

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Advers reaksiyonların nasıl bildirileceğine dair bölüm 4.8'e bakınız.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TREMFYA 100 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml kullanıma hazır kalem 100 mg guselkumab içerir.

Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamster Over (CHO) hücrelerinde üretilen guselkumab, interlökin (IL)-23 proteininin tamamen insan immünoglobulin G1 lamda (IgG1 λ) monoklonal antikorudur (mAb).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Çözelti berrak ve renksiz ila açık sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TREMFYA sistemik tedavilere aday olan ve konvansiyonel sistemik tedavilere (örneğin siklosporin, metotreksat veya fototerapi) yanıt vermeyen, bunların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen erişkin hastalarda orta ile şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde

endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TREMFYA, plak psoriasisin teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin yönlendirmesi ve gözetimi altında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen TREMFYA dozu, 0 ve 4. Haftalarda subkutan enjeksiyon ile 100 mg, ardından 8 haftada bir idame dozudur.

16 haftanın sonunda tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

TREMFYA, subkutan yoldan uygulanır. Mümkünse psoriasis gözlenen deri alanlarını enjeksiyon bölgesi olarak kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Hekimin uygun olacağına karar vermesi halinde ve subkutan enjeksiyon tekniği konusunda gerekli eğitimin verilmesinden sonra, hastalar TREMFYA'yı kendi kendine enjekte edebilir. Ancak hekim hastaların uygun şekilde tıbbi açıdan takip edilmesini sağlamalıdır. Hastalara, Kullanma Talimatı'ndaki uygulama şekline uygun olarak TREMFYA'nın tamamını enjekte etmeleri söylenmelidir.

İlacın hazırlanmasına ilişkin ilave talimatlar ve kullanılmasına ilişkin özel önlemler için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği

TREMFYA, bu hasta popülasyonlarında araştırılmamıştır. Doz önerisi yapılamamaktadır. Guselkumabın eliminasyonu hakkında daha fazla bilgi için, bkz. Bölüm 5.2.

Geriatrik popülasyon

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). 65 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı bilgi mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon

TREMFYA'nın güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde henüz

belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Guselkumab veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine ciddi aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda ve klinik olarak önemli aktif enfeksiyon (örneğin, aktif tüberküloz bkz. Bölüm 4.4) varlığında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar

TREMFYA enfeksiyon riskini artırabilir. Klinik olarak önemli aktif enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon düzelene ya da uygun şekilde tedavi edilene dek TREMFYA ile tedaviye başlanmamalıdır.

TREMFYA ile tedavi edilen hastalara, klinik olarak önemli kronik veya akut bir enfeksiyonun bulgu veya belirtileri ortaya çıkarsa hekime danışmaları tavsiye edilmelidir. Eğer bir hastada klinik olarak önemli veya ciddi bir enfeksiyon gelişirse ya da hasta standart tedaviye yanıt vermiyorsa, hasta yakından izlenmeli ve enfeksiyon düzelene dek TREMFYA tedavisi kesilmelidir.

Tüberküloz için ön tedavi değerlendirmesi

TREMFYA tedavisine başlanmadan önce hastalar tüberküloz (TB) enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. TREMFYA alan hastalar, tedavi süresince ve sonrasında, aktif tüberküloz bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Yeterli tedaviyi aldığı doğrulanamayan, gizli veya aktif tüberküloz öyküsü olan hastalarda TREMFYA kullanımına başlanmadan önce antitüberküloz tedavi de düşünülmelidir.

Hipersensitivite

Pazarlama sonrası dönemde anafilaksi dahil ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Ürtiker ve dispne vakaları dahil olmak üzere, guselkumab tedavisinden birkaç gün sonra bazı ciddi hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkmıştır. Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkması halinde, derhal TREMFYA tedavisi bırakılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Aşılar

TREMFYA tedavisine başlanmadan önce mevcut aşılama kılavuzlarına uygun olarak tüm

gerekli aşılarda tamamlanması düşünülmelidir. TREMFYA ile tedavi edilen hastalarda aynı anda canlı aşılarda kullanılmamalıdır. Canlı veya inaktif aşılar verilen yanıt hakkında hiçbir veri mevcut değildir.

Canlı viral veya canlı bakteriyel aşılamadan önce, TREMFYA tedavisine son dozdan itibaren en az 12 hafta süreyle ara verilmelidir. Aşılamadan en az 2 hafta sonra TREMFYA ile tedaviye devam edilebilir. Reçeteyi yazan hekim, belirli bir aşı için ve aşılamadan sonrası immünosupresif ilaçların eşzamanlı kullanımına ilişkin ek bilgi ve yönlendirme için söz konusu aşının Kısa Ürün Bilgileri'ne başvurulmalıdır.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ismi ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP450 substratları ile etkileşimler

Orta şiddetli ila şiddetli plak psoriasis hastalarında yürütülen Faz 1 çalışmada, tek bir guselkumab dozunun takiben midazolam, S-varfarin, omeprazol, dekstrometorfan ve kafeinin sistemik maruziyetlerinde (C_{maks} ve EAA_{inf}) klinik olarak anlamlı değişimler gözlenmemiş ve guselkumab ile çeşitli CYP enzim substratları (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP1A2) arasında ilaç etkileşimlerinin muhtemel olmadığı gösterilmiştir. Guselkumab ile CYP450 substratları birlikte uygulanırken, doz ayarı yapılmasına gerek yoktur.

Eşzamanlı immünosupresif tedavi veya fototerapi

TREMFYA'nın, biyolojik ürünler de dahil olmak üzere, immünosupresanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi:B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi süresince ve tedaviyi takip eden en az 12 hafta boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Guselkumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olarak, TREMFYA'nın gebelik sırasında kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Guselkumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG antikorlarının doğumdan sonraki ilk birkaç günde anne sütüne geçtiği ve kısa süre sonra konsantrasyonlarının azaldığı bilindiğinden, bu dönemde emzirilen bebeğe yönelik risk ekarte edilemez. TREMFYA tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine veya tedaviye başlanıp başlanmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TREMFYA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Guselkumabın hayvan (sinomolgus maymunu) sütüne geçmesi hakkında bilgiler için, bkz. Bölüm 5.3.

Üreme yeteneği/Fertilite

Guselkumabın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, fertilite ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TREMFYA'nın araç ya da makine kullanma becerisi üzerine etkisi yoktur ya da ihmal edilebilecek düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers ilaç reaksiyonu (AİR) solunum yolu enfeksiyonu olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolatırılmış listesi

Tablo 1’de psoriasis klinik çalışmalarında görülen ve pazarlama sonrası deneyimde elde edilen advers reaksiyonlar liste halinde verilmektedir. Advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfına göre ve sıklıkları aşağıdaki düzene göre tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	AİR
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Solunum yolu enfeksiyonu
	Yaygın olmayan	Herpes simpleks enfeksiyonları
	Yaygın olmayan	Tinea enfeksiyonları
	Yaygın olmayan	Gastroenterit
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite
	Yaygın olmayan	Anafilaksi
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Diyare
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın olmayan	Ürtiker
	Yaygın olmayan	Döküntü
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Yaygın	Artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Araştırmalar	Yaygın	Transaminaz artışı
	Yaygın olmayan	Nötrofil sayısında azalma

Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklamalar

Transaminaz Artışı

Psoriasis klinik çalışmalarında beş yıla kadar, transaminaz yüksekliği insidansı guselkumab tedavisinin yıl sayısına göre artış göstermemiştir. Transaminaz artışlarının çoğu $\leq 3 \times$ normalin üst sınırındır (NÜS).

Çoğu durumda, transaminaz artışı geçici olup, tedavinin bırakılmasına yol açmamıştır.

Gastroenterit

İki faz III klinik çalışmanın plasebo kontrollü dönemi boyunca gastroenterit TREMFYA ile tedavi edilen grupta (% 1,1) plasebo grubuna (% 0,7) göre daha sık ortaya çıkmıştır. 264. Haftaya kadar, TREMFYA ile tedavi edilen tüm hastaların %5.8'inde gastroenterit bildirilmiştir. Gastroenterit advers olayları ciddi olmayıp, 264. Hafta itibariyle TREMFYA tedavisinin bırakılmasına yol açmamıştır.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

İki faz III klinik çalışmada 48. Hafta itibariyle, TREMFYA enjeksiyonlarının % 0,7'si ve plasebo enjeksiyonlarının % 0,3'ü enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ile ilişkili olmuştur. 264. Hafta itibariyle, TREMFYA enjeksiyonlarının %0,4'ü enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ile ilişkili olmuştur. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları genel olarak hafif ila orta şiddetli olmuş; hiçbirisi şiddetli olmamış ve bir tanesi TREMFYA tedavisinin bırakılmasına yol açmıştır.

İmmünojenisite

TREMFYA'nın immünojenisitesi hassas ve ilaç toleranslı bir immün analiz kullanılarak değerlendirilmiştir. Birleştirilmiş faz II ve faz III analizlerde, 52 haftaya kadar olan tedavi süresinde TREMFYA ile tedavi edilen hastaların % 6'sından daha azında anti-ilac antikorları gelişmiştir. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık % 7'sinde nötralize edici olarak sınıflandıran antikorlar gelişmiştir; bu da, TREMFYA ile tedavi edilen tüm hastaların % 0,4'üne denk gelir. Birleştirilmiş faz III analizlerinde, 264 haftaya kadar olan tedavi süresinde TREMFYA ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %15'inde anti-ilac antikorları gelişmiştir. Anti-ilac antikorları gelişen hastaların yaklaşık %5'inde nötralizan olarak sınıflandırılan antikorlar mevcuttur ve bu oran TREMFYA ile tedavi edilen tüm hastaların %0,76'sına eşittir. Anti-ilac antikorları daha düşük etkililik ya da enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının gelişimi ile ilişkili olmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, 987 mg'a (10 mg/kg) kadar dozlarda tek intravenöz guselkumab dozları sağlıklı gönüllülere ve 300 mg'a kadar tek subkutan guselkumab dozları plak psoriasis hastalarına uygulandığında doz sınırlayıcı toksisite görülmemiştir. Doz aşımı durumunda, hasta advers reaksiyonlara ilişkin bulgu ve belirtiler açısından izlenir ve hastaya uygun semptomatik tedavi zaman geçirilmeden uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosupresanlar, interlökin inhibitörleri

ATC kodu: L04AC16

Etki mekanizması

Guselkumab, interlökin 23 (IL-23) proteinine yüksek özgünlük ve afinite ile seçici olarak bağlanan bir insan IgG1 λ monoklonal antikorudur (mAb). Düzenleyici sitokin IL-23, T hücre alt gruplarının (örneğin Th17 hücreleri ve Tc17 hücreleri) ve IL-17A, IL-17F ve IL-22 gibi enflamatuvar hastalığına neden olan efektör sitokinlerin kaynaklarını temsil eden doğal bağışıklık hücre alt gruplarının farklılaşması, ekspansiyonu ve sağkalımını etkiler. İnsanlarda, selektif IL-23 blokajının bu sitokinlerin üretimini normalleştirdiği gösterilmiştir.

Plak psoriasis hastalarının cildinde IL-23 düzeylerinde artış görülür. *In vitro* modellerde, guselkumabın hücre yüzeyi IL-23 reseptörü ile etkileşimini engelleyerek IL-23'ün biyoaktivitesini inhibe edip, IL-23-aracılı sinyal iletimi, aktivasyon ve sitokin kaskadlarını bozduğu gösterilmiştir. Guselkumab plak psoriasiste IL-23 sitokin yolağını bloke ederek klinik etkisini gösterir.

Farmakodinamik etkiler

Faz I çalışmada, plak psoriasis hastalarının lezyonel cilt biyopsilerinden elde edilen mRNA analizlerinde gösterildiği gibi guselkumab ile tedavi 12. Haftada başlangıca göre IL-23/Th17 yolağı genlerinin azalmış ekspresyonuna ve psoriasis ilişkili gen ekspresyon profillerine neden olmuştur. Aynı faz I çalışmada, guselkumab ile tedavi, 12. Haftada histolojik psoriasis ölçümlerinde, epidermal kalınlık ve T hücre yoğunluğunda görülen azalmalar dahil gelişmelere neden olmuştur. Ek olarak, faz II ve faz III çalışmalarda guselkumab ile tedavi edilen hastaların serum IL-17A, IL-17F ve IL-22 düzeylerinde plaseboya kıyasla azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar, plak psoriasisde guselkumab tedavisi ile gözlenen klinik yarar ile uyumludur.

Klinik etkililik ve güvenlik

Guselkumabın etkililik ve güvenliliği, üç randomize, çift kör, aktif kontrollü faz III çalışmada fototerapi veya sistemik tedavi için aday olan orta ila şiddetli plak tipi psoriasisde sahip yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

VOYAGE 1 ve VOYAGE 2

İki çalışma (VOYAGE 1 ve VOYAGE 2), 1829 yetişkin hastada plasebo ve adalimumab karşısında guselkumab tedavisinin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmiştir. Guselkumab grubuna randomize edilen hastalara (N=825) 0 ve 4. Haftalarda, ondan sonra 48. Haftaya kadar (VOYAGE 1) ve 20. Haftaya kadar (VOYAGE 2) 8 haftada bir (q8w) 100 mg verildi. Adalimumab grubuna randomize edilen hastalara (N=582), 0. Haftada 80 mg ve 1. Haftada 40 mg, ardından 48. Haftaya kadar (VOYAGE 1) ve 23. Haftaya kadar (VOYAGE 2) iki haftada bir (q2w) 40 mg verildi. İki çalışmada da, plasebo grubuna randomize edilen hastalara (N=422) 16 ve 20. Haftalarda, ondan sonra 8 haftada bir 100 mg guselkumab verildi. VOYAGE 1’de, 0. Haftada adalimumab alacak şekilde randomize edilenler de dahil olmak üzere, tüm hastalar 52. Haftada 8 haftada bir (q8w) açık etiketli guselkumab almaya başladılar. VOYAGE 2’de, 0. Haftada guselkumab grubuna randomize edilen ve 28. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) 90 yanıtı elde edilen hastalar, 8 haftada bir guselkumab ile tedaviye devam edecek (idame tedavisi) ya da plasebo alacak şekilde (bırakma tedavisi) yeniden randomize edildi. Bırakma tedavisi alan hastalar, 28. Hafta PASI düzelmesinde en az %50 kayıp yaşadıklarında guselkumab tedavisine yeniden başladılar (tedavi tekrarındaki dozlar, 4 hafta sonra ve daha sonrasında 8 haftada bir). 0. Haftada adalimumab alacak şekilde randomize edilen PASI 90 yanıtı elde edilmeyen hastalara 28 ve 32. Haftalarda ve ondan sonra

8 haftada bir guselkumab verilmeye başlandı. VOYAGE 2’de, 76. Haftada tüm hastalara 8 haftada bir olmak üzere açık etiketli guselkumab verilmeye başlandı.

VOYAGE 1 ve 2 çalışmalarında, sırasıyla medyan % 22 ve % 24’lük vücut yüzey alanı (BSA), her iki çalışma için medyan 19’luk başlangıç PASI puanı, medyan 14 ve 14,5’lik dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (DLQI) puanı, hastaların % 25 ve % 23’ü için şiddetli olarak değerlendirilen başlangıçtaki genel araştırmacı değerlendirmesi (IGA) puanı ve hastaların % 19 ve % 18’inde psoriatik artrit öyküsü ile başlangıçtaki hastalık özellikleri çalışma popülasyonları arasında uyumluydu.

VOYAGE 1 ve 2 çalışmalarına alınan tüm hastaların sırasıyla % 32’si ve % 29’u daha önce hiç konvansiyonel sistemik ve biyolojik tedavi almamış, % 54’ü ve % 57’si daha önce fototerapi almış ve % 62’si ve % 64’ü daha önce konvansiyonel sistemik tedavi almıştı. Her iki çalışmada, en az bir anti-tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ajanı alan % 11 ve bir anti-IL-12/IL-23 ajanı alan yaklaşık % 10 olmak üzere hastaların % 21’i daha önce biyolojik tedavi almıştı.

Guselkumabın genel cilt hastalığı, bölgesel hastalık (saçlı deri, el ve ayaklar ve tırnaklar) ve yaşam kalitesi ile hasta bildirimli sonuçlar bakımından etkililiği değerlendirildi. VOYAGE 1 ve 2 çalışmalarının ortak primer sonlanım noktaları 16. Haftada IGA puanı temiz veya minimal (IGA 0/1) olarak gelişim gösteren ve bir PASI 90 yanıtı elde edilen hastaların oranıydı (bkz. Tablo 2).

Genel cilt hastalığı

Guselkumab ile tedavi, 16. Haftada plaseboya ve adalimumaba kıyasla ve 24 ve 48. Haftalarda adalimumaba kıyasla, hastalık aktivitesi ölçümlerinde anlamlı düzelmeler gösterdi. Çalışmanın primer ve majör sekonder sonlanım noktalarına yönelik temel etkililik sonuçları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2: VOYAGE 1 ve VOYAGE 2’de görülen Klinik Yanıtların Özeti

	Hasta sayısı (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Plasebo (N=174)	Guselkumab (N=329)	Adalimumab (N=334)	Plasebo (N=248)	Guselkumab (N=496)	Adalimumab (N=248)
16. Hafta						
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) ^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
24. Hafta						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
48. Hafta						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

a guselkumab ile plasebo karşılaştırması için p<0,001.

b majör sekonder sonlanım noktalarına yönelik guselkumab ile adalimumab karşılaştırması için p<0,001.

c ortak primer sonlanım noktalarına yönelik guselkumab ile plasebo karşılaştırması için p<0,001.

d guselkumab ile adalimumab arasında karşılaştırma gerçekleştirilmemiştir.

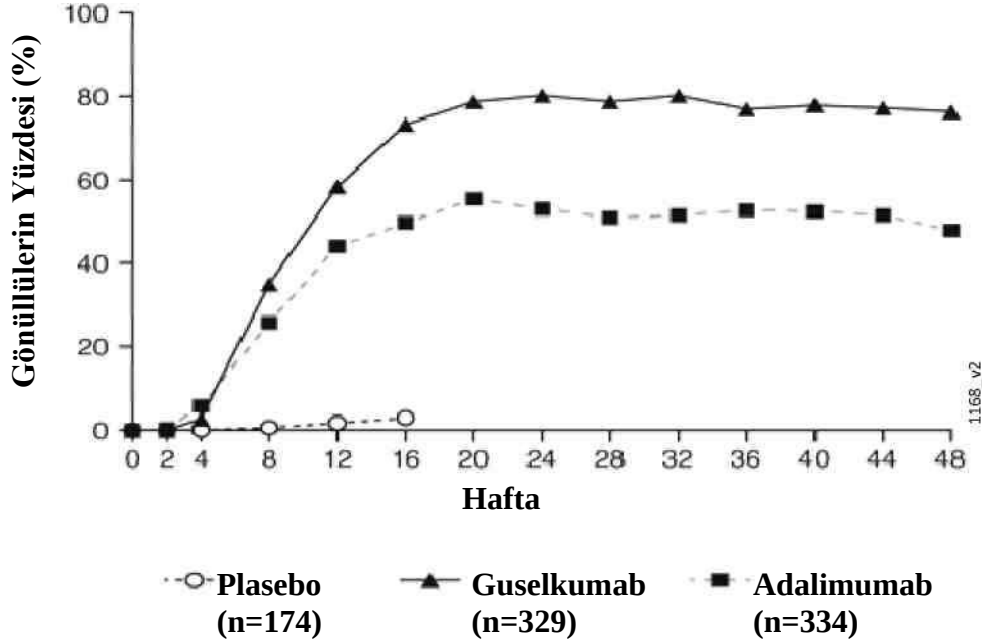
e guselkumab ile adalimumab karşılaştırması için p<0,001.

Zaman içerisinde yanıt

Guselkumab, plaseboya kıyasla 2. Hafta kadar erken bir sürede PASI puanında anlamlı derecede daha yüksek gelişme yüzdesiyle hızlı etkililik başlangıcı sergiledi (p<0,001). PASI 90 puanı elde eden hastaların yüzdesi, 8. Haftadan itibaren guselkumab için adalimumab karşısında sayısal olarak yüksek olup, aradaki fark 20. Hafta civarında maksimuma ulaştı

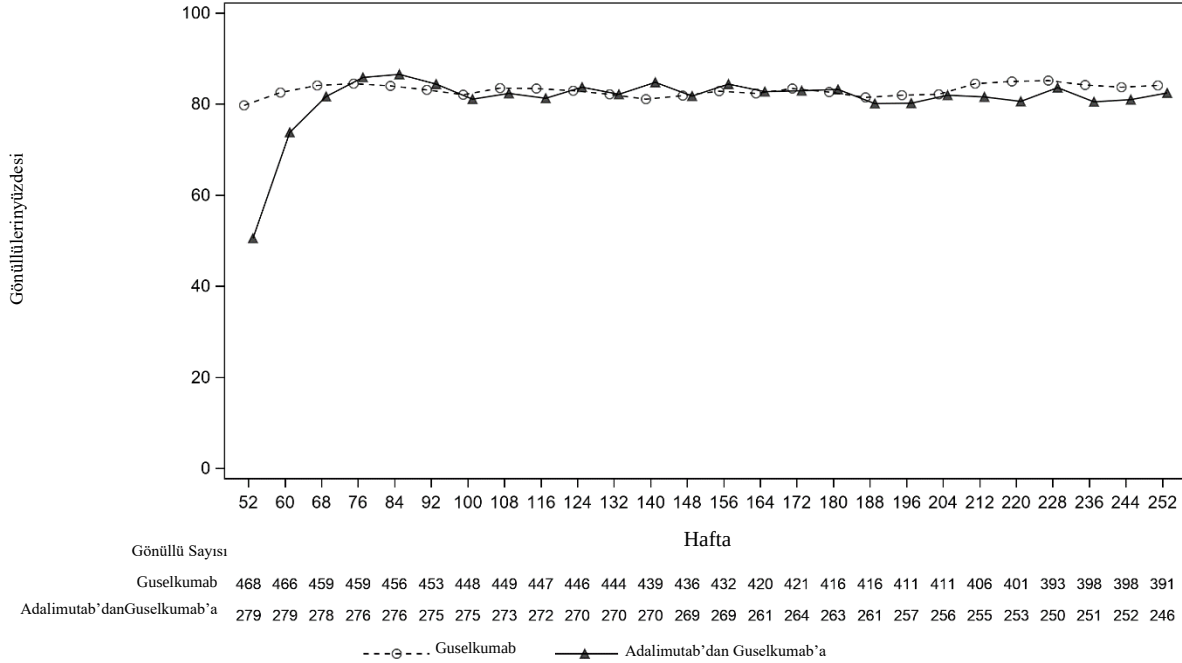
(VOGAYE 1 ve 2) ve 48. Haftanın sonuna kadar korundu (VOYAGE 1).

Şekil 1: VOYAGE 1’de Vizit Bazında 48 Hafta Boyunca PASI 90 Yanıtına Ulaşan Gönüllülerin Yüzdesi (0. Haftada Randomize Edilen Gönüllüler)



VOYAGE 1’de, sürekli guselkumab tedavisi alan hastalarda, PASI 90 yanıt oranı 52. Haftadan 252. Haftaya kadar korunmuştur. 0. Haftada adalimumaba randomize edilip 52. Haftada guselkumaba geçiş yapan hastalarda, PASI 90 yanıt oranı 52. Haftadan 76. Haftaya kadar artmış, daha sonrasında ise 252. Haftaya kadar korunmuştur (bkz. Şekil 2).

Şekil 2: VOYAGE 1’de Açık Etiketli Fazda Vizit Bazında PASI 90 Yanıtına Ulaşan Gönüllülerin Yüzdesi



Guselkumabın etkililik ve güvenliliği, yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı, plakların yeri, başlangıçtaki PASI şiddeti, eşzamanlı psoriatik artrit ve biyolojik tedavi öyküsü dikkate alınmaksızın ortaya konmuştur. Guselkumab, daha önce konvansiyonel sistemik tedavi almamış, daha önce biyolojik tedavi almamış ve daha önce biyolojik tedavi almış hastalarda etkililik sergilemiştir.

VOYAGE 2’de, 28. Haftada tedaviyi bırakan % 36,8 oranındaki hastaya kıyasla 48. Haftada guselkumab idame tedavisi alan % 88,6 oranındaki hastada PASI 90 yanıtı gözlenmiştir ($p<0,001$). Guselkumab tedavisi bırakıldıktan 4 hafta sonra kadar erken bir sürede PASI 90 yanıtının kaybolduğu gözlenmiş ve PASI 90 yanıtının kaybolmasına kadar geçen medyan süre yaklaşık 15 hafta olmuştur. Tedavisi kesilip daha sonra yeniden guselkumab almaya başlayan hastaların %80’inin, yeniden tedaviye başladıktan 20 hafta sonra yapılan değerlendirmede, PASI 90 yanıtını yeniden elde ettikleri görülmüştür.

VOYAGE 2’de, adalimumab tedavisine randomize edilen ve 28. Haftada PASI 90 yanıtı edemeyen 112 hastanın, 20 ve 44 haftalık guselkumab tedavisinden sonra, sırasıyla % 66’sı ve %76’sı PASI 90 yanıtı elde etmiştir. Ayrıca, guselkumab tedavisine randomize edilen ve

28. haftada PASI 90 yanıtı edemeyen 95 hastanın, guselkumab tedavisine ilave 20 ve 44 hafta devam ettikten sonra sırasıyla %36'sı ve %41'i PASI 90 yanıtı elde etmiştir. Adalimumab tedavisinden guselkumab tedavisine geçiş yapan hastalarda yeni güvenlik bulguları gözlenmemiştir.

Bölgesel hastalık

VOYAGE 1 ve 2'de, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla guselkumab ile tedavi edilen hastalarda 16. Haftada saçlı deriyle ilgili Genel Araştırmacı Değerlendirmesi [ss-IGA], El ve/veya Ayaklarla ilgili Genel Hekim Değerlendirmesi [hf-PGA], Tırnakla ilgili Genel Hekim Değerlendirmesi [f-PGA] ve Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi [NAPSI] ile ölçülen saçlı deri, el ve ayak ve tırnak psoriasisinde anlamlı iyileşmeler görülmüştür ($p < 0,001$, Tablo 3). Guselkumab, 24. Haftada (VOYAGE 1 ve 2) ve 48. Haftada (VOYAGE 1) saçlı deri ve el ve ayak psoriasis bakımından adalimumab karşısında üstünlük göstermiştir (24. Haftada [VOYAGE 2] ve 48. Haftada [VOYAGE 1] el ve ayak psoriasis için $p < 0,05$ dışında $p \leq 0,001$).

Tablo 3: VOYAGE 1 ve VOYAGE 2'de görülen Bölgesel Hastalık Yanıtlarının Özeti

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

a Yalnızca, başlangıçtaki ss-IGA, f-PGA, hf-PGA puanı ≥ 2 ya da başlangıçtaki NAPSI puanı > 0 olan gönüllüleri içerir.

b Yalnızca, ss-IGA ve/veya hf-PGA puanında başlangıca göre ≥ 2 derecelik iyileşme olan gönüllüleri içerir.

c majör sekonder sonlanım noktasına yönelik guselkumab ile plasebo karşılaştırması için $p < 0,001$.

d guselkumab ile adalimumab arasında karşılaştırma gerçekleştirilmemiştir.

e guselkumab ile plasebo karşılaştırması için $p < 0,001$.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi / Hasta bildirimli sonuçlar

VOYAGE 1 ve 2’de, 16. Haftada plaseboya kıyasla guselkumab ile tedavi edilen hastalarda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve Psoriasis Belirti ve Bulgu Günlüğü (PSSD) ile ölçülen hasta bildirimli psoriasis belirtileri (kaşıntı, ağrı, yanma, batma ve cilt gerginliği) ve bulgularında (ciltte kuruluk, çatlama, soyulma, dökülme veya pullanma, kızarıklık ve kanama) anlamlı derecede daha fazla iyileşme gözlenmiştir (Tablo 4). Hasta bildirimli sonuçlarda gözlenen iyileşme bulguları, 24 hafta (VOYAGE 1 ve 2) ve 48 hafta (VOYAGE 1) boyunca korunmuştur. VOYAGE 1’de, sürekli guselkumab alan hastalarda bu iyileşmeler açık etiketli fazda 252. Haftaya kadar korunmuştur (Tablo 5).

Tablo 4: VOYAGE 1 ve VOYAGE 2’de 16. Haftada Hasta Bildirimli Sonuçların Özeti

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Plasebo	Guselkumab	Adalimumab	Plasebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI , başlangıç puanı olan gönüllüler	170	322	328	248	495	247
Başlangıca göre değişim, ortalama (standart sapma)						
16. Hafta	-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 Belirti puanı, başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler	129	248	273	198	410	200
Belirti puanı=0, n (%)						
16. Hafta	1 (0,8)	67 (27) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15) ^b
PSSD Bulgu puanı, başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler	129	248	274	198	411	201
Bulgu puanı=0, n (%)						
16. Hafta	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a guselkumab ile plasebo karşılaştırması için p<0,001.

^b guselkumab ile adalimumab arasında karşılaştırma gerçekleştirilmemiştir.

^c majör sekonder sonlanım noktalarına yönelik guselkumab ile plasebo karşılaştırması için p<0,001.

Tablo 5: VOYAGE 1’de Açık Etiketli Fazda Hasta Bildirimli Sonuçların Özeti

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. Hafta	156. Hafta	252. Hafta	76. Hafta	156. Hafta	252. Hafta
Başlangıçta DLQI puanı > 1, n	445	420	374	264	255	235
DLQI puanı 0/1 olan gönüllüler	337 (%75,7)	308 (%73,3)	272 (%72,7)	198 (%75)	190 (%74,5)	174 (%74)
PSSD Belirti Puanı , başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler	347	327	297	227	218	200
Belirti puanı = 0, n (%)	136 (%39,2)	130 (%39,8)	126 (%42,4)	99 (%43,6)	96 (%44)	96 (%48)
PSSD Bulgu puanı , başlangıç puanı > 0 olan gönüllüler	347	327	297	228	219	201
Bulgu puanı = 0, n (%)	102 (%29,4)	94 (%28,7)	98 (%33)	71 (%31,1)	69 (%31,5)	76 (%37,8)

VOYAGE 2’de, guselkumab ile tedavi edilen hastalarda, sırasıyla 36 maddeli Kısa Form (SF-36) sağlık anketi, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) ve Çalışma Kısıtlılıkları Anketi (WLQ) ile 16. Haftada ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon ve çalışma kısıtlılığı ölçümlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme görülmüştür. SF-36, HADS ve WLQ puanlarındaki iyileşmelerin tümü 28. Haftada idame tedavisine randomize edilen hastalarda 48. Haftaya kadar, açık etiketli fazda ise 252. Haftaya kadar korunmuştur.

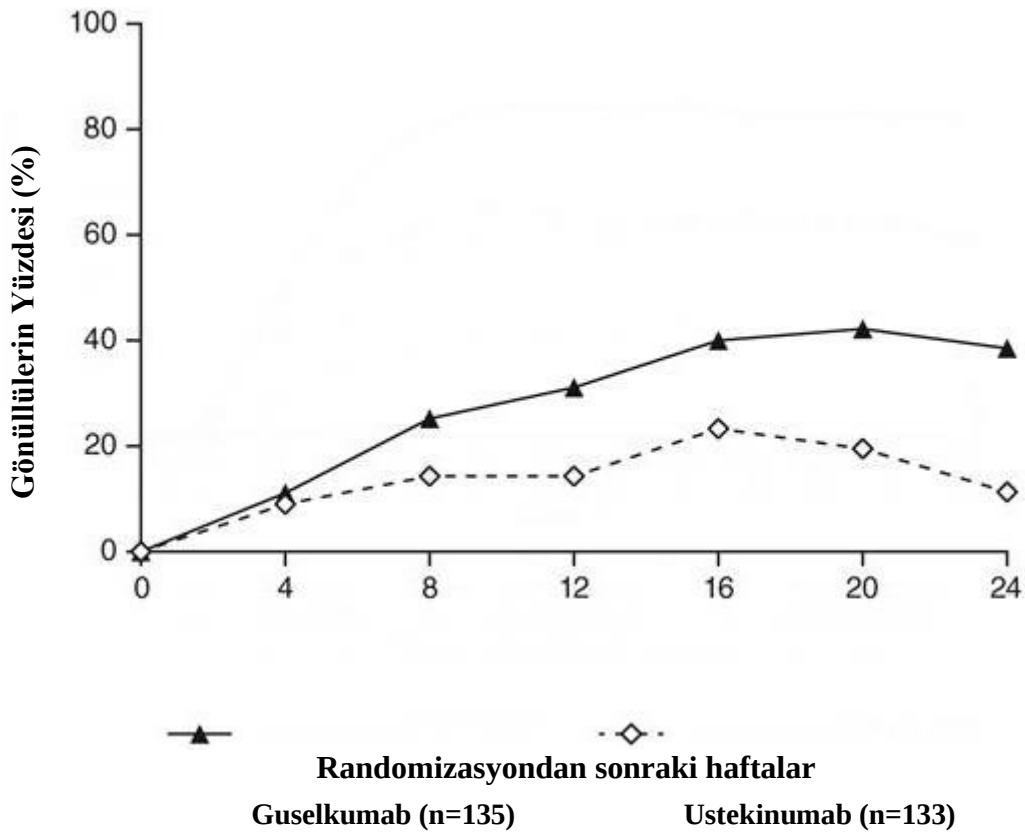
NAVIGATE

NAVIGATE çalışmasında, guselkumabın 16. Haftada ustekinumaba yetersiz yanıt veren hastalardaki (yani IGA ≥ 2 olarak tanımlanan ‘temiz’ veya ‘minimal’ yanıt vermeyen hastalar) etkililiği araştırılmıştır. Tüm hastalara (N=871) 0 ve 4. Haftalarda açık etiketli ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg ve 90 mg > 100 kg) verilmiştir. 16. Haftada, IGA puanı ≥ 2 olan 268 hasta ustekinumab tedavisine devam edecek (N=133) (q12w) ya da 16 ve 20. Haftalarda ve ondan sonra 8 haftada bir guselkumab tedavisi alacak (N=135) şekilde randomize edilmiştir. Randomize edilen hastaların başlangıç özellikleri VOYAGE 1 ve 2’de gözlenenlere benzer olmuştur.

Randomizasyondan sonra, primer sonlanım noktası hastaların 0/1 IGA puanı elde ettiği ve ≥ 2 derecelik iyileşme yaşadığı 12. ve 24. Haftalar arasındaki randomizasyon sonrası vizit sayısıdır. Hastalar, toplam dört vizit için dört haftalık aralıklarla muayene edilmiştir. Randomizasyon sırasında ustekinumaba yetersiz yanıt veren hastalar arasında, guselkumab tedavisine geçiş yapan hastalarda etkililik bakımından ustekinumab tedavisine devam eden

hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Randomizasyondan 12 ila 24 hafta sonra, guselkumab alan hastalarda ≥ 2 puanlık iyileşme ile 0/1'lik IGA puanı ustekinumab alan hastalardan iki kat daha sık görülmüştür (ortalama 1,5 karşısında 0,7 vizit, $p < 0,001$). Ek olarak, randomizasyondan 12 hafta sonra ustekinumaba kıyasla guselkumab ile tedavi edilen daha fazla sayıda hastada 0/1'lik IGA puanı ve ≥ 2 derecelik iyileşme (% 31,1 karşısında % 14,3; $p=0,001$) ve PASI 90 yanıtı (% 48 karşısında % 23; $p < 0,001$) gözlenmiştir. Guselkumab ve ustekinumab ile tedavi edilen hastalar arasındaki yanıt oranı farklılıkları, randomizasyondan 4 hafta sonra kadar erken bir sürede gözlenmiştir (sırasıyla % 11,1 ve % 9,0) ve randomizasyondan 24 hafta sonra maksimum düzeye ulaşmıştır (Şekil 3). Ustekinumab tedavisinden guselkumab tedavisine geçiş yapan hastalarda yeni güvenlik bulguları gözlenmemiştir.

Şekil 3: NAVIGATE Çalışmasında Randomizasyondan Sonra Vizit Bazında 0. Haftadan 24. Haftaya Kadar IGA Puanında En Az 2 Derecelik İyileşme ile Temiz (0) veya Minimal (1) IGA Puanına Ulaşan Hasta Yüzdesi



ECLIPSE

Guselkumabın etkililik ve güvenliliği, çift kör bir çalışmada da secukinumab ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Hastalar guselkumab tedavisine (N=534; 0 ve 4. Haftalarda ve daha

sonrasında 8 haftada bir 100 mg) veya secukinumab tedavisine (N=514; 0, 1, 2, 3, 4. Haftalarda ve daha sonrasında 4 haftada bir 300 mg) randomize edilmiştir. Her iki tedavi grubunda, son doz 44. Haftada verilmiştir.

Başlangıç hastalık özellikleri; medyan BSA %20, medyan PASI puanı 18 ve IGA puanı hastaların %24'ü için şiddetli olmak üzere orta ila şiddetli bir plak psoriasis popülasyonu için uyumluydu.

Primer sonlanım noktası olarak 48. Haftadaki PASI 90 yanıtı ile ölçüldüğünde, guselkumab secukinumab karşısında üstünlük göstermiştir (%70.0 karşısında %84.5, $p < 0,001$).

Tablo 6: ECLIPSE Çalışmasında PASI Yanıt Oranları

	Hasta sayısı (%)	
	Guselkumab (N=534)	Secukinumab (N=514)
Primer Sonlanım Noktası		
48. Haftada PASI 90 yanıtı	451 (%84,5) ^a	360 (%70)
Major Secondary Endpoints		
Hem 12 hem de 48. Haftada PASI 75 yanıtı	452 (%84,6) ^b	412 (%80,2)
12. Haftada PASI 75 yanıtı	477 (%89,3) ^c	471 (%91,6)
12. Haftada PASI 90 yanıtı	369 (%69,1) ^c	391 (%76,1)
48. Haftada PASI 100 yanıtı	311 (%58,2) ^c	249 (%48,4)

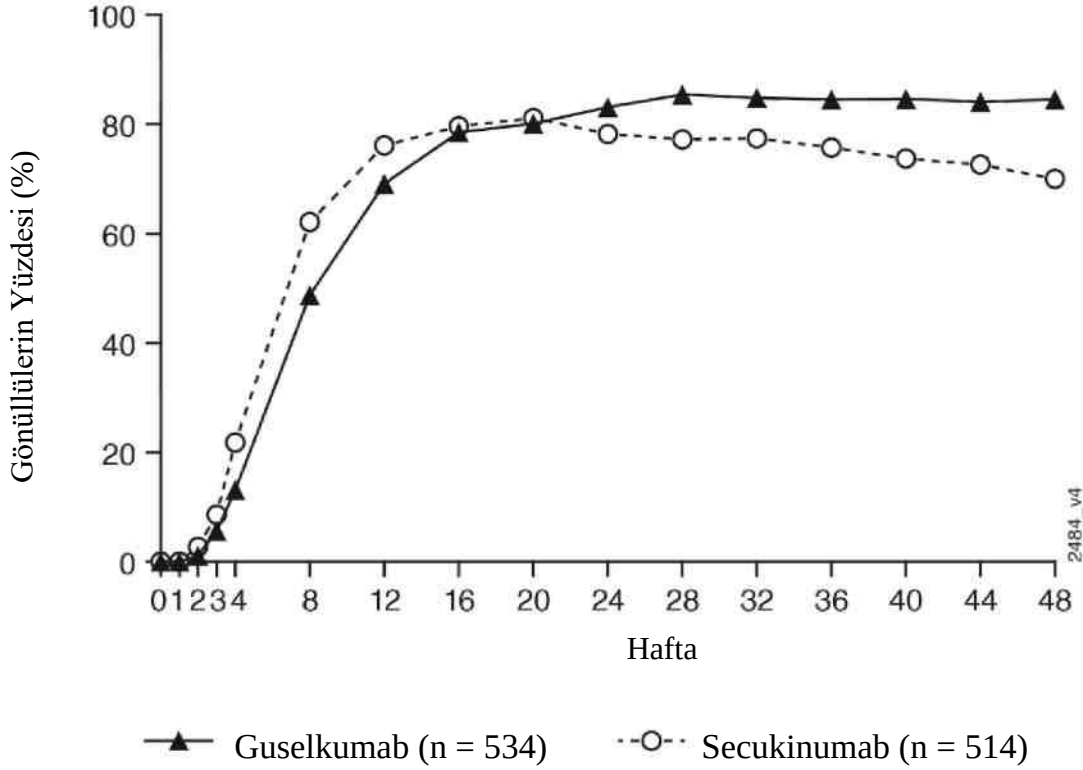
a üstünlük için $p < 0,001$

b non-inferiorite için $p < 0,001$, üstünlük için $p=0,062$

c formal istatistiksel test uygulanmamıştır

48. Haftaya kadar olan guselkumab ve secukinumab PASI 90 yanıt oranları Şekil 4'te sunulmaktadır.

Şekil 4: ECLIPSE Çalışmasında 48. Haftaya Kadar PASI 90 Yanıtı Elde Eden Gönüllülerin Vizit Bazında Yüzdesi (0. Haftada Randomize Edilen Gönüllüler)



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde 100 mg'lık tek subkutan guselkumab enjeksiyonunu takiben ortalama ($\pm$ SS) maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) dozdan yaklaşık 5,5 gün sonra $8,09 \pm 3,68$ mcg/mL'ye ulaşmıştır.

0 ve 4. Haftalarda ve ondan sonra 8 haftada bir 100 mg subkutan guselkumab uygulamalarını takiben 20. Haftaya kadar kararlı durum serum guselkumab konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. İki faz III çalışmada ortalama ($\pm$ SS) kararlı durum dip serum guselkumab konsantrasyonları $1,15 \pm 0,73$ mcg/mL ve $1,23 \pm 0,84$ mcg/mL olmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde, 100 mg'lık tek subkutan enjeksiyonu takiben guselkumabın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %49 olarak hesaplanmıştır.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde tek intravenöz uygulamayı takiben terminal faz (V_z) sırasında medyan dağılım hacmi çalışmalar genelinde 7 ila 10 L aralığında olmuştur.

Biyotransformasyon:

Guselkumabın metabolizma yolu henüz kesin olarak karakterize edilmemiştir. Bir insan IgG monoklonal antikoru olarak guselkumabın, endojen IgG ile aynı şekilde katabolik yollar aracılığıyla küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanması beklenmektedir.

Eliminasyon:

Sağlık gönüllülerde tek intravenöz uygulamayı takiben ortalama sistemik klirens (CL) çalışmalar genelinde günde 0,288 ila 0,479 L aralığında olmuştur. Çalışmalarda guselkumabın ortalama yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 17 gün ve plak psoriasis hastalarında yaklaşık 15 ila 18 gün olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı gönüllüler veya plak psoriasis hastalarında guselkumaba sistemik maruziyet (C_{maks} ve EAA), 10 mg ila 300 mg arasında değişen dozlar subkutan yoldan tek seferde enjekte edildikten sonra yaklaşık olarak dozla orantılı biçimde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Guselkumab ile tedavi edilen ve popülasyon farmakokinetiği analizine dahil edilen 1384 plak psoriasis hastasının, 4'ü 75 yaş veya üzeri olmak üzere 70'i 65 yaş veya üzeri hastalardı. Popülasyon farmakokinetiği analizleri, ≥ 65 yaş hastaların hesaplanmış CL/F değerinde < 65 yaş hastalara göre belirgin farklılıklar olmadığını göstermiş ve yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek olmadığını ortaya koymuştur.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin guselkumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini belirlemek için spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Bir IgG monoklonal antikoru olan bozulmamış guselkumabın renal eliminasyonunun düşük ve önemsiz miktarda olması beklenmektedir; benzer şekilde, IgG monoklonal antikoru esas olarak intrasellüler katabolizma aracılığıyla elimine olduğundan, karaciğer yetmezliğinin guselkumabın klirensini

etkilemesi beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi ve pre ve post-natal gelişim gibi konvansiyonel çalışmalar esas alındığında, klinik dışı veriler insanlar için herhangi bir spesifik tehlike ortaya koymamıştır.

Sinomolgus maymunlarında yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, guselkumab intavenöz ve subkutan uygulama yollarından iyi tolere edilmiştir. Maymunlarda haftalık 50 mg/kg'lık subkutan doz insan klinik PK çalışmasında ölçülenlerden en az 49 kat daha yüksek maruziyet (EAA) ve >200 kat daha yüksek C_{maks} değerlerine neden olmuştur. Ek olarak, sinomolgus maymunlarıyla yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmaları sırasında veya hedefe yönelik kardiyovasküler güvenlik farmakolojisi çalışmasında advers immünotoksisite veya kardiyovasküler güvenlik farmakolojisi etkilerine rastlanmamıştır.

24 haftaya kadar tedavi edilen hayvanların histopatolojik değerlendirmelerinde veya ilacın serumda saptanabilir olduğu 12 haftalık iyileşme dönemini takiben preneoplastik değişimler gözlenmemiştir.

Guselkumab ile mutajenisite veya karsinogenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Guselkumab postnatal 28. günde sinomolgus maymunlarının sütünde saptanamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Histidin

Histidin monohidroklorür monohidrat

Polisorbat 80

Sukroz

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik çalışması yapılmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.

Kullanıma hazır kalemı ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Üzerinde otomatik iğne siperi bulunan bir kullanıma hazır kalem içerisine monte edilmiş kullanıma hazır cam enjektör içerisinde 1 mL çözelti.

TREMFYA, bir adet kullanıma hazır kalem içeren paketlerde ve 2 adet kullanıma hazır kalem içeren çoklu paketlerde (her birinde 1 adet kalem bulunan 2 paket) sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanıma hazır kalem buzdolabından çıkartıldıktan sonra, kullanıma hazır kalem dış kartonunun içinde bırakılır ve TREMFYA'yı enjekte etmeden önce 30 dakika boyunca oda sıcaklığına gelmesi beklenir. Kullanıma hazır kalem çalkalanmamalıdır.

Kullanmadan önce kullanıma hazır kalemin görsel olarak incelenmesi önerilir. Çözelti berrak, renksiz ila açık sarı renkte olmalıdır ve az miktarda küçük beyaz veya şeffaf partiküller içerebilir. Çözültide bulanıklaşma, renk değişikliği veya büyük partiküller görülürse, TREMFYA kullanılmamalıdır.

Her TREMFYA paketi, kullanıma hazır kalemin hazırlanması ve uygulanmasını ayrıntılı olarak tanımlayan bir 'Kullanma Talimatı' ile birlikte verilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2022/502

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.09.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ