatauti (gastroenteriitti)

- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ruiskun etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Ei saa ravistaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia. Ota kotelo ennen käyttöä jääkaapista, mutta anna esitätetyn ruiskun olla ulkopakkauksessa. Odota 30 minuuttia ja anna esitätetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tremfya sisältää

- Vaikuttava aine on guselkumabi. Yksi esitätetty ruisku sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tremfya on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos (injektioneste). Sitä on saatavana yhden esitätetyn ruiskun pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, joissa on kaksi yhden esitätetyn ruiskun sisältävää pakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

2333CB Leiden
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

**Käyttöohjeet
Tremfya
200 mg:n esitäytetty ruisku**



KERTAKÄYTTÖINEN LAITE

Tärkeää

Tremfya-valmiste on kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa, joka sisältää yhden 200 mg:n annoksen.

Lääkäri kertoo sinulle, tarvitsetko yhden vai kaksi esitäytettyä ruiskua.

Jos lääkäri päättää, että sinä voit tai sinua hoitava henkilö voi pistää Tremfya-pistokset kotona, sinulle opastetaan, miten Tremfya valmistellaan ja pistetään esitäytetyllä ruiskulla oikein.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät Tremfya- esitäytettyä ruiskua ja aina uuden pakkauksen saatuaasi. Ohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Tämä käyttöohje ei korvaa keskustelua lääkärin kanssa sairautesi ja hoitoosi liittyvistä asioista. Lue myös pakkausseloste huolellisesti ennen pistoshoidon aloittamista ja käännä lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Kutakin Tremfya- esitäytettyä ruiskua voidaan käyttää vain yhden kerran. Hävitä käytetty esitäytetty ruisku (ks. vaihe 4) yhden annoksen pistämisen jälkeen, vaikka ruiskussa olisikin lääkettä vielä jäljellä. Tremfya- esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää uudelleen.

Tremfya- esitäytetty ruisku on tarkoitettu pistoksen antamiseen ihon alle, ei lihakseen eikä laskimoon. Neula vetäytyy pistoksen jälkeen laitteeseen ja lukkiutuu paikoilleen.



Säilytysohjeet

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Esitäytettyä ruiskua **ei saa ravistaa.**

Pidä esitäytetty ruisku alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta ja fyysiseltä vahingoittumiselta suojattuna.

Säilytä Tremfya ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

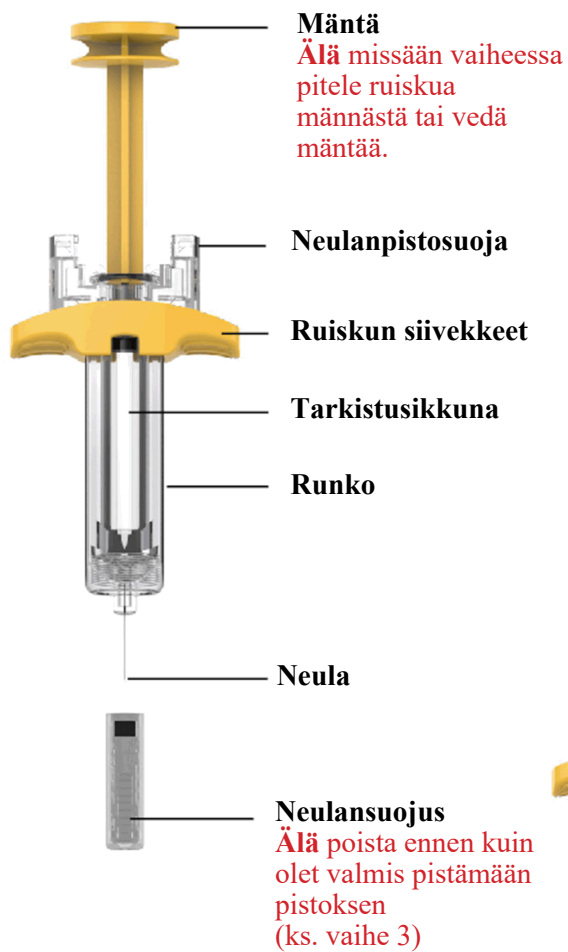


Tarvitsetko apua?

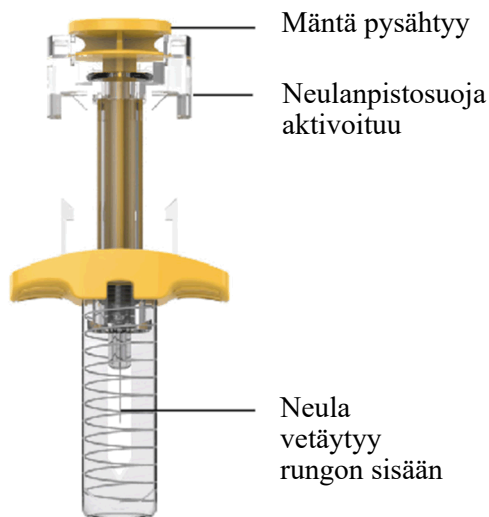
Soita lääkärille, jos sinulla on kysymyksiä. Jos haluat lisätietoja tai antaa palautetta, ks. paikallisen edustajan yhteystiedot pakkausselosteesta.

Esitäytetty ruisku

Ennen käyttöä



Käytön jälkeen



Tarvitset seuraavat tarvikkeet:

- 1 tai 2 esitäytettyä ruiskua lääkärin määräämän annoksen mukaisesti.

Ei pakkauksessa mukana:

- desinfiointipyyhkeitä
- pumpulituppoja tai sideharsotaitoksia
- laastareita
- terävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia (ks. vaihe 4).

1. Valmistaudu



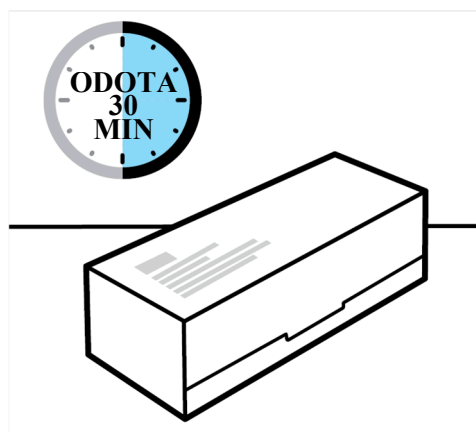
Tarkista annoksesi selvittääksesi, tarvitsetko yhden vai kaksi esitäytettyä ruiskua, ja tarkista kotelo(t)

Ota esitäytetyn ruiskun sisältävä(t) kotelo(t) jääkaapista.

Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP).

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohitettu tai jos kotelon sinetti on rikki.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn ruiskun.

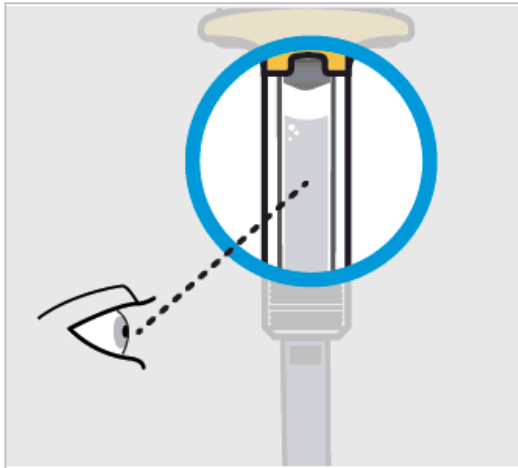


Anna Tremfya-valmisteen lämmitä huoneenlämpöön

Anna kotelon olla tasaisella alustalla huoneenlämmössä noin **30 minuuttia** ennen käyttöä.

Älä lämmitä esitäytettyä ruiskua millään muulla tavoin.

2. Pistoksen valmistelu



Tarkista liuos, että se on kirkasta tai hieman keltaista

Ota esitäytetty ruisku pois kotelosta.

Tarkista liuos tarkistusikkunasta. Sen pitää olla väritöntä tai hieman keltaista, ja se saattaa sisältää pieniä valkoisia tai kirkkaita hiukkasia. Siinä voi näkyä myös ilmakuplia. Se on normaalia.

Älä pistä, jos liuoksessa on

- sameutta tai
- värjäytymiä tai
- isoja hiukkasia.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut.

Jos olet epävarma, soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn ruiskun.



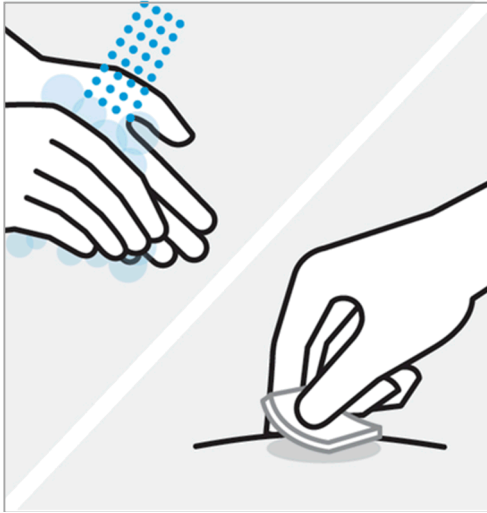
Valitse pistoskohta

Valitse jokin seuraavista pistoskohdista:

- reisien etuosa
- alavatsa
- **Älä pistä** alle 5 senttimetrin etäisyydelle navasta.
- olkavarren takaosa (jos sinua hoitava henkilö antaa pistoksen)

Jos tarvitset täyteen annokseesi kaksi pistosta, valitse pistoksiin eri antokohdat tai jätä pistoskohtien väliin vähintään 5 senttimetriä.

Älä pistä pistosta aristavalle, hilseilevälle, paksuuntuneelle, punoittavalle, äläkä alueelle, jolla on mustelmia tai kovettumia. Vältä alueita, joilla on arpia tai raskausarpia.



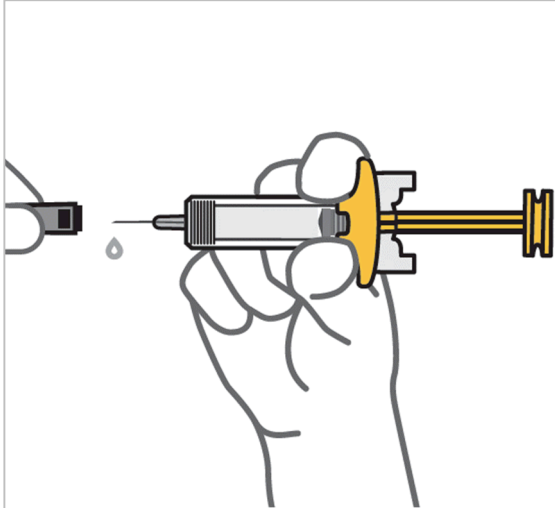
Pese kädet ja puhdista pistoskohta

Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.

Pyyhi valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua.

Älä kosketa, tuuleta tai puhalla pistoskohtaa sen jälkeen, kun olet puhdistanut sen.

3. Tremfya-pistoksen pistäminen esitäytetyllä ruiskulla



Kun olet valmis pistämään pistoksen, poista neulansuojus.

Pidä ruiskua rungosta ja vedä neulansuojus suoraan pois.

On normaalia havaita muutamia nestepisaroita.

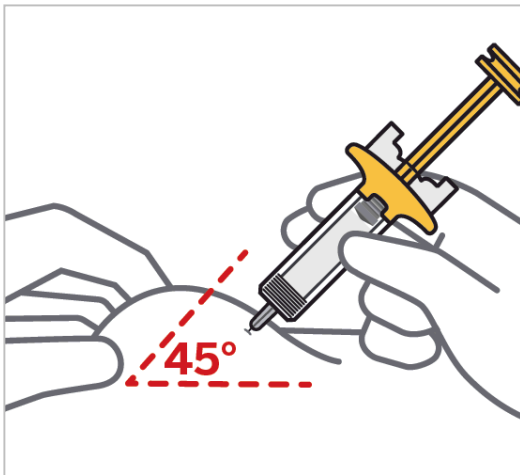
Pistä pistos 5 minuutin kuluessa neulansuojuksen poistamisesta.

Älä laita neulansuojusta takaisin paikoilleen, koska neula saattaa vahingoittua tai sinulle saattaa aiheutua neulanpistotapaturma.

Älä kosketa neulaa äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.

Jos esitäytetty ruisku putoaa, **älä** käytä sitä. Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn ruiskun.

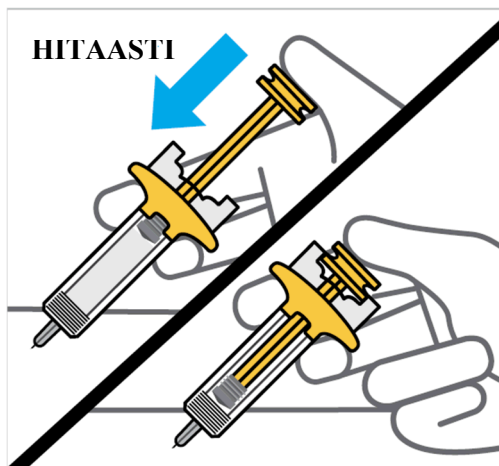
Älä missään vaiheessa pitele ruiskua männästä äläkä vedä määntää.



Purista pistoskohdan iho poimulle ja työnnä neula ihoon noin 45 asteen kulmassa.

On tärkeää, että puristat ihoa riittävästi, jotta pistos osuu ihon alle eikä lihakseen.

Työnnä neula ihoon nopealla liikkeellä, kuin heittäisit tikkaa.



Jotta pistät kaiken nesteen, paina mäntä hitaasti kokonaan alas, kunnes se ei painu enää.
Mäntää painettaessa saattaa tuntua jonkin verran vastusta, mutta se on normaalia.



Lopeta männän painaminen, jotta neula vetäytyy pois ihosta.
Neula vetäytyy laitteen sisään ja lukittuu paikoilleen.

Jos sinulle määrättyyn annokseen tarvitaan kaksi pistosta, toista toisen esitäytetyn ruiskun osalta vaiheet 2–4.

4. Pistoksen jälkeen



Tarkista pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla näkyvissä vähän verta tai nestettä. Paina pistoskohtaa kevyesti pumpulitupolla tai sideharsotaitoksella, kunnes verenvuoto tyrehtyy.

Älä hankaa pistoskohtaa. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Pistos on nyt annettu!



Hävitä käytetty esitäytetty ruisku

Laita esitäytetty ruisku heti käytön jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Hävitä täyttynyt jäteastia lääkärin tai sairaanhoitajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Älä hävitä esitäytettyä ruiskua talousjätteiden mukana.

Käytettyä terävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa **ei saa** kierrättää.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tremfya 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä guselkumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta
3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään

Tremfya sisältää vaikuttavana aineena guselkumabia, joka on eräs valkuaisaine (proteiini), jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä IL-23-nimisen valkuaisaineen toiminnan. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien henkilöiden elimistössä on tavanomaista enemmän IL-23-valkuaisainetta.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien verisiä ulosteita sekä tarvetta kiirehtiä WC:hen ja käyntikertoja WC:ssä, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

Crohnin tauti

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon. Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Crohnin tautia sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien ripulia, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

Älä käytä Tremfya-valmistetta

- jos olet allerginen guselkumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet, että saatat olla allerginen, käänny lääkärin puoleen ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.
- jos sinulla on aktiivinen infektio, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

- jos saat infektioon hoitoa
- jos sinulla on infektio, joka ei parane tai uusiutuu toistuvasti
- jos sairastat tuberkuloosia tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä
- jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio tai sinulla on infektion oireita (ks. jäljempänä kohdasta Tarkkaile infektoita ja allergisia reaktioita)
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai tarvitset rokotuksen Tremfya-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilöstöltä tai sairaanhoitajalta ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.

Lääkäri voi katsoa verikokeet tarpeelliseksi sen tarkistamiseksi, onko maksaentsyymipitoisuus suurentunut ennen Tremfya-hoidon aloittamista tai hoidon aikana. Maksaentsyymipitoisuus voi suurentua Tremfya-hoitoa 4 viikon välein saavilla potilailla yleisemmin kuin Tremfya-hoitoa 8 viikon välein saavilla potilailla (ks. kohta 3 Miten Tremfya-valmistetta käytetään).

Tarkkaile infektoita ja allergisia reaktioita

Tremfya-hoidosta voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergisia reaktioita ja infektoita. Sinun on tarkkailtava Tremfya-hoidon aikana niiden oireita.

Infektioiden oireita tai löydöksiä voivat olla kuume tai flunssan kaltaiset oireet, lihassärky, yskä, hengästyneisyys, kirvely virtsatessa tai lisääntynyt virtsaamistiheys, verinen lima, painon lasku, ripuli tai mahakipu, ihon tai haavojen kuumotus, punoitus tai kipu.

Tremfya-hoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita. Niiden oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, pyörätyksen tunne tai heitehuimaus tai nokkosihottuma (ks. Vakavat haittavaikutukset kohdassa 4).

Jos havaitset mahdolliseen vakavaan allergiseen reaktioon tai infektioon viittaavia oireita, lopeta Tremfya-hoito ja ilmoita siitä lääkärille tai hakeudu **heti** lääkärinhoitoon.

Lapset ja nuoret

Tremfya-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tremfya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut tai olet saamassa rokotuksen. Sinulle ei saa antaa Tremfya-hoidon aikana tiettyntyyppisiä rokotuksia (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita).

Raskaus ja imetys

- Tremfya-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun tulee välttää raskaaksi tulemistä ja käyttää riittävää ehkäisyä Tremfya-hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan

viimeisen Tremfya-annoksen jälkeen. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

- Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Tremfya-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tremfya ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tremfya sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty kynä, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Tremfya-valmistetta annetaan ja miten pitkään

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää käyttää Tremfya-valmistetta.

Haavainen paksusuolitulehdus

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja sen jälkeen jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Crohnin tauti

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Saatat päättää yhdessä lääkärin kanssa, että pistät Tremfya-pistokset itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Tremfya-pistos pistetään itse. Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysymyksiä pistoksen pistämisestä itse. On tärkeää, ettet yritä pistää pistosta itse ennen kuin olet saanut siihen lääkäriltä tai sairaanhoitajalta opastuksen.

Lue ennen Tremfya-valmisteen käyttöä tarkoin Käyttöohjeet, jotka ovat pakkauksessa.

Jos otat enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet saanut enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos annos on annettu lääkärin määräyksen mukaista päivämäärää aiemmin, kerro siitä lääkärille.

Jos unohdat käyttää Tremfya-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Tremfya-annoksen, kerro siitä lääkärille.

Jos lopetat Tremfya-valmisteen käytön

Älä lopeta Tremfya-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Mahdollisesti vakava allerginen reaktio (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta), jonka oireita tai löydöksiä voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punaista ihottumaa tai koholla olevia paukamia
- pyöräytyksen tunne, matala verenpaine tai heitehuimaus.

Muut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jos jokin näistä haittavaikutuksista pahenee vaikea-asteiseksi, käänny heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- hengitystieinfektiot.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- nivelkipu
- ripuli
- suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus
- ihottuma
- pistoskohdan punoitus, ärsytys tai kipu.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- tiettyntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähentynyt määrä
- yskänrokko (*herpes simplex* -infektiot)
- ihon sieni-infektio esimerkiksi varpaiden välissä (esim. jalkasilta)
- vatsatauti (gastroenteriitti)

- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä esitetytyn kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä esitetytyn kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Ei saa ravistaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia. Ota kotelo ennen käyttöä jääkaapista, mutta anna esitetytyn kynän olla ulkopakkauksessa. Odota 30 minuuttia ja anna esitetytyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tremfya sisältää

- Vaikuttava aine on guselkumabi. Yksi esitetytyn kynä sisältää 200 mg guselkumabia 2 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tremfya on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos (injektioneste). Sitä on saatavana yhden esitetytyn kynän pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, joissa on kaksi yhden esitetytyn kynän sisältävää pakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

2333CB Leiden
Alankomaat

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

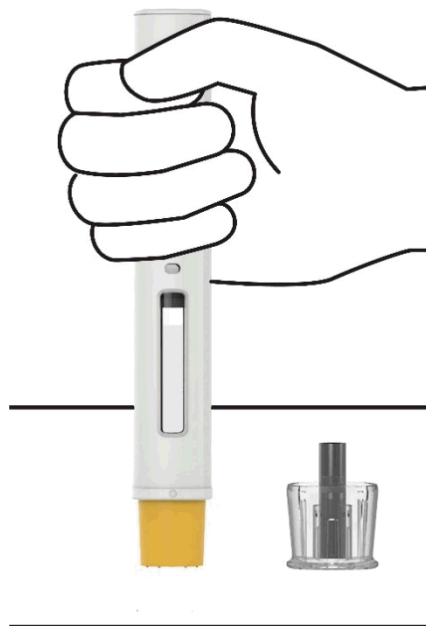
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

**Käyttöohjeet
Tremfya
200 mg esitäytetty kynä**



KERTAKÄYTTÖINEN LAITE

Tärkeää

Tremfya-valmiste on kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä, joka sisältää yhden 200 mg:n annoksen.

Lääkäri kertoo sinulle, tarvitsetko yhden vai kaksi esitäytettyä kynää.

Jos lääkäri päättää, että sinä voit tai sinua hoitava henkilö voi pistää Tremfya-pistokset kotona, sinulle opastetaan, miten Tremfya valmistellaan ja pistetään esitäytetyllä kynällä oikein.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät Tremfya- esitäytettyä kynää ja aina uuden esitäytetyn kynän käytön yhteydessä. Ohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Tämä käyttöohje ei korvaa keskustelua lääkärin kanssa sairauteesi ja hoitoosi liittyvistä asioista. Lue myös pakkausseloste huolellisesti ennen pistoshoidon aloittamista ja käännä lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Kutakin Tremfya- esitäytettyä kynää voidaan käyttää vain yhden kerran. Hävitä käytetty esitäytetty kynä (ks. vaihe 4) yhden annoksen pistämisen jälkeen, vaikka kynässä olisikin lääkettä vielä jäljellä. Esitäytettyä kynää ei saa käyttää uudelleen.



Säilytysohjeet

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Älä ravista esitäytettyä kynää.

Pidä esitäytetty kynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta ja fyysiseltä vahingoittumiselta suojattuna.

Säilytä Tremfya ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.



Tarvitsetko apua?

Soita lääkärille, jos sinulla on kysymyksiä. Jos haluat lisätietoja tai antaa palautetta, ks. paikallisen edustajan yhteystiedot pakkausselosteesta.

Esitäytetty kynä

Ennen käyttöä



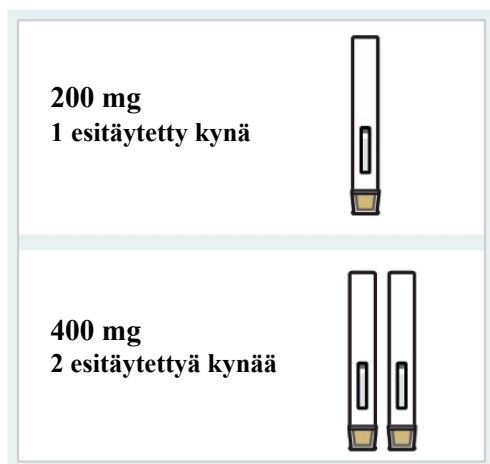
Tarvitset seuraavat tarvikkeet:

- 1 tai 2 esitäytettyä kynää lääkärin määräämän annoksen mukaisesti.

Ei pakkauksessa mukana:

- desinfiointipyyhkeitä
- pumpulituppoja tai sideharsotaitoksia
- laastareita
- terävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia (ks. vaihe 4).

1. Valmistautuminen



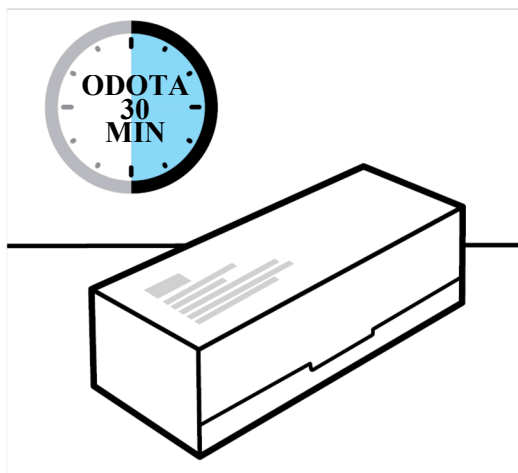
Tarkista annoksesi selvittääksesi, tarvitsetko yhden vai kaksi esitäytettyä kynää, ja tarkista kotelo(t)

Ota esitäytetyn kynän sisältävä(t) kotelo(t) jääkaapista.

Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP).

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohitettu tai jos kotelon sinetti on rikki.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.

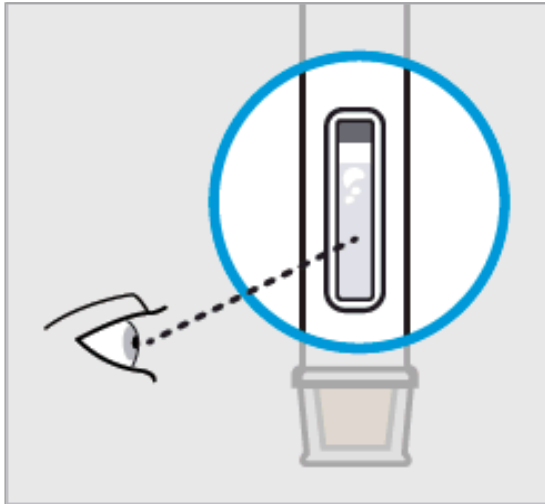


Anna Tremfya-valmisteen lämmitä huoneenlämpöiseksi.

Anna kotelon olla tasaisella alustalla huoneenlämmössä noin **30 minuuttia** ennen käyttöä.

Älä lämmitä esitäytettyä kynää millään muulla tavoin.

2. Pistoksen valmistelu



Tarkista liuos, että se on kirkasta tai hieman keltaista

Ota esitäytetty kynä pois kotelosta.

Tarkista liuos tarkistusikkunasta. Sen pitää olla väritöntä tai hieman keltaista, ja se saattaa sisältää pieniä valkoisia tai kirkkaita hiukkasia. Siinä voi näkyä myös ilmakuplia.

Se on normaalia.

Älä pistä, jos liuoksessa on

- sameutta tai
- värjäytymiä tai
- isoja hiukkasia.

Jos olet epävarma, soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.



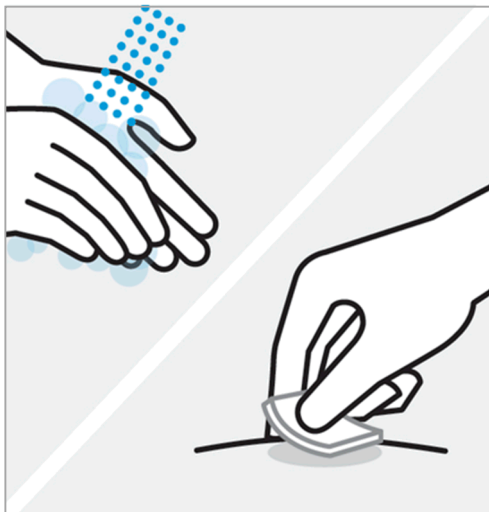
Valitse pistoskohta

Valitse jokin seuraavista pistoskohdista:

- reisien etuosa
- alavatsa
- olkavarren takaosa (jos sinua hoitava henkilö antaa pistoksen)

Jos tarvitset täyteen annokseesi kaksi pistosta, valitse pistoksiin eri antokohdat tai jätä pistoskohtien väliin vähintään 5 senttimetriä.

Älä pistä pistosta aristavalle, hilseilevälle, paksuuntuneelle, punoittavalle, äläkä alueelle, jolla on mustelmia tai kovettumia. Vältä alueita, joilla on arpia tai raskausarpia.



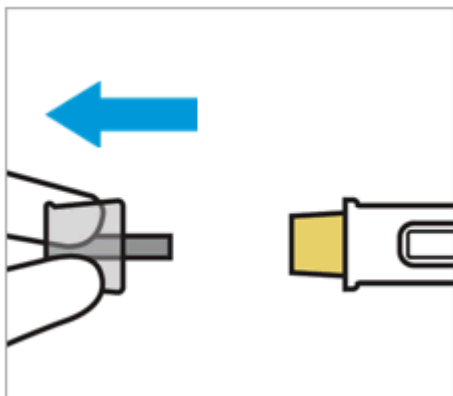
Pese kädet ja puhdista pistoskohta

Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.

Pyyhi valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua.

Älä kosketa, tuuleta tai puhalla pistoskohtaa sen jälkeen, kun olet puhdistanut sen.

3. Tremfya-pistoksen pistäminen esitäytetyllä kynällä



Irrota suojakorkki, kun olet valmis pistämään pistoksen

Älä koske keltaiseen neulansuojaan!

Se voi käynnistää pistoksen pistämisen, jolloin annos jää saamatta.

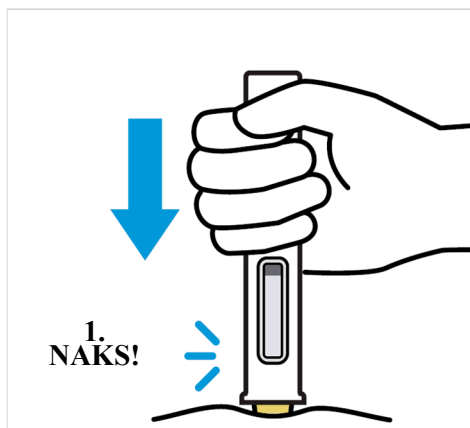
Vedä suojakorkki suoraan irti. On normaalia havaita muutamia nestepisaroita.

Pistä Tremfya 5 minuutin kuluessa suojakorkin poistamisesta.

Älä laita suojakorkkia takaisin paikoilleen, koska neula saattaa vahingoittua.

Jos esitäytetty kynä putoaa suojakorkin poistamisen jälkeen, **älä** käytä sitä.

Soita lääkärille tai apteekkiin saadaksesi uuden esitäytetyn kynän.



Aseta esitäytetty kynä kohtisuoraan pistoskohtaan. Paina sitten esitäytettyä kynää ja pidä se ihoa vasten painettuna.

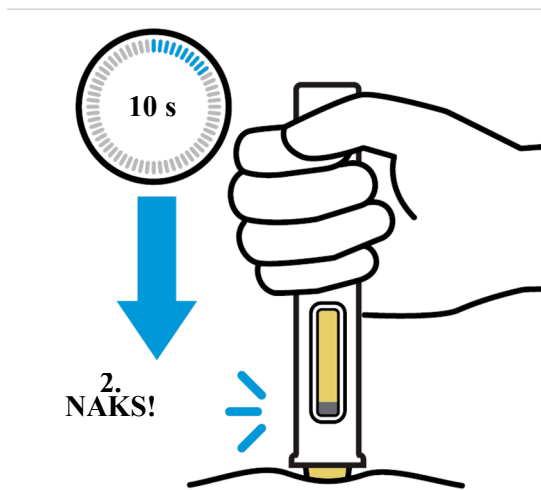
Älä nosta esitäytettyä kynää pistämisen aikana!

Jos nostat kynää, keltainen neulansuojus lukittuu etkä saa täyttä annosta.

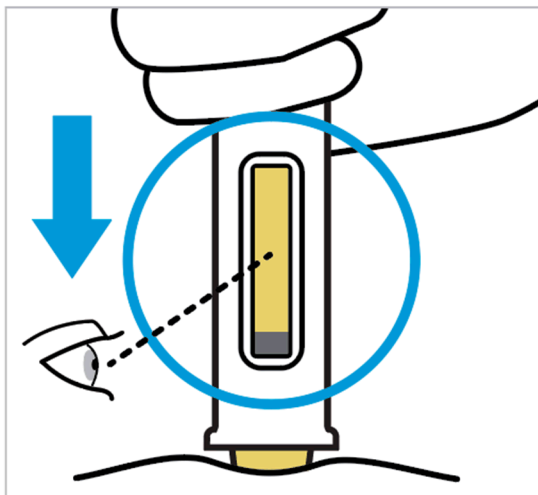
Aseta esitäytetty kynä suoraan injektiokohtaan siten, että keltainen neulansuojus on ihoa vasten ja tarkistusikkuna on sinua kohden.

Paina esitäytettyä kynää alaspäin ja pidä sitä ihoa vasten painettuna.

Kuulet ensimmäisen naksahduksen.

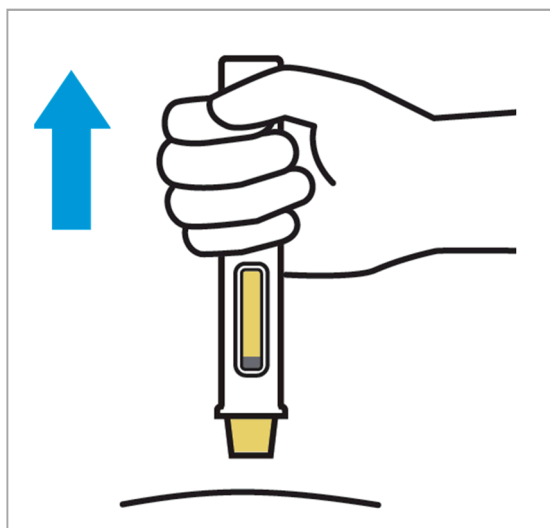


Jatka esitäytetyn kynän pitämistä ihoa vasten painettuna noin 10 sekunnin ajan, kunnes kuulet toisen naksahduksen
Pistos on lähes annettu.



Pidä esitäytetty kynä edelleen napakasti ihoa vasten painettuna ja varmista, että pistos on annettu

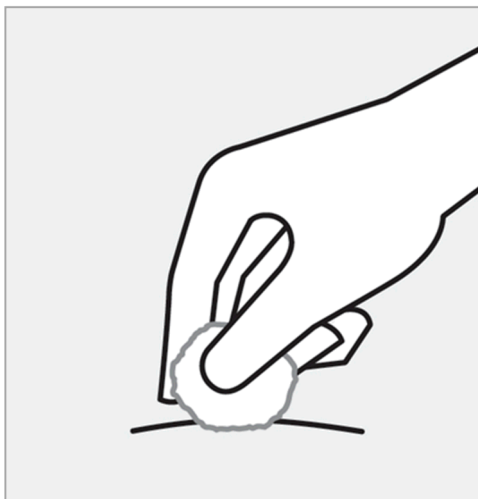
Pistos on annettu, kun männän varsi pysähtyy ja peittää tarkistusikkunan.



Nosta kohtisuoraan pois ihosta

Jos sinulle määrättyyn annokseen tarvitaan kaksi pistosta, toista toisen esitetytyn kynän osalta vaiheet 2–4.

4. Pistoksen jälkeen



Tarkista pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla näkyvissä vähän verta tai nestettä. Paina pistoskohtaa kevyesti pumpulitupolla tai sideharsotaitoksella, kunnes verenvuoto tyrehtyy.

Älä hankaa pistoskohtaa. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Pistos on nyt annettu!



Hävitä esitäytetty kynä ja sen suojakorkki

Laita esitäytetty kynä ja sen suojakorkki heti käytön jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Hävitä täyttynyt jäteastia lääkärin tai sairaanhoitajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Älä hävitä esitäytettyä kynää talousjätteiden mukana.

Käytettyä terävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa **ei saa** kierrättää.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten guselkumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta
3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tremfya on ja mihin sitä käytetään

Tremfya sisältää vaikuttavana aineena guselkumabia, joka on eräs valkuaisaine (proteiini), jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi.

Tämä lääke vaikuttaa estämällä IL-23-nimisen valkuaisaineen toiminnan. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien henkilöiden elimistössä on tavanomaista enemmän IL-23-valkuaisainetta.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien verisiä ulosteita sekä tarvetta kiirehtiä WC:hen ja käyntikertoja WC:ssä, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

Crohnin tauti

Tremfya-valmistetta käytetään aikuisille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon. Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa näihin lääkkeisiin riittävää vastetta tai jos et siedä näitä lääkkeitä, sinulle voidaan antaa Tremfya-valmistetta.

Crohnin tautia sairastavilla Tremfya-hoito voi vähentää sairauden oireita ja löydöksiä, mukaan lukien ripulia, vatsakipua ja suoliston limakalvon tulehdusta. Nämä vaikutukset voivat parantaa kykyäsi suoriutua tavanomaisista arkiaskareista ja vähentää uupumusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

Älä käytä Tremfya-valmistetta

- jos olet allerginen guselkumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet, että saatat olla allerginen, käänny lääkärin puoleen ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.
- jos sinulla on aktiivinen infektio, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta

- jos saat infektioon hoitoa
- jos sinulla on infektio, joka ei parane tai uusiutuu toistuvasti
- jos sairastat tuberkuloosia tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä
- jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio tai sinulla on infektion oireita (ks. jäljempänä kohdasta Tarkkaile infektoita ja allergisia reaktioita)
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai tarvitset rokotuksen Tremfya-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilöstöltä tai sairaanhoitajalta ennen kuin käytät Tremfya-valmistetta.

Lääkäri voi katsoa verikokeet tarpeelliseksi sen tarkistamiseksi, onko maksaentsyymipitoisuus suurentunut ennen Tremfya-hoidon aloittamista tai hoidon aikana. Maksaentsyymipitoisuus voi suurentua Tremfya-hoitoa 4 viikon välein saavilla potilailla yleisemmin kuin Tremfya-hoitoa 8 viikon välein saavilla potilailla (ks. kohta 3 Miten Tremfya-valmistetta käytetään).

Tarkkaile infektoita ja allergisia reaktioita

Tremfya-hoidosta voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergisia reaktioita ja infektoita. Sinun on tarkkailtava Tremfya-hoidon aikana niiden oireita.

Infektioiden oireita tai löydöksiä voivat olla kuume tai flunssan kaltaiset oireet, lihassärky, yskä, hengästyneisyys, kirvely virtsatessa tai lisääntynyt virtsaamistiheys, verinen lima, painon lasku, ripuli tai mahakipu, ihon tai haavojen kuumotus, punoitus tai kipu.

Tremfya-hoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita. Niiden oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, pyörätyksen tunne tai heitehuimaus tai nokkosihottuma (ks. Vakavat haittavaikutukset kohdassa 4).

Jos havaitset mahdolliseen vakavaan allergiseen reaktioon tai infektioon viittaavia oireita, lopeta Tremfya-hoito ja ilmoita siitä lääkärille tai hakeudu **heti** lääkärinhoitoon.

Lapset ja nuoret

Tremfya-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tremfya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut tai olet saamassa rokotuksen. Sinulle ei saa antaa Tremfya-hoidon aikana tiettyntyyppisiä rokotuksia (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita).

Raskaus ja imetys

- Tremfya-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun tulee välttää raskaaksi tulemistä ja käyttää riittävää ehkäisyä Tremfya-hoidon aikana ja vähintään 12 viikon ajan

viimeisen Tremfya-annoksen jälkeen. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

- Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Tremfya-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tremfya ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tremfya sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg polysorbaatti 80:tä per injektio, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Tremfya sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ennen kuin Tremfya-valmiste annetaan sinulle, se sekoitetaan kuitenkin natriumia sisältävään liuokseen. Keskustele lääkärin kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten Tremfya-valmistetta käytetään

Tremfya on tarkoitettu annettavaksi haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Miten paljon Tremfya-valmistetta annetaan ja miten pitkään

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää käyttää Tremfya-valmistetta.

Haavainen paksusuolitulehdus

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja sen jälkeen jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Crohnin tauti

Hoidon aloitus:

Hoitoa aloitettaessa valmiste voidaan antaa infuusiona laskimoon tai se voidaan antaa ihon alle:

- Infuusio laskimoon: Ensimmäinen Tremfya-annos on 200 mg, ja lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sen infuusiona laskimoon (tiputuksena käsivarren verisuoneen). Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.
- Antaminen ihon alle: Ensimmäinen Tremfya-annos on 400 mg, ja se annetaan pistoksena ihon alle kehon eri kohtiin. Ensimmäisen annoksen jälkeen saat 4 viikon kuluttua toisen annoksen ja jälleen 4 viikon kuluttua kolmannen annoksen.

Ylläpitohoito:

Tremfya-ylläpitoannos joko 100 mg tai 200 mg annetaan pistoksena ihon alle. Lääkäri päättää, kumpaa ylläpitoannosta sinulle annetaan.

- 100 mg:n annos annetaan 8 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 8 viikon välein.
- 200 mg:n annos annetaan 4 viikkoa kolmannen aloitusannoksen jälkeen ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Jos otat enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet saanut enemmän Tremfya-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos annos on annettu lääkärin määräyksen mukaista päivämäärää aiemmin, kerro siitä lääkärille.

Jos unohdat käyttää Tremfya-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Tremfya-annoksen, kerro siitä lääkärille.

Jos lopetat Tremfya-valmisteen käytön

Älä lopeta Tremfya-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Mahdollisesti vakava allerginen reaktio (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta), jonka oireita tai löydöksiä voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punaista ihottumaa tai koholla olevia paukamia
- pyörähtyksen tunne, matala verenpaine tai heitehuimaus.

Muut haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jos jokin näistä haittavaikutuksista pahenee vaikea-asteiseksi, käänny heti lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- hengitystieinfektiot.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- nivelkipu
- ripuli
- suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus
- ihottuma
- pistoskohdan punoitus, ärsytys tai kipu.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- tiettyntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähentynyt määrä
- yskänrokko (*herpes simplex* -infektiot)
- ihon sieni-infektio esimerkiksi varpaiden välissä (esim. jalkasilta)

- vatsatauti (gastroenteriitti)
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tremfya-valmisteen säilyttäminen

Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan sairaalassa tai klinikalla, joten potilaiden ei tarvitse säilyttää tai käsitellä sitä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Ei saa ravistaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on isoja hiukkasia.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tremfya sisältää

- Vaikuttava aine on guselkumabi. Yksi injektiopullo sisältää 200 mg guselkumabia 20 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, metioniini, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tremfya on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen infuusioneste, liuos.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

**Tremfya 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten**
guselkumabi

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) injektio-pullo laskimoon annettavaa infuusiota varten

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava, valmistettava ja infusoitava Tremfya-liuos laskimoon annettavaa infuusiota varten noudattamalla aseptista tekniikkaa. Tremfya ei sisällä säilytysaineita. Yksi injektio-pullo on vain yhtä käyttökertaa varten.

Tarkista Tremfya-valmiste ennen antamista silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien havaitsemiseksi. Tremfya on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa voi olla pieniä läpikuultavia hiukkasia. Liuosta, jossa on isoja hiukkasia, värjäytymiä tai sameutta, ei saa käyttää.

Laimennus- ja anto-ohjeet

Lisää Tremfya-valmiste seuraavasti 250 ml:n laskimoinfuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä:

1. Vedä 250 ml:n infuusiopussista 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ja hävitä se. Määrä vastaa infuusiopussiin lisättävää Tremfya-tilavuutta.
2. Vedä injektiopullosta 20 ml Tremfya-valmistetta ja lisää se 250 ml:n laskimoinfuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 0,8 mg/ml. Sekoita laimennettua liuosta varovasti. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäljelle jäävä liuos.
3. Tarkista laimennettu liuos ennen infuusiota silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien havaitsemiseksi. Infusoi laimennettu liuos vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona.
4. Käytä vain infusiovälineitä, joissa on letkunsisäinen, steriili, pyrogeeniton, niukasti proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 mikrometriä).
5. Tremfya-valmistetta ei saa infusoida samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman laskimoyhteyden kautta.
6. Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.