

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bkz. Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELIZARIA® 300 mg/30 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantr

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eculizumab, rekombinant DNA teknolojisi yoluyla Çin Hamster Over (CHO) hücre hattında üretilmiş bir hümanize monoklonal (IgG2/4κ) antikorudur.

30 ml'lik her bir flakon 300 mg eculizumab içerir (10 mg/ml).

Seyreltme işleminden sonra, infüzyonla uygulanacak olan çözeltinin nihai konsantrasyonu 5 mg/ml'dir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum 5 mmol/flakon

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantr infüzyon çözeltisi.

Berrak, renksiz, çözelti (pH=7.0)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

ELIZARIA® (eculizumab) erişkinlerde ve çocuklarda aşağıdaki hastalıklarda endikedir:

- Paroksizmal noktömal hemoglobinüri (PNH).

Klinik semptom ve hemoliz gösteren yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda klinik fayda kanıtı, transfüzyon öyküsünden bağımsız olarak gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ELIZARIA® bir sağlık mesleği mensubu tarafından ve hematolojik ve/veya böbrek bozuklukları olan hastaların yönetiminde tecrübeli bir hekimin gözetiminde uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji:

Erişkin hastalar:

Paroksizmal Noktümal Hemoglobinüride (PNH):

Erişkin (>18 yaş) hastalar için PNH doz uygulaması rejimi, 4 haftalık bir başlangıç fazından ve bunu takip eden idame fazından oluşmaktadır:

- Başlangıç fazı: İlk 4 hafta boyunca, her hafta, 25-45 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 600 mg ELIZARIA®.
- İdame fazı: Beşinci haftada, 25-45 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 900 mg ELIZARIA®; ardından her 14 ± 2 günde bir, 25-45 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 900 mg ELIZARIA® (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavi takibi:

ELIZARIA®'nın bırakılması klinik olarak endike olmadıkça, ELIZARIA® tedavisinin hastanın yaşamı boyunca devam ettirilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

PNH hastaları, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri de dahil olmak üzere intravasküler hemoliz bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir.

Uygulama şekli ve süresi:

ELIZARIA®'yı intravenöz puşe ya da bolus enjeksiyon olarak uygulamayınız. ELIZARIA® yalnızca aşağıda tarif edildiği şekilde intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar Bölüm 6.6'da tanımlanmıştır.

Seyreltilmiş ELIZARIA® çözeltisi, bir yerçekimi-beslemeli, enjektör tipi pompa ya da bir infüzyon pompası aracılığıyla, erişkinlerde 25-45 dakikalık ve pediatrik hastalarda 1-4 saatlik intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Hastaya yapılan uygulama sırasında seyreltilmiş ELIZARIA® çözeltisinin ışıktan korunmasına gerek bulunmamaktadır.

Hastalar infüzyonu takiben bir saat boyunca izlenmelidir. ELIZARIA® uygulaması sırasında advers bir olay meydana gelirse, hekimin takdirine göre infüzyon yavaşlatılabilir ya da durdurulabilir. Eğer infüzyon yavaşlatılırsa, toplam infüzyon süresi erişkinlerde ve ergenlerde (12 ila 18 yaş) iki saati ve 12 yaşın altındaki çocuklarda dört saati geçmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1),

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ELIZARIA®'in güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı >40 kg olan pediyatrik PNH hastaları, erişkin doz uygulaması önerilerine göre tedavi edilir.

Vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan pediyatrik PNH hastalarında ELIZARIA® doz uygulama rejimi şu şekildedir:

| Hasta Vücut Ağırlığı | Başlangıç Fazı | İdame Fazı |
|----------------------|---------------------|--|
| 30 ila <40 kg | 600 mg haftalık x 2 | 3. haftada 900 mg; ardından her 2 haftada bir 900 mg |
| 20 ila <30 kg | 600 mg haftalık x 2 | 3. haftada 600 mg; ardından her 2 haftada bir 600 mg |
| 10 ila <20 kg | 600 mg haftalık x 1 | 2. haftada 300 mg; ardından her 2 haftada bir 300 mg |
| 5 ila <10 kg | 300 mg haftalık x 1 | 2. haftada 300 mg; ardından her 3 haftada bir 300 mg |

ELIZARIA® 40 kg'dan düşük kilolu PNH hastalarında çalışılmamıştır. 40 kg'dan düşük kilolu PNH hastalar için ELIZARIA® pozolojisi, 40 kg'dan düşük kilolu hastalar için kullanılan pozolojiyi temel almaktadır.

Geriatrik popülasyon:

ELIZARIA® 65 yaş ve üzeri hastalara uygulanabilir. Yaşlı kişiler tedavi edilirken özel bir önlemin gerekli olduğuna işaret eden herhangi bir kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte bu hasta popülasyonunda ELIZARIA® ile elde edilen deneyim halen sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Eculizumab, mürin proteinleri ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Aşağıdaki hastalarda ELIZARIA® tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4):

- iyileşmemiş *Neisseria meningitidis* enfeksiyonu olan hastalarda,
- aşılama sonrasında 2 haftaya kadar uygun antibiyotiklerle profilatik tedavi almamış ve hali hazırda *Neisseria meningitidis*'e karşı aşılanmamış hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ELIZARIA®, etki mekanizması gereği ciddi veya ölümcül meningokokkal enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle kullanım öncesinde meningokokkal aşılamanın yapılması zorunludur. Aynı nedenle pnömokok aşısı da önerilmektedir. Gerekliğinde korunma amaçlı olarak, antimikrobiyal kemoprofilaksi verilmelidir.

Kullanım öncesinde hastalara enfeksiyon bulguları anlatılmalı, acilen doktora başvurmaları gerekliliği, tedavileri ile ilgili bilgiyi paylaşmaları gerekliliği mutlaka anlatılmalıdır.

ELIZARIA®'nın PNH'si olan hastalarda aneminin aplastik bileşenini etkilemesi beklenmemektedir.

Meningokokkal Enfeksiyon:

ELIZARIA® tedavisi, etki mekanizmasından dolayı hastalarda ciddi veya ölümcül meningokokkal (*Neisseria meningitidis*) enfeksiyona karşı duyarlılığı artırmaktadır. Herhangi bir serogrubun yol açtığı meningokokkal hastalık meydana gelebilir. ELIZARIA® tedavisi geciktirme riski, bir meningokokkal enfeksiyonu geliştirme risklerinden ağır basmadıkça enfeksiyon riskini azaltmak için tüm hastalar ELIZARIA® kullanımından en az 2 (iki) hafta önce aşılanmalıdır. Ayrıca, tetravalan meningokokkal aşı uygulaması sonrasında 2 (iki) hafta haftadan daha az süre içinde ELIZARIA® tedavisine başlayan hastalar aşılamadan sonraki 2 (iki) haftaya kadar uygun profilaktik antibiyotik tedavisi almalıdır. Yaygın patojenik meningokokkal serogruplardan korunmada, uygulanabilir olduğu durumlarda A, C, Y ve W135 ve B serogruplarına karşı aşılama önerilmektedir. Hastalar, aşı kullanımına yönelik mevcut ulusal aşı kılavuzlarına göre aşılanmalıdır.

Aşılama, komplemanda ek ileri aktivasyona neden olabilir. Bunun sonucunda, PNH dahil kompleman-aracılı hastalıkları olan hastaların, altta yatan hastalıklarının hemoliz (PNH) gibi bulgu ve belirtilerinde artış deneyimleyebilir. Bu nedenle, önerilen aşılama sonrasında hastalık belirtileri açısından hastalar yakından takip edilmelidir.

Meningokokkal enfeksiyonu önlemek için aşılama yeterli olmayabilir. Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına yönelik resmi kılavuzlar göz önünde tutulmalıdır. ELIZARIA® ile tedavi edilen hastalarda ciddi veya ölümcül meningokokkal enfeksiyon olguları bildirilmiştir. Sepsis, ELIZARIA® ile tedavi edilen hastalarda meningokokkal enfeksiyonlarının yaygın bir belirtisidir (bkz. Bölüm 4.8). ELIZARIA® kullanan tüm hastalar meningokokkal enfeksiyonun erken bulguları açısından izlenmeli, enfeksiyondan şüphelenildiği durumlarda acilen değerlendirilmeli ve gerekirse uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Ayrıca ELIZARIA® kullanan hastalar bu bulgu ve belirtiler ile acilen tıbbi bakım alınması için atılması gereken adımlar konusunda bilgilendirilmelidir. Hekimler ELIZARIA® tedavisinin yararlarını ve risklerini hastalarla tartışmalı ve hastalara bilgi broşürü ve hasta güvenlilik bilgisi kartı vermelidir (bunların tarifi için bkz. Hasta Kullanma Talimatı).

Diğer Sistemik Enfeksiyonlar:

Etki mekanizmasından dolayı ELIZARIA® tedavisi, aktif sistemik enfeksiyonların olduğu hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hastaların enfeksiyonlara, özellikle Neisseria ve kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara duyarlılığı artmış olabilir. Dissemine gonokokkal enfeksiyonlar dahil Neisseria türleri ile ciddi enfeksiyonlar (Neisseria meningitidis dışında) bildirilmiştir.

Hastalara, potansiyel ciddi enfeksiyonlar ve bunların bulgu ve belirtileri ile ilgili farkındalıklarının artırılması için Hasta Kullanma Talimatı'ndaki bilgiler sunulmalıdır.

Hekimler gonoreden korunma konusunda hastalara bilgi vermelidir.

İnfüzyon Reaksiyonları:

ELIZARIA®'in uygulanması infüzyon reaksiyonlarına ya da alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (anafilaksi de dahil) yol açabilecek neden olabilecek infüzyon reaksiyonlarına ya da immünojenisiteye neden olabilir. Klinik çalışmalarda, 1 (%0,9) gMG hastası ELIZARIA®'nın durdurulmasını gerektiren bir infüzyon reaksiyonu deneyimlemiştir. PNH hastaları, ELIZARIA®'nın bırakılmasını gerektirecek bir infüzyon reaksiyonu deneyimlememiştir. Şiddetli infüzyon reaksiyonları görülen tüm hastalarda ELIZARIA® uygulaması durdurulmalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

İmmünojenisite:

Tüm klinik çalışmalar boyunca ELIZARIA® ile tedavi edilen hastalarda, nadiren, antikor yanıtları tespit edilmiştir. PNH'de plasebo kontrollü çalışmalarda düşük antikor yanıtları bildirilmiş olup, gözlenmiş sıklık değerleri (%3.4) plaseboda gözlenen değerlere (%4.8) benzerdir.

Antikor gelişimi ile klinik yanıt ya da advers olaylar arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir.

İmmünizasyon:

ELIZARIA® ile tedaviye başlanmadan önce, PNH hastalarında güncel immünizasyon kılavuzlarına göre immünizasyonun başlatılması önerilmektedir. Ek olarak ELIZARIA® tedavisini geciktirme riski, bir meningokokkal enfeksiyonu gelişme risklerinden ağır basmadıkça, tüm hastalar ELIZARIA® kullanımından en az 2 hafta önce meningokokkal enfeksiyonlara karşı aşılanmalıdır. Tetravalan meningokokkal aşılama sonrasında iki haftadan daha kısa süre içinde ELIZARIA® tedavisine başlayan hastalar, aşılamadan iki hafta sonrasına kadar uygun profilaktik antibiyotik tedavisi almalıdır. Yaygın patojenik meningokokkal serogruplardan korunmada, mevcut olduğu durumlarda serogrup A, C, Y, W135 ve B'ye karşı aşılar önerilmektedir (bkz. Meningokokkal Enfeksiyon).

18 yaşından küçük olan hastalar, *Haemophilus influenza* ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılanmalıdırlar ve her bir yaş grubu için ulusal aşılama önerilerine kesin suretle uyulması gerekmektedir.

Aşılama, komplemanda ek aktivasyona neden olabilir. Bunun sonucunda, PNH dahil kompleman-
aracılı hastalıkları olan hastalar, altta yatan hastalıklarının hemoliz (PNH) gibi bulgu ve belirtilerinde

artış deneyimleyebilir. Bu nedenle, önerilen aşılama sonrasında hastalık belirtileri açısından hastalar yakından takip edilmelidir.

Antikoagülan Tedavi:

ELIZARIA® tedavisi antikoagülan tedaviyi değiştirmemelidir.

PNH Laboratuvar Takibi:

PNH hastaları, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri de dahil olmak üzere intravasküler hemoliz bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir. ELIZARIA® tedavisi gören PNH hastaları da benzer şekilde, LDH düzeyleri ölçülerek intravasküler hemoliz için takip edilmelidir ve bu hastalarda, idame fazı boyunca önerilen 14 ± 2 gün doz uygulaması takvimi içinde doz ayarlaması gerekli olabilir (her 12. güne kadar).

PNH Tedavisinin Bırakılması:

Eğer PNH hastaları ELIZARIA® ile tedaviyi bırakırsa, ciddi intravasküler hemolizin bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Ciddi hemoliz, aşağıdakilerden herhangi birisi ile birlikte serum LDH düzeylerinin tedavi öncesi düzeyden daha yüksek olması ile tanımlanmaktadır: bir hafta ya da daha kısa bir sürede, (transfüzyon nedeniyle seyrelme yokluğunda) PNH klon büyüklüğünde %25'ten daha yüksek bir mutlak azalma; <5 g/dl hemogloblin düzeyi ya da bir hafta veya daha kısa bir sürede >4 g/dl azalma; anjina; zihinsel durumun değişmesi; serum kreatinin düzeyinde %50 artış; ya da tromboz olması. ELIZARIA®'yı bırakan hastalar, ciddi hemoliz ve diğer reaksiyonları belirlemek için en az 8 hafta boyunca takip edilmelidir.

ELIZARIA® bırakıldıktan sonra ciddi hemolizin meydana gelmesi durumunda, aşağıdaki işlemleri/tedavileri uygulamayı düşününüz: kan transfüzyonu (paketlenmiş eritrositler) ya da akış sitometrisine göre PNH eritrositleri toplam eritrositlerin %50'sinden fazla ise değiş-tokuş transfüzyonu; antikoagülasyon; kortikosteroidler; ya da ELIZARIA® tedavisinin yeniden başlatılması. PNH klinik çalışmalarında, 16 hasta ELIZARIA® tedavi rejimini bırakmıştır. Ciddi hemoliz gözlenmemiştir.

Eğitim materyalleri:

ELIZARIA®'yı reçete edecek tüm hekimlerin, reçetelemeye yönelik Kısa Ürün Bilgisi'ne aşina olmaları gerekmektedir. Hekimler ELIZARIA® tedavisinin yararlarını ve risklerini hastalarla tartışmalı ve hastalara hasta kullanma talimatı ve hasta güvenlilik bilgisi kartı vermelidir.

Hastalara, ateş, ateş ve/veya boyun tutulmasının ya da ışığa duyarlılığın eşlik ettiği baş ağrısı gelişmesi durumunda, acilen tıbbi yardım almaları söylenmelidir; çünkü bu bulgular meningokokkal enfeksiyonun belirtileri olabilir.

Biyobenzer ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 115 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar içinde göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ELIZARIA® ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

ELIZARIA® sadece %0.9 sodyum klorür çözeltisi, %0.45 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile karıştırılabilir.

Eculizumabın, rituksimabın kompleman-bağımlı sitotoksitesisi üzerindeki potansiyel inhibitör etkisine dayanarak, eculizumab, rituksimabın beklenen farmakodinamik etkilerini azaltabilir.

Kronik intravenöz insan immüoglobulin (IVIg) tedavisi, eculizumab gibi monoklonal antikorların endozomal neonatal Fc reseptör (FcRn) geri dönüşüm mekanizmasını etkileyebilir ve böylece serumdaki eculizumab konsantrasyonlarını düşürebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda gebeliği önlemek için tedavi sırasında ve eculizumab tedavisinin son dozundan sonra en az 5 ay süreyle uygun bir doğum kontrol yönteminin kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Gebelik dönemi

ELIZARIA® ile tedavi edilen gebe kadınlarda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Sınırlı sayıda eculizumaba gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler (300'den az gebelik sonucu), fetal malformasyon veya fetal-neonatal toksisite riskinde artış olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, iyi kontrol edilmiş çalışma bulunmadığından belirsizlikler devam etmektedir. Bu nedenle, gebe kadınlarda eculizumab ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında her bir birey için risk-yarar analizinin yapılması önerilmektedir. Gebelik sırasında bu tür bir tedavi gerekli görüldüğü takdirde, yerel kılavuzlar doğrultusunda yakından maternal ve fetal takip önerilmektedir.

Eculizumab ile hayvanlar üzerinde üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan IgG'sinin insan plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir ve bu nedenle eculizumab potansiyel olarak fetal dolaşımında terminal kompleman inhibisyonuna yol açabilir. Bu nedenle, ELIZARIA® gebelik döneminde sadece kesin olarak gerekli olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Mevcut sınırlı veriler eculizumabın insan sütü ile atılmadığını düşündürdüğünden, emzirilen yenidoğan/bebek üzerinde etki beklenmemektedir. Bununla birlikte, mevcut verilerin sınırlı olmasından dolayı, annenin eculizumaba klinik ihtiyacının yanında emzirenin gelişim ve sağlık açısından yararları ve emzirilen çocuk üzerinde eculizumaba veya altta yatan maternal duruma bağlı muhtemel advers etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Eculizumab için fertiliteye özgü spesifik bir çalışma yürütülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ELIZARIA®'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır ya da göz ardı edilebilir etkisi bulunmaktadır.

4.8.İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Destekleyici güvenlilik verileri, kompleman aracılı hastalık popülasyonlarında eculizumab maruziyeti olan 1503 hastayı içeren 31 tamamlanmış klinik çalışmadan elde edilmiştir.

En yaygın bildirilen advers reaksiyon; baş ağrısı (çoğunlukla başlangıç fazında görülmüştür) ve en ciddi advers reaksiyon meningokokkal sepsistir.

Aşağıdaki listede spontan raporlardan ve PNH çalışmaları dahil eculizumab ile tamamlanmış klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar verilmektedir.

Eculizumab ile çok yaygın (>1/10), yaygın (>1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (>1/1000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (izole raporlar dahil <1/10.000), bilinmeyen (eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemeyen) sıklıklarda bildirilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve tercih edilen terime göre listelenmiştir. Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Pazarlama sonrası deneyimin yanı sıra PNH, hastaları dahil genel eculizumab klinik çalışmalarında yer alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:

Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu, ağızda uçuk

Yaygın olmayan:

Meningokokkal enfeksiyon^b, sepsis, septik şok, peritonit, alt solunum yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu, viral enfeksiyon, apse^a, selülit, influenza, gastrointestinal enfeksiyon, sistit, enfeksiyon, sinüzit

Seyrek:

Aspergillus enfeksiyonu^c, bakteriyel artrit^c, genitoüriner sistem gonokokkal enfeksiyonu, *Haemophilus influenzae* enfeksiyonu, impetigo, dişeti enfeksiyonu

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Seyrek:

Malın melanom, miyelodisplastik sendrom

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın:

Lökopeni, anemi

Yaygın olmayan:

Trombositopeni, lenfopeni

Seyrek:

Hemoliz*, anormal pıhtılaşma faktörü, eritrosit aglütinasyonu, koagülopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Anafilaktik reaksiyon, hipersensitivite

Endokrin hastalıklar

Seyrek:

Basedow hastalığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:

İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

İnsomnia

Yaygın olmayan:

Depresyon, anksiyete, davranış değişiklikleri

Seyrek:

Anormal rüyalar, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Baş ağrısı

Yaygın:

Sersemlik hali, tat alma duyusunda bozukluk

Yaygın olmayan:
Parestezi, tremor

Seyrek:
Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:
Bulanık görme

Seyrek:
Konjonktival iritasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:
Kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:
Palpitasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın:
Hipertansiyon

Yaygın olmayan:
Akselere hipertansiyon, hipotansiyon, sıcak basması, venöz bozukluk

Seyrek:
Hematom

Solunum, göğüs ile ilgili bozukluklar ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:
Öksürük, orofaringeal ağrı

Yaygın olmayan:
Dispne, epistaksis, boğazda iritasyon, nazal konjesyon, rinore

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:
Diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı

Yaygın olmayan:
Konstipasyon, dispepsi, abdominal distansiyon

Seyrek:

Gastroözofajiyal reflü hastalığı, dişeti ağrısı

Hepatobilier hastalıklar

Seyrek:

Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Döküntü, kaşıntı, alopesi

Yaygın olmayan:

Ürtiker, eritem, peteşi, hiperhidroz, cilt kuruması

Seyrek:

Dermatit, deride pigment kaybı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın:

Artralji, miyalji

Yaygın olmayan:

Kas spazmları, kemik ağrısı, sırt ağrısı, boyun ağrısı, eklemlerde şişme, ekstremitelerde ağrı

Seyrek:

Trismus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:

Böbrek yetmezliği, dizüri, hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:

Spontan penil ereksiyon

Seyrek:

Menstrüel bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Ateş, yorgunluk, grip benzeri hastalık

Yaygın olmayan:

Ödem, göğüste rahatsızlık, asteni, göğüs ağrısı, infüzyon yerinde ağrı, ürperme

Seyrek:

Ekstravazasyon, infüzyon yerinde parestezi, sıcak hissetme

Araştırmalar

Yaygın olmayan:

Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, gama-glutamil transferazda artış, hematokritte azalma, hemoglobinde azalma

Seyrek:

Coombs testi pozitifliği^c

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan:

İnfüzyonla ilişkili reaksiyon

* Seçili advers reaksiyonların tanımı alt başlığına bakınız.

^a Apse aşağıdaki tercih edilen terimler grubunu içerir: Kol ve bacaklarda apse, Kolonik apse, Renal apse, Subkütan apse, Diş apsesi, Hepatosplenik apse, Perirektal apse, Rektal apse.

^b Meningokok enfeksiyonu aşağıdaki tercih edilen terimler grubunu içerir: Meningokokkal enfeksiyon, Meningokokkal sepsis, Meningokokkal menenjit, Neisseria enfeksiyonu.

^c Pazarlama sonrası raporlarında tanımlanan advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Tüm klinik çalışmalarda, en ciddi advers reaksiyon eculizumab ile tedavi edilen hastalarda meningokokkal enfeksiyonların yaygın belirtisi olan meningokokkal sepsistir (bkz. Bölüm 4.4)

Neisseria gonorrhoeae, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* (belirtilmemiş) ile sepsis dahil *Neisseria* türlerine dair diğer vakalar bildirilmiştir.

PNH'li hastaların %2'sinde ELISA yöntemi kullanılarak, eculizumaba karşı antikorlar belirlenmiştir. Herhangi bir anti-ilaç antikoru gözlenmemiştir. Tüm proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite olasılığı bulunmaktadır.

PNH klinik çalışmalarında eculizumab dozunun unutulduğu ya da geciktirildiği durumlarda hemoliz olguları bildirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Diğer hastalıkları olan hastalar:

Literatürde mevcut Klinik alışmalardan Elde Edilen Güvenlilik Verileri

PNH, aHÜS, refrakter jMG veya NMOSB dışındaki diğer hastalık popülasyonlarına ait ve eculizumaba maruz bırakılmış 934 hastayı kapsayan 12 tamamlanmış klinik çalışmadan destekleyici güvenlilik verilerinin elde edildiği bildirilmiştir. İdiyopatik membranöz glomerülofropati tanısı konan ve meningokokkal menenjit geçirmiş aşılanmamış bir hasta mevcuttur. PNH, aHÜS, refrakter jMG veya NMOSB dışındaki hastalıkları olan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, PNH, aHÜS, refrakter jMG veya NMOSB hastalarında bildirilenler ile benzer olmuştur (bkz. yukarıdaki advers reaksiyon listesi). Bu klinik çalışmalardan herhangi bir spesifik advers reaksiyon ortaya çıkmadığı bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik PNH çalışmasına dahil edilmiş, çocukluk çağındaki ve ergen PNH hastalarında (11 ila 18 yaş), erişkin PNH hastalarında gözlenene benzer bir güvenilirlik profili gözlenmiştir. Pediyatrik hastalarda bildirilen en yaygın advers reaksiyon baş ağrısı olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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 Merkezine (TÜFAM) 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

Doz aşımı vakası bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, selektif immünosupresanlar

ATC kodu: L04AA25

ELIZARIA® biyobenzer bir ilaçtır.

Eculizumab, insan C5 kompleman proteinine bağlanan ve terminal komplemanın aktivasyonunu inhibe eden bir rekombinant hümanize monoklonal IgG2/4K antikordur.

Eculizumab; insan sabit bölgelerini ve insan hafif ve ağır zincir değişebilir bölgelerine bağlanmış mürin komplementerlik-belirleyici bölgelerini içeren bir antikordur. Eculizumab iki tane 448 aminoasitlik ağır zincirden ve iki tane 214 amino asitlik hafif zincirden oluşur ve moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 148 kDa'dur.

Eculizumab bir çin hamster over (CHO hücre hattı) ekspresyon sisteminde üretilir, afinite ve iyon değiştirici kromatografisi ile saflaştırılır. Yığın halindeki ilaç etkin maddesinin üretim işlemi ayrıca spesifik viral inaktivasyon ve uzaklaştırma adımlarını da kapsar.

Etki mekanizması:

ELIZARIA®'nın etkin maddesi olan eculizumab, spesifik olarak kompleman proteini C5'e yüksek afiniteyle bağlanan bir terminal kompleman inhibitörüdür. Bu şekilde, C5'in C5a ve C5b'ye parçalanmasını inhibe eder ve terminal kompleman kompleksi C5b-9'un oluşmasını engeller. Eculizumab, mikroorganizmaların opsonizasyonu ve immün komplekslerin klerensi için esas olan kompleman aktivasyonunun erken bileşenlerini korur.

PNH hastalarında kontrollü olmayan terminal kompleman aktivasyonu ve ortaya çıkan kompleman-aracılı intravasküler hemoliz ELIZARIA® tedavisi ile bloke olur.

Çoğu PNH hastasında eculizumabın serumdaki konsantrasyonunun yaklaşık olarak 35 mikrogram/ml olması, terminal kompleman-aracılı intravasküler hemolizin tam inhibisyonu için temelde yeterlidir.

PNH'de ELIZARIA®'nın kronik uygulanması kompleman-aracılı hemolitik aktivitede hızlı ve sürekli bir azalmaya yol açmıştır.

Önerildiği gibi uygulanan ELIZARIA® ile tedavi edilen tüm hastalar, terminal kompleman aktivasyonunda hızlı ve sürekli bir azalma göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Hemolizi olan PNH hastalarında ELIZARIA®'nın etkililiği ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 26 haftalık bir çalışmada (çalışma 87 hasta ile yürütülmüştür) değerlendirilmiştir. PNH hastaları aynı zamanda açık etiketli, randomize olmayan 52 haftalık bir çalışmada (çalışma 97 hasta ile yürütülmüştür) ve bir uzun vadeli uzatma çalışmasında da hastalar ELIZARIA® ile tedavi edilmiştir. Bunlara ilave olarak FazII çalışmasından 11 hasta da ELIZARIA® ile uzun vadeli çalışmada tedavi edilmişlerdir. Hastalara ELIZARIA® almadan önce meningokok aşısı yapılmıştır. Tüm çalışmalarda uygulanan eculizumab dozları şu şekildedir: 4 hafta boyunca her 7 ± 2 günde bir kez 600 mg; ardından 7 ± 2 gün sonra 900 mg ve daha sonra çalışma süresi boyunca her 14 ± 2 günde bir kez 900 mg. ELIZARIA® 25-45 dakikalık bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Tedavi edilmeyen hastalarda PNH'nin doğal seyrini ve ELIZARIA® tedavisi sırasındaki klinik sonuçları karakterize etmek üzere PNH hastalarında gözlemsel, girişimsel olmayan bir kayıt sistemi başlatılmıştır.

Çalışma sonucunda eculizumab alan hastalarda laktaz hidrojenaz (LDH) aktivitesi değerlendirilmiş ve intravasküler hemolizde belirgin stabil bir azalma (%86, $p < 0.001$) gözlenmiştir. İlave olarak, hemoglobin seviyesinde stabilizasyon ve kan transfüzyonunda azalma ile teyit edilen anemi şiddetinde azalma gözlenmiştir. Hastalarda güçsüzlük belirtilerinin belirgin biçimde azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı gözlenmiştir. Tromboembolic komplikasyonlarda azalma gözlenmiştir. PNH gözlemsel çalışmasında, daha önce kan transfüzyon geçmişi olmayan ve LDH seviyesi normal sınırın 1.5 kat yüksekliği ile teyit edilen aktif hemolizi bulunan hastalarda eculizumab etkililiği değerlendirilmiştir. Bu hastalarda eculizumab tedavisi öncesi aşırı yorgunluk, hemoglobinuria, abdominal ağrı, nefes kesilmesi (dispnoea), anemi, (hemoglobin < 100 g/l), şiddetli vaküer komplikasyonlar (trombosis dahil) dispaje veya erektil disfonksiyon belirtileri de gözlenmiştir.

Bu hastalarda Eculizumab tedavisi sonucunda hemolizde belirgin bir azalma (LDH seviyesinin kontrolü ile, $p < 0.001$) ve güçsüzlük dahil tüm klinik semptomlarda azalma gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

ELIZARIA®'nın intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması nedeniyle emilim söz konusu değildir.

Dağılım:

Dağılım konusunda detaylı bilgi için Bölüm 5.2-Farmakokinetik Parametrelere bakınız.

Biyotransformasyon

İnsan antikorları retiküloendotelial sistem hücrelerinde endositotik sindirime uğrarlar. Eculizumab yalnızca doğal aminoasitleri içermektedir ve bilinen aktif metaboliti yoktur. İnsan antikorları büyük oranda lizozomal enzimler tarafından küçük peptitlere ve aminoasitlere katabolize edilir.

Eliminasyon

ELIZARIA®'in karaciğer, böbrek, akciğer ya da gastrointestinal yollarla eliminasyonunun değerlendirilmesi amacıyla spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Normal böbreklerde, antikorlar sekrete edilmez ve büyüklüklerinden dolayı filtrasyona uğramazlar.

Farmakokinetik Parametreler

PNH hastalarında, ortalama klirens $0,31 \pm 0,12$ ml/saat/kg, ortalama dağılım hacmi $110,3 \pm 17,9$ ml/kg ve ortalama eliminasyon yarı ömrü $11,3 \pm 3,4$ güne karşılık gelmektedir. Bu veriler ışığında, 49-56 gün içerisinde kararlı durum sağlanmaktadır. PNH hastalarında, eculizumabın farmakodinamik aktivitesi ile bunun plazma konsantrasyonu arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır. Eculizumab plazma konsantrasyonunun ≥ 35 µg/ml seviyesinde tutulduğu durumlarda, hastaların çoğunda hemolitik aktivitenin neredeyse tamamen bloke olduğu gözlemlenmiştir.

Eculizumabın klirens ve eliminasyon yarı ömrü parametreleri, plazma değişim transfüzyonları uygulanan hastalarda incelenmiştir. Bu prosedür, 1 saatlik transfüzyon sırasında eculizumab konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik düşüşe neden olmakta ve eliminasyon yarı ömrü 1,3 saate düşmektedir. Eculizumabın farmakokinetiği ile cinsiyet, ırk ya da karaciğer veya böbreğin fonksiyonel aktivitesi arasındaki ilişki incelenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

5.2.1. Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda eculizumabın farmakokinetiği yaşları 11 ila 18 arasında değişen 7 PNH hastası üzerinde yapılan klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Önerilen dozaj rejiminde, vücut ağırlığına bağlı olarak en düşük eculizumab klirensi 0,0105 L/saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hasta serumundaki eculizumabın in vitro spesifikite çalışmalarındaki veriler insan dokuları karşısında molekülün çapraz reaktivitesinin olmadığını düşündürmektedir. Hayvanlardaki yetersiz aktivite nedeniyle üreme toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Kompleman sistemin murin S5 proteinine karşı 26 hafta boyunca taşıyıcı antikor kullanımı ile farelerdeki toksisite çalışmaları

sırasında, incelenen herhangi bir parametrede değişiklik gözlemlenmemiştir. Hemolitik aktivite hayvanın cinsiyetine bakılmaksızın etkili şekilde engellenmiştir. Kompleman sistemin murin S5 proteinine karşı taşıyıcı antikor kullanımı ile farelerdeki üreme toksisitesi çalışmaları sırasında advers reaksiyon gözlemlenmemiştir. Çalışma sırasında fertilitte ve erken embriyonik gelişim, embriyotoksosite ve postpartum fetal durum değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Aktif organogenez dönemi içerisinde hamile hayvanlarda antikor kullanımı sırasında, yüksek dozda eculizumab uygulaması (önerilen insan dozunun yaklaşık 4 katı) nedeniyle 230 yeni doğan hayvanda iki retinal displazi vakası ile bir umbilikal herni vakası tespit edilmiştir. Bununla birlikte, intrauterin fetus ölümü ya da neonatal ölüm insidansında artış gözlemlenmemiştir.

Eculizumabın klinik dışı genotoksosite ve karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle, standart güvenlik farmakoloji çalışmalarında ve eculizumabın tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında elde edilen klinik dışı verilerde insanlar için spesifik riskler tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum fosfat, monobazik

Sodyum fosfat, dibazik

Sodyum klorür

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay

Seyreltikten sonra, tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte kimyasal ve fiziksel olarak 2-8°C'de 24 saat stabil kaldığı gösterilmiştir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Orijinal ambalajındaki flakonlar yalnızca bir kez en fazla 3 günlük bir süre için buzdolabından çıkarılabilir. Bu sürenin sonunda ürün tekrar buzdolabına konulabilir. Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir tıpa (bromobutil + flurotek) ve bir contası (alüminyum) olan, flip-off kapaklı (polipropilen) bir flakon içinde (Tip I cam) 30 ml konsantré çözelti olarak temin edilmektedir.

Bir flakonluk ambalaj büyüklüğü.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğér özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir. ELIZARIA®® çözeltisi uygulanmadan önce partiküler madde ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmelidir.

Hazırlanması ile ilgili talimatlar: Sulandırarak hazırlama ve seyreltme, özellikle asepsiye dikkat edilerek, iyi uygulama kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

- Toplam ELIZARIA®® miktarını steril bir enjektör kullanarak flakon(lar)dan çekiniz.
- Önerilen dozu bir infüzyon torbasına transfer ediniz. Yeterli çalışma bulunmamasından dolayı kullanılan infüzyon torbası ve parçalarının cam ve polietilen içerikli olmasına özen gösterilmelidir.
- Seyreltici olarak Sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisi, sodyum klorür 4.5 mg/ml=(% 0.45) enjeksiyonluk çözeltisi ya da su içinde %5 dekstroz kullanıp infüzyon torbasına ekleyerek= ELIZARIA®®'in nihai konsantrasyonu 5 mg/ml olacak şekilde seyreltiniz.
- 5 mg/ml seyreltilmiş çözeltinin nihai hacmi, 300 mg dozlar için 60 ml, 600 mg dozlar için 120 ml, 900= mg dozlar için 180 ml ve 1200 mg dozlar için 240 ml'dir. Çözelti berrak ve renksiz olmalıdır.

Ürün ve seyrelticinin tam olarak karışması için seyreltilmiş çözeltiyi içeren infüzyon torbasını hafifçe karıştırınız. •Uygulamadan önce seyreltilmiş çözeltinin, ortamdaki havaya maruz bırakılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlanmalıdır. •Ürün herhangi bir koruyucu içermediğinden, flakonda kullanılmadan kalmış ürün atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

SALUTE HC İlaç Pazarlama A.Ş.

Maslak mahallesi Sanatkarlar sk.

Eclipse maslak sit. No: 2 D/13 Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 290 70 60

Faks: 0212 290 70 61

8. RUHSAT NUMARASI:

2022/16

9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ