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. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELIZARIA® 300 mg/30 ml konsantre infüzyon çözeltisi
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Eculizumab, rekombinant DNA teknolojisi yoluyla NS0 hücre hattında üretilmiş bir hümanize monoklonal ($IgG_{2/4\kappa}$) antikorudur. ELIZARIA® biyobenzer bir ilaçtır.

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 klorür	263,1 mg/flakon
Sodyum fosfat, dibazik	53,4 mg/flakon
Sodyum fosfat, monobazik	13,8 mg/flakon
Polisorbat 80	6,6 mg/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi
Berrak, renksiz, çözelti (pH=7,0) ve osmolalitesi yaklaşık 290-310 mOsm/kg.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ELIZARIA (Eculizumab) erişkinlerde ve çocuklarda aşağıdaki hastalıklarda endikedir:
- Paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH).
  Klinik semptom ve hemoliz gösteren yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda klinik fayda kanıtı, transfüzyon öyküsünden bağımsız olarak gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).
- Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) (bkz. Bölüm 5.1).
- Anti-AChR antikorları için pozitif serolojik teste sahip, MGFA (Amerika Miyastenia Gravis Vakfı) klinik sınıflandırma derecesi II ila IV ve MG-ADL toplam skoru ≥6 olan jeneralize miyastenia gravis (jMG) hastalarında
  - İki ya da daha fazla immünosupresan tedavi (ya kombinasyon halinde ya da monoterapi olarak) ile en az bir yıl başarısız tedavi veya,

- En az bir immünosupresan tedavi ile başarısız olmuş, semptom kontrolü için kronik plazma değişimi veya IVIg gerektiren durumlarda; (önceki 12 ay içerisinde en az 3 ayda bir kas güçsüzlüğü kontrolü için düzenli olarak plazma değişimi veya IVIg tedavisi almış) kullanılır.

Bu şekilde tedaviye devam eden hastalarda, 12 haftalık kullanımını takiben MG-ADL toplam skorunda iyileşmenin 2 puanın altında olması durumunda tedavi sonlandırılmalıdır.

- Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına sahip olan 6-18 yaş arası pediatrik gMG hastalarında
  - En az 1 IST ile ≥ 1 yıl tedavide, şu şekilde tanımlanan tedavi başarısızlığı: (i) Günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın eşlik ettiği kalıcı güçsüzlük (ii) tedavi sırasında Myastenia gravis alevlenmesi ve/veya krizi veya (iii) Yan etki veya komorbid duruma/durumlara bağlı olarak IST'lere toleranssızlık
  - Semptomların kontrolü için PD veya IVIg idamesinin gerekmesi (yani, taramadan önceki son 12 ay boyunca en az 3 ayda bir kas güçsüzlüğünün tedavisi için düzenli olarak PD veya IVIg'ye ihtiyaç duyan hastalar).

ELIZARIA (Eculizumab) erişkinlerde aşağıdaki hastalıkta endikedir:
- Relaps eğilimi gösteren, anti-akuaporin-4 (AQP4) antikoru pozitif olan hastalarda nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB) (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ELIZARIA bir sağlık mesleği mensubu tarafından ve hematolojik, böbrek ve nöromusküler veya nöroinflamatuvar bozuklukları olan hastaların yönetiminde tecrübeli bir hekimin gözetiminde uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde Paroksismal Noktürnal 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 (35 dakika ± 10 dakika) süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 600 mg ELIZARIA.
- İdame fazı: Beşinci haftada, 25-45 dakika (35 dakika ± 10 dakika) süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 900 mg ELIZARIA; ardından her 14 ± 2 günde bir, 25-45 dakikalık (35 dakika ± 10 dakika) intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 900 mg ELIZARIA (bkz. Bölüm 5.1).

Erişkinlerde Atipik Hemolitik Üremik Sendromda (aHÜS), refrakter jeneralize Miyastenia Graviste (jMG) ve Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSB)
Erişkin (≥18 yaş) hastalar için aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB 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 (35 dakika ± 10 dakika) süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 900 mg ELIZARIA.
- İdame fazı: Beşinci haftada, 25-45 dakika (35 dakika ± 10 dakika) süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 1200 mg ELIZARIA; ardından her 14 ± 2 günde bir, 25–45 dakikalık (35 dakika ± 10 dakika) intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 1200 mg

ELIZARIA (bkz. Bölüm 5.1).

Refrakter jMG
Mevcut veriler klinik yanıtın genellikle 12 haftalık ELIZARIA tedavisi ile elde edildiğini işaret etmektedir. Tedavinin bırakılması 12. hafta itibariyle terapötik fayda kanıtı göstermeyen hastada düşünülmelidir.

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.

aHÜS hastaları, trombotik mikroanjiyopatinin (TMA) bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir.

Uygulama şekli
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 (35 dakika ± 10 dakika) ve 18 yaş altındaki pediyatrik 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 iki saati ve 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda 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'nın güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

PNH, aHÜS veya refrakter jMG
Vücut ağırlığı ≥40 kg olan pediyatrik PNH, aHÜS veya refrakter jMG hastaları, erişkin doz uygulaması önerilerine göre tedavi edilir.

Vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan pediyatrik PNH, aHÜS veya refrakter jMG hastalarında ELIZARIA doz uygulama rejimi şu şekildedir:

Hasta Vücut Ağırlığı	Başlangıç Fazı	İdame Fazı
30 ila <40 kg	İlk 2 hafta boyunca haftada 600 mg	3. haftada 900 mg; ardından her 2 haftada bir 900 mg
20 ila <30 kg	İlk 2 hafta boyunca haftada 600 mg	3. haftada 600 mg; ardından her 2 haftada bir 600 mg
10 ila <20 kg	1. haftada tek doz 600 mg	2. haftada 300 mg; ardından her 2 haftada bir 300 mg
5 ila <10 kg	1. haftada tek doz 300 mg	2. haftada 300 mg; ardından her 3 haftada bir 300 mg

Vücut ağırlığı 40 kg'dan düşük kilolu PNH hastalarında veya refrakter jMG hastalarında çalışılmamıştır. Vücut ağırlığı 40 kg'dan düşük kilolu olan pediyatrik PNH veya refrakter jMG hastalarında kullanılacak ELIZARIA pozolojisi, pediyatrik aHÜS hastaları için verilen, vücut ağırlığına dayalı doz önerileriyle aynıdır. ELIZARIA ile tedavi edilen aHÜS ve PNH hastalarında mevcut olan farmakokinetik (FK)/farmakodinamik (FD) verilerine dayanarak, pediyatrik hastalar için bu vücut ağırlığına dayalı doz rejiminin, erişkinlerdekine benzer bir etkililik ve güvenlilik profili ile sonuçlanması beklenmektedir. Vücut ağırlığı 40 kg'dan düşük kilolu refrakter jMG hastalarında, bu vücut ağırlığına dayalı doz rejiminin de erişkinlerdekine benzer bir etkililik ve güvenlilik profili ile sonuçlanması beklenmektedir.

Eşzamanlı plazmaferez (PF), plazma değiş-tokuş (PD), ya da taze donmuş plazma infüzyonu (Pİ) uygulanması durumunda ek ELIZARIA dozu gereklidir.

Plazma Müdahalesinin Türü	En Yakın Tarihli ELIZARIA Dozu	Her PF/PD/Pİ Müdahalesi ile Ek ELIZARIA Dozu	Ek ELIZARIA Dozunun Zamanlaması
Plazmaferez veya plazma değişimi	300 mg	Her plazmaferez veya plazma değişimi seansı başına 300 mg	Her plazmaferez veya plazma değiş-tokuş sonrasında 60 dakika içinde
	≥ 600 mg	Her plazmaferez veya plazma değiş-tokuş seansı başına 600 mg	
Taze donmuş plazma infüzyonu	≥ 300 mg	Her taze donmuş plazma infüzyonu başına 300 mg	Her taze donmuş plazma infüzyonundan 60 dakika önce

Kısaltmalar: PF/PD/Pİ: plazmaferez/plazma değiş-tokuş/taze donmuş plazma infüzyonu

Eş zamanlı intravenöz immünoglobulin (IVIg) tedavisi durumunda aşağıda açıklandığı gibi ilave ELIZARIA dozu gereklidir.

En Son ELIZARIA Dozu	Ek ELIZARIA Dozu	Ek ELIZARIA Dozunun Zamanlaması
≥ 900mg	Her IVIg siklusu için 600 mg	IVIg siklusundan sonra mümkün olan en kısa sürede
≤ 600mg	Her IVIg siklusu için 300 mg	

Kısaltma: IVIG= intravenöz immünoglobulin

Altı yaşından küçük refrakter jMG hastası çocuklarda ELIZARIA'nın güvenliliği ve etkiliği belirlenmemiştir.

On sekiz yaşından küçük NMOSB hastası çocuklarda ELIZARIA'nın güvenliliği ve etkiliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik 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 halihazırda *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. Gerektiğinde korunma amaçlı olarak, antimikrobiyal kemoprofilaksi verilmelidir.

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

İzlenebilirlik
Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir şekilde hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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

Meningokokkal Enfeksiyon:
ELIZARIA tedavisi, etki mekanizmasından dolayı hastaların meningokokkal *(Neisseria meningitidis)* enfeksiyona karşı duyarlılığını artırmaktadır. Herhangi bir serogrubun yol açtığı meningokokkal hastalık meydana gelebilir. ELIZARIA tedavisini geciktirme riski, bir meningokokkal enfeksiyonu gelişme risklerinden ağır basmadıkça, enfeksiyon riskini azaltmak için tüm hastalar, ELIZARIA kullanımından en az 2 hafta önce aşılanmalıdır. Ayrıca, tetravalan meningokokkal aşı uygulaması sonrasında 2 (iki) haftadan daha az süre içinde ELIZARIA tedavisine başlayan hastalar aşılamadan sonraki 2 (iki) haftaya kadar uygun profilaktik antibiyotik tedavisi almalıdır. Yaygın patojenik meningokkal serogruplardan korunmada, A, C, Y, W 135 serogruplarına karşı aşılama önerilmektedir. Uygulanabilir olduğunda da B serogrubuna karşı aşı önerilmektedir. Hastalar, aşı kullanımına yönelik mevcut ulusal aşı kılavuzlarına göre aşılanmalıdır.

Aşılama, komplemanda daha ileri aktivasyona neden olabilir. Bunun sonucunda, PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB dahil kompleman-aracılı hastalıkları olan hastalar, altta yatan hastalıklarının hemoliz (PNH), TMA (aHÜS), MG alevlenmesi (refrakter jMG) veya relaps (NMOSB) gibi bulgu ve belirtilerinde artış deneyimleyebilir. Bu nedenle, önerilen aşılama sonrasında hastalık belirtileri açısından hastalar yakından takip edilmelidir.

Meningokokkal enfeksiyonu önlenmek 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'nın uygulanması, alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (anafilaksi de dahil) neden olabilecek infüzyon reaksiyonlarına ya da immünojenisiteye neden olabilir. Klinik çalışmalarda, 1 (%0,9) refrakter jMG hastası ELIZARIA'nın durdurulmasını gerektiren bir infüzyon reaksiyonu deneyimlemiştir. PNH, aHÜS, NMOSB veya pediyatrik refrakter jMG 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.

ELIZARIA ile tedavi edilen aHÜS hastalarında, ECL köprü formatı testi ile ELIZARIA'ya yönelik 3/100 oranında (%3) antikorlar tespit edilmiştir. 1/100 (%1) aHÜS hastası, nötralize edici antikorlar için düşük pozitif değerlere sahip olmuştur.

Refrakter jMG hastalarının dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmada, 26 haftalık aktif tedavi boyunca ELIZARIA ile tedavi olan hiçbir hastada (0/62) anti-ilaç antikor (AİA) yanıtı gözlenmezken, uzatma çalışmasında ise genel olarak hastaların toplam 3/117 (%2,6)'sinde başlangıç sonrası herhangi bir vizitte bakılan ilaca karşı AİA'lar pozitif bulunmuştur. Sonraki vizitlerde pozitif titreler gözlenmediği ve bu hastalarda pozitif AİA titrelerinin etkisini düşündüren klinik bulgu olmadığı için pozitif AİA sonuçlarının geçici olduğu izlenimi mevcuttur.

Plasebo kontrollü bir NMOSB çalışmasında, ELIZARIA ile tedavi edilen hastaların 2/95'i (%2,1) çalışma başlangıcı sonrası anti-ilaç antikor yanıtı göstermiştir. Her iki hasta da nötralize edici antikorlar için negatiftir. Pozitif ADA örnekleri düşük titrede ve geçici olmuştur.

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

İmmünizasyon:
ELIZARIA ile tedaviye başlanmadan önce, PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB 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, serogrup A, C, Y, W135'e karşı aşılar önerilmektedir. Uygulanabilir olduğunda da B serogrubuna karşı aşı 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, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB dahil kompleman-aracılı hastalıkları olan hastalar, altta yatan hastalıklarının hemoliz (PNH), TMA (aHÜS), MG alevlenmesi (refrakter jMG) veya relaps (NMOSB) 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.

İmmünosupresan ve antikolinesteraz tedavileri:

Refrakter jMG
İmmünosupresan ve antikolinesteraz tedavileri azaltıldığında veya sonlandırıldığında hastalar, hastalık alevlenme belirtileri açısından yakından takip edilmelidir.

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu
İmmünosupresan tedavi azaltıldığında veya sonlandırıldığında, hastalar potansiyel NMOSB relaps bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

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).

aHÜS Laboratuvar Takibi:
ELIZARIA tedavisi gören aHÜS hastaları, trombosit sayımları, serum LDH ve serum kreatinin ölçümleri ile trombotik mikroanjiyopati 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

hemoglobin 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®'i 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.

aHÜS Tedavisinin Bırakılması:
Bazı hastalarda, ELIZARIA tedavisinin bırakılmasını takiben 4 hafta gibi erken bir dönemde ve 127 haftaya kadar trombotik mikroanjiyopati (TMA) komplikasyonları gözlenmiştir. Tedavinin bırakılması sadece tıbbi olarak gerekçelendirildiğinde düşünülmelidir.

aHÜS klinik çalışmalarında 61 hasta (21 pediyatrik hasta) 24 haftalık medyan takip periyodu ile ELIZARIA tedavisini bırakmıştır. 12 hastada tedavinin bırakılmasını takiben 15 şiddetli TMA komplikasyonu gözlenmiş ve onaylı doz uygulama rejimi dışında azaltılmış doz uygulama rejimi ile ELIZARIA kullanan 2 ilave hastada 2 şiddetli TMA komplikasyonu meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Tanımlanmış genetik mutasyon, yüksek riskli polimorfizm veya otoantikora sahip olup olmamalarına bakılmaksızın hastalarda ciddi TMA komplikasyonları meydana gelmiştir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunda ciddi kötüleşme, hastalıkla ilişkili hastaneye yatırılma ve diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığına progresyon dahil ilave ciddi tıbbi komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Tedavinin bırakılmasını takiben ELIZARIA'nın yeniden başlatılmasına rağmen, bir hastada son evre böbrek hastalığına progresyon olmuştur.

aHÜS hastaları ELIZARIA ile tedaviyi bırakırsa, şiddetli trombotik mikroanjiyopati komplikasyonlarının bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir. İzleme, ELIZARIA'nın bırakılmasından sonra aHÜS hastalarında şiddetli trombotik mikroanjiyopati komplikasyonlarını önlemek veya öngörmek için yetersiz kalabilir.

Tedavinin bırakılması sonrasında ciddi trombotik mikroanjiyopati komplikasyonları şu yollarla tanımlanabilir: (i) aşağıdakilerden herhangi birinin iki veya tekrarlı ölçümü: trombosit sayımında tedavi başlangıcına veya ELIZARIA tedavisi sırasında pik trombosit sayımına kıyasla %25 veya daha fazla azalma; serum kreatinin düzeyinde tedavi başlangıcına veya ELIZARIA tedavisi sırasındaki en alt değere kıyasla %25 veya daha fazla artış; ya da serum LDH düzeyinde tedavi başlangıcına veya ELIZARIA tedavisi sırasındaki en alt değere kıyasla %25 veya daha fazla artış; ya da (ii) aşağıdakilerden herhangi biri: mental durumda değişiklik ya da nöbetler; anjina veya dispne; ya da tromboz.

ELIZARIA'nın bırakılmasından sonra ciddi trombotik mikroanjiyopati komplikasyonları ortaya çıkarsa, ELIZARIA tedavisinin yeniden başlatılması, PD/Pİ ile destekleyici bakım ya da diyaliz ile böbrek desteği, mekanik ventilasyon ile solunum desteği veya antikoagülasyon içeren uygun, organa spesifik destekleyici önlemler düşünülmelidir.

Refrakter jMG Tedavisinin Sonlandırılması:
Refrakter jMG tedavisinde ELIZARIA kullanımı sadece kronik uygulamada araştırılmıştır. ELIZARIA tedavisini sonlandıran hastalar, hastalığın kötüleşme belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

NMOSB Tedavisinin Sonlandırılması:
NMOSB tedavisinde ELIZARIA'nın kullanımı sadece kronik uygulamada araştırılmıştır ve ELIZARIA'nın bırakılmasının etkisi karakterize edilmemiştir. ELIZARIA tedavisini bırakan hastalar, potansiyel NMOSB relapsının bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

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.

Etkisi bilinen yardımcı maddeler

Sodyum
Bu tıbbi ürün, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltildikten sonra, maksimum dozda 240 mL'de 0,88 g sodyum içerir; bu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün bir erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alımının %44'üne eşdeğerdir.

Bu tıbbi ürün, 4,5 mg/mL (%0,45) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltildikten sonra, maksimum dozda 240 mL'de 0,67 g sodyum içerir; bu, DSÖ'nün bir erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alımının %33,5'ine eşdeğerdir.

Polisorbat 80
Bu ilaç, her flakonda (30 mL flakon), yetişkin hastalar ve 10 kg'dan fazla vücut ağırlığına sahip pediyatrik hastalara yönelik maksimum dozda 0,66 mg/kg veya daha azına eş değer ve 5 ila <10 kg vücut ağırlığına sahip pediyatrik hastalara yönelik maksimum dozda 1,32 mg/kg veya daha azına eş değer 6,6 mg polisorbat 80 içerir. Polisorbat, alerjik reaksiyonlara yol açabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ELIZARIA ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Eculizumabın, rituksimabın kompleman-bağımlı sitotoksisitesi üzerindeki potansiyel inhibitör etkisine dayanarak, Eculizumab, rituksimabın beklenen farmakodinamik etkilerini azaltabilir.

Plazma değiş-tokuşun (PD), plazmaferezin (PF), taze donmuş plazma infüzyonunun (Pİ) ve intravenöz immunglobulinin (IVIg) Eculizumab serum düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ek Eculizumab dozu bu uygulamalarda gereklidir. Eş zamanlı PD, PF, Pİ veya IVIg tedavisi durumunda uygulama için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Eculizumabın intraveöz immunglobulin (IVIg) ile eş zamanlı kullanılması, Eculizumabın etkililiğini düşürebilir. Düşen Eculizumab etkililiği için yakından takip edilmelidir.

Eculizumabın neonatal Fc reseptör (FcRn) blokörleri ile eş zamanlı kullanılması, sistemik maruziyeti azaltabilir ve Eculizumabın etkililiğini düşürebilir. Düşen Eculizumab etkililiği için yakından takip edilmelidir.

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
Eculizumab ile tedavi edilen gebe kadınlarda iyi kontrol edilmiş 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 dolaşımda 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 emzirmenin gelişim ve sağlık açısından yararları ve emzirilen çocuk üzerinde Eculizumaba veya altta yatan maternal duruma bağlı muhtemel advers etkiler 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, PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB dahil kompleman aracılı hastalık popülasyonlarında Eculizumab maruziyeti olan 1555 hastayı içeren 33 klinik çalışmadan elde edilmiştir. En yaygın bildirilen advers reaksiyon; baş ağrısı (çoğunlukla başlangıç fazında görülmüştür) ve en ciddi advers reaksiyon meningokokkal enfeksiyondur.

Aşağıdaki listede spontan raporlardan ve PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB 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, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB 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, dişeti enfeksiyonu

Seyrek:
Aspergillus enfeksiyonu[c], bakteriyel artrit[c], genitoüriner sistem gonokokkal enfeksiyonu, *Haemophilus* enfeksiyonu, impetigo

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar
Seyrek:
Malign 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:
Graves hastalığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan:
İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın:
İnsomnia
Yaygın olmayan:
Depresyon, anksiyete, davranış değişiklikleri, uyku bozukluğu

Seyrek:
Anormal rüyalar

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın:
Baş ağrısı

Yaygın:
Sersemlik hali

Yaygın olmayan:
Parestezi, tremor, tat alma duyusunda bozukluk, senkop

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan:
Bulanık görme

Seyrek:
Konjonktival irritasyon

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 irritasyon, 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
Yaygın olmayan:
Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, gama-glutamil transferazda artış

Seyrek:
Sarılık

Bilinmiyor:
Karaciğer hasarı[d]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın:
Döküntü, kaşıntı, alopesi

Yaygın olmayan:
Ürtiker, eritem, peteşi, hiperhidroz, cilt kuruması, dermatit

Seyrek:
Deride pigment kaybı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın:
Artralji, miyalji, ekstremitelerde ağrı

Yaygın olmayan:
Kas spazmları, kemik ağrısı, sırt ağrısı, boyun ağrısı

Seyrek:
Trismus, eklemlerde şişme

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:
Hematokritte azalma, hemoglobinde azalma

Seyrek:
Coombs testi pozitifliği[c]

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar
Yaygın:
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, Karaciğer apsesi, Perirektal apse, Rektal apse.
[b] Meningokok enfeksiyonu aşağıdaki tercih edilen terimler grubunu içerir: Meningokokkal enfeksiyon, Meningokokkal sepsis, Meningokokkal menenjit.
[c] Pazarlama sonrası raporlarında tanımlanan advers reaksiyonlar
[d] Eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemeyen sıklık

Seçili advers reaksiyonların tanımı:
Tüm klinik çalışmalarda, en ciddi advers reaksiyon ELIZARIA 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, aHÜS'lü hastaların %3'ünde ve NMOSB'li hastaların %2'sinde ECL köprü formatı testi kullanılarak ELIZARIA'ya karşı

antikorlar belirlenmiştir. Refrakter jMG plasebo kontrollü çalışmalarda, herhangi bir anti-ilaç antikoru gözlenmemiştir. Tüm proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite olasılığı bulunmaktadır.

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

aHÜS klinik çalışmalarında ELIZARIA dozunun unutulduğu ya da geciktirildiği durumlarda trombotik mikroanjiyopati olguları bildirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Diğer hastalıkları olan hastalar:

Literatürde mevcut Klinik Çalışmalardan 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 verileri elde edilmiştir. İdiyopatik membranöz glomerülonefropati 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 çıkmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik PNH Çalışması M07-005'e dahil edilmiş, çocukluk çağındaki ve ergen PNH hastalarında (11 ila 18 yaş), erişkin PNH hastalarında gözlenene benzer bir güvenlilik profili gözlenmiştir. Pediyatrik hastalarda bildirilen en yaygın advers reaksiyon baş ağrısı olmuştur.

aHÜS çalışmalarına dahil edilen pediyatrik aHÜS hastalarında (2 ay ila 18 yaş) güvenlilik profilinin, erişkin aHÜS hastalarında gözlenen ile benzer olduğu görülmüştür. Farklı pediyatrik yaş alt gruplarında güvenlilik profillerinin benzer olduğu görülmüştür.

Pediyatrik refrakter jMG hastalarında (12 ila 18 yaş) güvenlilik profilinin, erişkin refrakter jMG hastalarında gözlenen ile benzer olduğu görülmüştür.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı (65 yaş ve üzeri) ve daha genç refrakter jMG hastaları (65 yaş altı) arasında güvenlilik açısından herhangi bir farklılık bildirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

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
Klinik çalışmaların hiçbirinde doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, kompleman inhibitörleri
ATC kodu: L04AJ01

ELIZARIA® biyobenzer bir ilaçtır.

ELIZARIA, insan C5 kompleman proteinine bağlanan ve terminal komplemanın aktivasyonunu inhibe eden bir rekombinant hümanize monoklonal $IgG_{2/4\kappa}$ antikorudur. ELIZARIA, insan sabit bölgelerini ve insan hafif ve ağır zincir değişebilir bölgelerine bağlanmış mürin komplementerlik-belirleyici bölgelerini içeren bir antikordur. ELIZARIA 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.

aHÜS hastalarında, kontrollü olmayan terminal kompleman aktivasyonu ve ortaya çıkan kompleman-aracılı trombotik mikroanjiyopati ELIZARIA tedavisi ile bloke olur.

Önerildiği gibi uygulanan ELIZARIA ile tedavi edilen tüm hastalar, terminal kompleman

aktivasyonunda hızlı ve sürekli bir azalma göstermiştir. Tüm aHÜS hastalarında, Eculizumabın serumdaki konsantrasyonunun yaklaşık olarak 50-100 mikrogram/ml olması, terminal kompleman aktivitesinin tam inhibisyonu için temelde yeterlidir.

aHÜS'te ELIZARIA'nın kronik uygulanması kompleman-aracılı trombotik mikroanjiyopatide hızlı ve sürekli bir azalmaya yol açmıştır.

Refrakter jMG hastalarında, kontrolsüz terminal kompleman aktivasyonu, membran atak kompleksine (MAK) bağımlı lizise ve Nöromusküler Kavşakta (NMK) C5a-bağımlı enflamasyon sonucu nöromusküler aktarımda bozukluğa neden olur. ELIZARIA'nın kronik uygulanması terminal kompleman aktivitede hızlı, tam ve sürekli inhibisyon ile sonuçlanır (Eculizumab serum konsantrasyonu ≥ 116 mikrogram/ml).

NMOSB hastalarında, AQP4'e karşı otoantikorların neden olduğu kontrolsüz terminal kompleman aktivasyonu sonucu oluşan MAK ve C5a bağımlı enflamasyon, astrosit nekrozuna ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasına, ayrıca çevreleyen oligodendrositlerin ve nöronların ölümüne neden olur. ELIZARIA'nın kronik uygulaması, terminal kompleman aktivitesinin hızlı, tam ve kalıcı olarak inhibe edilmesi ile sonuçlanır (Eculizumab serum konsantrasyonu ≥ 116 mikrogram/ml).

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri

Hemolizi olan PNH hastalarında Eculizumab'ın etkililiği ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü 26 haftalık bir çalışmada değerlendirilmiştir. PNH hastaları aynı zamanda tek kollu 52 haftalık bir çalışmada) ve bir uzun vadeli uzatma çalışmasında da Eculizumab ile tedavi edilmiştir. Hastalara Eculizumab 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. Eculizumab 25-45 dakikalık (35 dakika ± 10 dakika) bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Tedavi edilmeyen hastalarda PNH'nin doğal seyrini ve Eculizumab tedavisi sırasındaki klinik sonuçları karakterize etmek üzere PNH hastalarında gözlemsel, girişimsel olmayan bir kayıt sistemi başlatılmıştır.

Çalışma C04-001'de (TRIUMPH), önceki 12 ayda en az 4 transfüzyon yapılmış, en az %10 PNH hücresinin olduğu akış sitometrisi ile doğrulanmış ve trombosit sayımları en az 100.000/mikrolitre olan PNH hastaları, Eculizumab (n = 43) ya da plasebo (n = 44) alacak şekilde randomize edilmiştir. Randomizasyondan önce tüm hastalar, eritrosit transfüzyonuna olan gereksinimin doğrulanması ve her hastanın hemoglobin stabilizasyonu ve transfüzyon sonuçlarını tanımlayacak olan hemoglobin konsantrasyonunun ("ayar noktası") belirlenmesi için başlangıçta bir gözlem döneminden geçmişlerdir. Hemoglobin ayar noktası, semptomları olan hastalar için 9 g/dl ya da daha düşük ve semptomların olmadığı hastalar için 7 g/dl ya da daha düşük olarak belirlenmiştir. Primer etkililik sonlanım noktaları; hemoglobin stabilizasyonu (26 haftalık dönemin tamamında hemoglobin ayar noktası üzerinde bir hemoglobin konsantrasyonunu sürdürmüş ve eritrosit transfüzyonundan kaçınmış hastalar) ve kan transfüzyonu gereksinimidir. Yorgunluk ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, uygun ikincil sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Hemoliz, esas olarak serum LDH düzeylerinin ölçülmesi ile ve PNH eritrositlerin oranı, akış sitometrisi ile izlenmiştir. Başlangıçta antikoagülan ve sistemik kortikosteroidler alan hastalar bu ilaçlara devam etmiştir. Majör

başlangıç özellikleri dengelenmiştir (bkz. Tablo 1).

Kontrollü olmayan çalışma C04-002'de (SHEPHERD) önceki 24 ayda en az bir transfüzyon yapılmış ve trombosit değeri en az 30.000/mikrolitre olan PNH hastalarına 52 haftalık dönem boyunca Eculizumab uygulanmıştır. Eşzamanlı ilaçlar olarak hastaların %63'ünde anti-trombotik ajanlar ve hastaların %40'ında sistemik kortikosteroidler kullanılmıştır. Başlangıç özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: C04-001 ve C04-002'de Hasta Demografikleri ve Özellikleri

	C04-001		**C04-002**
Parametre	**Plasebo** N = 44	**Eculizumab** N = 43	**Eculizumab** N = 97
Ortalama Yaş (SS)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Cinsiyet – Kadın (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastik Anemi ya da MDS Öyküsü (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Eşzamanlı Antikoagülanlar (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Eşzamanlı Steroidler/İmmünosupresan Tedaviler (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Tedaviyi bırakanlar	10	2	1
Önceki 12 ayda paketlenmiş eritrosit (medyan (Q1, Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Ayar noktasında ortalama Hgb düzeyi (g/dl) (SS)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Geçerli değildir
Tedavi öncesi LDH düzeyleri (medyan, U/L)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Başlangıçta Serbest Hemoglobin (medyan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

TRIUMPH'da Eculizumab ile tedavi edilmiş çalışma hastalarında plasebo ile tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırıldığında, hemoliz anlamlı oranda ($p<0,001$) azalmış ve hemoglobin stabilizasyonundaki artış ve eritrosit transfüzyonlarına olan gereksinimdeki azalmadan da görüleceği gibi anemide iyileşmeler meydana gelmiştir (bkz. Tablo 2). Bu etkiler, üç çalışma öncesi eritrosit transfüzyonu sınıfında yer alan hastalar arasında da gözlenmiştir (4-14 ünite; 15-25 ünite; >25 ünite). 3 haftalık Eculizumab tedavisini takiben, daha az yorgunluk ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir. Çalışmanın örnek büyüklüğü ve süresi nedeniyle, Eculizumab'ın trombotik olaylar üzerindeki etkileri belirlenememiştir. SHEPHERD çalışmasında, kaydolmuş 97 hastanın 96'sı çalışmayı tamamlamıştır (bir hasta bir trombotik olayı takiben hayatını kaybetmiştir). Serum LDH düzeylerinin ölçülmesiyle belirlenen intravasküler hemolizdeki azalma tedavi dönemi boyunca sürdürülmüş ve transfüzyondan daha fazla kaçınılmasına, eritrosit transfüzyonuna olan gereksinimde azalmaya ve daha az yorgunluğa yol açmıştır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: C04-001 ve C04-002'de Etkililik Sonuçları

	C04-001			**C04-002***	
	Plasebo N = 44	**Eculizumab** N = 43	**P - Değeri**	**Eculizumab** N = 97	**P – Değeri**
Çalışmanın sonunda Hemoglobin düzeyleri stabilize olan hastaların yüzdesi	0	49	<0,001	Geçerli değildir	
Tedavi sırasında transfüzyonla uygulanan paketlenmiş eritrosit (medyan)	10	0	<0,001	0	<0,001
Tedavi sırasında Transfüzyondan Kaçınma (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
Çalışma sonunda LDH düzeyleri (medyan, U/L)	2.167	239	<0,001	269	<0,001
Çalışma sonunda LDH EAA (medyan, U/L x Gün)	411.822	58.587	<0,001	-632.264	<0,001
Çalışma sonunda Serbest Hemoglobin (medyan, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT – Yorgunluk (etki büyüklüğü)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

*Çalışma C04-002'den elde edilen sonuçlar tedavi öncesi ile sonrası arasında yapılan karşılaştırmaları ifade etmektedir.

C04-001, C04-002 ve diğer başlangıç çalışmalarındaki 195 hastadan, Eculizumab ile tedavi edilen PNH hastaları uzun vadeli uzatma çalışmasına (E05-001) kaydedilmiştir. Tüm hastalarda 10 ila 54 ay süren toplam Eculizumab maruziyeti sırasında intravasküler hemolizde bir azalma meydana gelmiştir. Eculizumab tedavisinden önceki tedavisiz dönemle karşılaştırıldığında, aynı süre zarfında Eculizumab tedavisi sırasında görülen trombotik olay sıklığı tedavisiz döneme göre daha az bulunmuştur. Bununla birlikte, bu bulgu kontrollü olmayan klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

PNH Kaydı (M07-001) RBC transfüzyonu öyküsü olmayan PNH hastalarında Eculizumab'ın etkililiğini değerlendirmek üzere kullanılmıştır. Bu hastalar, hemolizde artış (LDH ≥1,5 x ULN) ve yorgunluk, hemoglobinüri, abdominal ağrı, nefes darlığı (dispne), anemi (hemoglobin <100 g/L), majör advers vasküler olay (tromboz dahil), disfaji veya erektil fonsiyon bozukluğunu içeren ilişkili klinik semptomların varlığı ile tanımlanan yüksek hastalık aktivitesine sahiptir.

PNH Kaydında, Eculizumab ile tedavi edilen hastalarda hemoliz ve ilişkili semptomlarda azalma olduğu gözlenmiştir. 6. ayda, eritrosit transfüzyonu öyküsü olmayan Eculizumab ile tedavi edilen hastalarda LDH düzeyleri anlamlı olarak (p<0,001) azalmıştır (medyan LDH 305 U/L; Tablo 3). Ayrıca, Eculizumab ile tedavi edilen ve transfüzyon öyküsü olmayan hastaların %74'ü FACIT-Yorgunluk skorunda (yani 4 puan veya daha fazla artış) ve %84'ü EORTC yorgunluk skorunda (yani 10 puan veya daha fazla azalma) klinik olarak anlamlı iyileşmeler yaşamıştır.

Tablo 3: M07-001'de Transfüzyon Öyküsü Olmayan PNH Hastalarında Etkililik Sonuçları (LDH düzeyi ve FACIT-Yorgunluk)

	M07-001
Parametre	**Eculizumab Transfüzyonsuz**
Başlangıçta LDH düzeyi (medyan, U/L)	N = 43 1447
6. ayda LDH düzeyi (medyan, U/L)	N = 36 305
Başlangıçta FACIT-Yorgunluk skoru (medyan)	N = 25 32
Son mevcut değerlendirmede FACIT-Yorgunluk skoru (medyan)	N = 31 44

FACIT-Yorgunluk 0-52'lik bir ölçekte ölçülür ve daha yüksek değerler daha az yorgunluğa işaret eder.

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

aHÜS tedavisinde Eculizumab'ın etkililiğini değerlendirmek için 3'ü erişkin ve ergen hastalarla (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), 1'i ise pediyatrik ve ergen hastalarla (C10-003) gerçekleştirilen prospektif kontrollü 4 çalışmadaki 100 hastadan ve bir retrospektif çalışmadaki (C09-001r) 30 hastadan elde edilen veriler kullanılmıştır.

Çalışma C08-002A/B, aHÜS'ün erken fazında, klinik trombotik mikroanjiyopati belirtileri olan, PD/Pİ'ye rağmen trombosit sayımı ≤150 x 10^9/l, ve LDH ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırlarının üzerinde olan hastaların dahil edildiği prospektif, kontrollü, açık etiketli çalışmadır. Çalışma C08-003A/B, klinik trombotik mikroanjiyopati belirtilerinin belirgin kanıtı olmayan ve kronik PD/Pİ alan (iki haftada bir ≥1 PD/Pİ tedavisi ve ilk dozdan önce en az 8 hafta süreyle haftada en fazla 3 PD/Pİ tedavisi), uzun vadeli aHÜS hastalarının dahil edildiği prospektif, kontrollü, açık etiketli bir çalışmadır. Her iki prospektif çalışmadaki hastalar 26 hafta süreyle Eculizumab ile tedavi edilmiştir ve hastaların çoğu uzun süreli açık etiketli uzatma çalışmasına kaydedilmiştir. Her iki prospektif çalışmaya kaydedilen tüm hastalarda ADAMTS-13 düzeyi %5'in üzerinde olmuştur.

Hastalara, Eculizumab almadan önce meningokok aşısı uygulanmış ya da aşılamadan sonraki 2. haftaya kadar uygun antibiyotiklerle profilaktik tedavi verilmiştir. Tüm çalışmalarda, erişkin ve ergen aHÜS hastalarına uygulanan Eculizumab dozu şu şekildedir: 4 hafta boyunca her 7 ± 2 günde bir 900 mg, ardından 7 ± 2 gün sonra 1200 mg ve daha sonra, çalışma süresi boyunca, 14 ± 2 günde bir 1200 mg. Eculizumab 35 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Pediyatrik hastalarda ve 40 kg'dan daha düşük kilolu ergenlerde doz uygulaması rejimi, önerilen dozu ve planı vücut ağırlığını esas alarak tanımlayan farmakokinetik (FK) simülasyonuna dayalı olarak belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Birincil sonlanma noktaları arasında, çalışma C08-002A/B'de başlangıca göre trombosit sayımı değişikliği ve çalışma C08-003A/B'de TMA olayının olmaması durumu yer almıştır. Ek sonlanma noktaları arasında TMA müdahale oranı, hematolojik normalizasyon, tam TMA yanıtı, LDH, böbrek fonksiyonu ve yaşam kalitesindeki değişiklikler yer almıştır. TMA olayının olmama durumu, en az 12 hafta boyunca aşağıdakilerin olmaması olarak

tanımlanmıştır: trombosit sayımında başlangıca göre >%25 azalma, PD/Pİ ve yeni diyaliz. TMA müdahaleleri, PD/Pİ ya da yeni diyaliz şeklinde tanımlanmıştır. Hematolojik normalizasyon, trombosit sayımlarının normalizasyonu ve ≥4 hafta boyunca LDH düzeylerinin ≥2 ardışık ölçümde sürdürülmesi olarak tanımlanmıştır. Tam TMA yanıtı, hematolojik normalizasyon ve serum kreatinin düzeyinde ≥4 hafta boyunca ≥2 ardışık ölçümde devam eden ≥%25 düşüş olarak tanımlanmıştır. Tedavi başlangıcındaki özellikler Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: C08-002A/B ve C08-003A/B'de Hasta Demografik Verileri ve Özellikleri

Parametre	**C08-002A/B**	**C08-003A/B**
	Eculizumab N = 17	**Eculizumab** N = 20
İlk tanı zamanından taramaya kadar geçen süre; ay, medyan (min., maks.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Mevcut klinik TMA belirtisinden taramaya kadar geçen süre; ay, medyan (min., maks.)	<1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Mevcut klinik TMA belirtisi için PD/Pİ seanslarının sayısı, medyan (min., maks.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
İlk Eculizumab dozundan 7 gün önce PD/Pİ seanslarının sayısı, medyan (min., maks.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Başlangıçtaki trombosit sayımı ($\times 10^9$/l), ortalama (SS)	109 (32)	228 (78)
Başlangıçtaki LDH düzeyi (U/L), ortalama (SS)	323 (138)	223 (70)
Tanımlanan mutasyonu olmayan hastalar, n (%)	4 (24)	6 (30)

aHÜS Çalışması C08-002 A/B'deki hastalar en az 26 hafta süreyle Eculizumab almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemi tamamlandıktan sonra hastaların çoğu, bir uzatma çalışmasına kaydedilerek Eculizumab almaya devam etmiştir. aHÜS çalışması C08-002A/B'de Eculizumab tedavisinin medyan süresi yaklaşık 100 haftadır (aralık: 2 hafta ila 145 hafta).

Eculizumab tedavisine başlandıktan sonra başlangıca göre terminal kompleman aktivitesindeki azalma ve trombosit sayımında artış gözlenmiştir. Terminal kompleman aktivitesindeki azalma, Eculizumab tedavisine başlandıktan sonra tüm hastalarda gözlenmiştir. Tablo 5'te aHÜS Çalışması C08-002A/B'nin etkililik sonuçları özetlenmektedir. Etkililik sonlanma noktalarındaki tüm oranlar iyileşmiş ya da 2 yıllık tedavi boyunca korunmuştur. Tam TMA yanıtı, yanıt veren tüm hastalarda sürdürülmüştür. Tedavi 26 haftadan daha uzun süre devam ettiğinde iki hasta daha LDH'nin normalizasyonu (1 hasta) ve serum kreatinin düzeyindeki azalmaya (2 hasta) bağlı olarak tam TMA yanıtına ulaşmış ve bu yanıtı sürdürmüştür. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile ölçülen böbrek fonksiyonu, Eculizumab tedavisi sırasında iyileşmiş ve korunmuştur. Çalışma başlangıcında diyalizin gerekli olduğu beş hastanın dördü, Eculizumab tedavisi süresi boyunca diyalizi bırakabilmiş ve bir hastada yeni diyaliz gereksinimi olmuştur. Hastalar, sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinde (QoL) düzelme olduğunu bildirmiştir.
aHÜS Çalışması C08-002A/B'de Eculizumab'a yanıtlar, kompleman düzenleyici faktör proteinlerini kodlayan genlerde tanımlanmış mutasyonları olan ve olmayan hastalar arasında benzer olmuştur.
aHÜS Çalışması C08-003A/B'deki hastalar en az 26 hafta süreyle Eculizumab almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemi tamamlandıktan sonra hastaların çoğu, bir uzatma çalışmasına kaydedilerek Eculizumab almaya devam etmiştir. aHÜS Çalışması C08-003A/B'de Eculizumab tedavisinin medyan süresi yaklaşık 114 haftadır (aralık: 26 ila 129 hafta). Tablo 5'te aHÜS Çalışması C08-003A/B'nin etkililik sonuçları özetlenmektedir.

aHÜS Çalışması C08-003A/B'de Eculizumab'a yanıtlar, kompleman düzenleyici faktör proteinlerini kodlayan genlerde tanımlanmış mutasyonları olan ve olmayan hastalar arasında benzer olmuştur. Terminal kompleman aktivasyonundaki azalma, Eculizumab tedavisine başlandıktan sonra tüm hastalarda gözlenmiştir. Etkililik sonlanma noktalarındaki tüm oranlar iyileşmiş ya da 2 yıllık tedavi boyunca korunmuştur. Tam TMA yanıtı, yanıt veren tüm hastalarda sürdürülmüştür. Tedavi 26 haftadan daha uzun süre devam ettiğinde, altı hasta daha serum kreatinin düzeyinde azalmaya bağlı olarak tam TMA yanıtına ulaşmış ve bu yanıtı sürdürmüştür. Herhangi bir hasta Eculizumab ile yeni diyalize gereksinim duymamıştır. eGFR ile ölçülen böbrek fonksiyonu, Eculizumab tedavisi sırasında artmıştır.

Tablo 5: Prospektif aHÜS Çalışmaları C08-002A/B ve C08-003A/B'de Etkililik Sonuçları

	C08-002A/B N=17		**C08-003A/B N=20**	
	26 haftada	2 yılda[1]	26 haftada	2 yılda[1]
Trombosit sayımında normalizasyon Tüm hastalar, n (%) (%95 GA) Başlangıç değeri anormal hastalar, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
TMA olayının olmama durumu, n (%) (%95 GA)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA müdahale oranı Günlük Eculizumab öncesi oranı, medyan (min., maks.) Gün boyunca Eculizumab oranı, medyan (min., maks.) *P*-değeri	 0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) *P*<0,0001	 0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) *P*<0,0001	 0,23 (0,05, 1,09) 0 *P* <0,0001	 0,23 (0,05, 1,09) 0 *P*<0,0001
Kronik Böbrek Yetmezliği'nde ≥1 aşamalık iyileşme, n (%) (%95 GA)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR değişikliği, ml/dak/1,73 m^2 medyan (aralık)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR'de ≥15 ml/dak/1,73 m^2 iyileşme, n (%) (%95 GA)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Hgb'de > 20 g/l değişiklik, n (%) (%95 GA)	11 (65) (38-86)[2]	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68)[3]	13 (65) (41-85)
Hematolojik normalizasyon, n (%) (%95 GA)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Tam TMA yanıtı, n (%) (%95 GA)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

[1] Veri kesme tarihinde (20 Nisan 2012)

[2] Çalışma C08-002: 3 hasta ESA (Eritropoesis stimulant agent) eritropoez uyarıcı ilaç almış olup, Eculizumab başlandıktan sonra ESA kesilmiştir.

[3] Çalışma C08-003: 8 hasta ESA almış olup, Eculizumab tedavi sırasında bu hastaların 3'ünde ESA kesilmiştir.

aHÜS Çalışması C10-004'e trombotik mikroanjiyopati (TMA) belirtileri gösteren 41 hasta kaydedilmiştir. Çalışmaya kaydedilebilmeleri için hastaların trombosit sayımının normal aralığın alt sınırından düşük olması (LLN), serum LDH yükselmesi gibi hemoliz kanıtının bulunması ve kronik diyaliz gerektirmeksizin serum kreatinin düzeyinin normalin üst sınırlarının üzerinde olması gerekmiştir. Medyan hasta yaşı 35 yıldır (aralık: 18 ila 80 yaş). aHÜS Çalışması C10-004'e kaydedilen tüm hastalarda ADAMTS-13 düzeyi %5'in

üzerindedir. Hastaların %51'inde tanımlanmış kompleman düzenleyici faktör mutasyonu veya otoantikor bulunmaktadır. Toplam 35 hasta, Eculizumab öncesinde PD/Pİ almıştır. Tablo 6'da aHÜS C10-004'e kaydedilen hastaların başlıca başlangıç klinik ve hastalıkla ilişkili özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 6: aHÜS Çalışması C10-004'e Kaydedilen Hastaların Tedavi Başlangıcındaki Özellikleri

Parametre	**aHÜS Çalışması C10-004 N = 41**
aHÜS tanısından ilk çalışma dozuna kadar geçen süre; (ay), medyan (min., maks.)	0,79 (0,03, 311)
Mevcut klinik TMA belirtisinden ilk çalışma dozuna kadar geçen süre; (ay), medyan (min., maks.)	0,52 (0,03, 19)
Başlangıçtaki trombosit sayımı ($\times 10^9$/l), medyan (min., maks.)	125 (16, 332)
Başlangıçtaki LDH düzeyi (U/L), medyan (min., maks.)	375 (131, 3318)
Başlangıçtaki eGFR (ml/min/1,73 m^2), medyan (min., maks.)	10 (6, 53)

aHÜS Çalışması C10-004'teki hastalar en az 26 hafta süreyle Eculizumab almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemi tamamlandıktan sonra hastaların çoğu kronik doz uygulamalarına devam etmeyi seçmiştir.
Eculizumab tedavisine başlandıktan sonra başlangıca kıyasla terminal kompleman aktivitesinde azalma ve trombosit sayımında artış gözlenmiştir. Eculizumab, başlangıçtan 26. haftaya kadar ortalama trombosit sayımlarında artış ile gösterildiği üzere, kompleman-aracılı TMA aktivitesinin belirtilerini azaltmıştır. aHÜS C10-004'te ortalama (± SS) trombosit sayımı bir hafta itibariyle başlangıçtaki 119 ± 66 x10^9/l'den 200 ± 84 x10^9/l'ye yükselmiştir; bu etki 26 hafta boyunca devam etmiştir (26. haftada ortalama trombosit sayımı (± SS): 252 ± 70 x10^9/l). Eculizumab tedavisi sırasında medyan eGFR ile ölçülen böbrek fonksiyonunda iyileşme olmuştur. Başlangıçta diyalize gereksinim duyan 24 hastanın 20'si Eculizumab tedavisi süresince diyalizi bırakabilmiştir. Tablo 7'de aHÜS Çalışması C10-004'ün etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 7: Prospektif aHÜS Çalışması C10-004'ün Etkililik Sonuçları

Etkililik Parametresi	**aHÜS Çalışması C10-004 (N = 41)** 26. haftada
Trombosit sayımında 26 hafta boyunca değişiklik (10^9/L)	111 (-122, 362)
Hematolojik Normalizasyon, n (%) Hematolojik normalizasyona kadar geçen medyan süre, haftalar (aralık)[1]	36 (88) 46 (10, 74)
Tam TMA yanıtı, n (%) Tam TMA yanıtının medyan süresi, haftalar (aralık)[1]	23 (56) 42 (6, 74)
TMA Olayının olmama Durumu, n (%) %95 GA	37 (90) 77; 97
Günlük TMA Müdahale Oranı, medyan (aralık) Eculizumab öncesinde Eculizumab tedavisi sırasında	 0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

[1]Veri kesme boyunca (4 Eylül 2012), 50 haftalık medyan Eculizumab tedavisi süresi ile (aralık: 13 hafta ila 86 hafta).

Eculizumab ile daha uzun süreli tedavi (15 ila 126 hafta aralığında medyan 52 hafta) yetişkin aHÜS hastalarında artmış oranda klinik olarak anlamlı iyileşmeler ile ilişkilendirilmiştir.

Eculizumab tedavisi 26 haftadan uzun süre devam ettiğinde, 3 ilave hastada (toplamda hastaların %63'ü) tam TMA yanıtı elde edilirken, 4 ilave hastada (toplamda hastaların %98'i) hematolojik normalizasyon elde etmiştir. Son değerlendirmede, 41 hastadan 25'i (%61) eGFR'de başlangıca göre ≥15 ml/dakika/1,73 m^2 iyileşme göstermiştir.

Refrakter Jeneralize Miyastenia Gravis

İki prospektif kontrollü çalışmada (C08-001 ve ECU-MG-301 çalışmaları) ve bir açık etiketli uzatma çalışmasında (ECU-MG-302) 139 hastadan elde edilen veriler, refrakter jMG'li hastaların tedavisinde Eculizumab'ın etkililiğini değerlendirmek için kullanılmıştır.

ECU-MG-301 (REGAIN) çalışması daha önceki tedavilerin başarısız olduğu ve semptomatik kalan hastalarda Eculizumab'a ilişkin 26 haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir Faz 3 çalışmadır. Yüz yirmi beş hastadan 118'i (%94) 26 haftalık tedavi periyodunu tamamlamış ve takiben 117 (%94) hasta tüm hastaların Eculizumab tedavisi aldığı, açık etiketli, çok merkezli, uzun dönem güvenlilik ve etkililik uzatma çalışması olan ECU-MG-302'ye kaydedilmiştir.

ECU-MG-301 çalışmasında, anti-AChR antikorları için pozitif serolojik teste sahip, MGFA (Amerika Miyastenia Gravis Vakfı) klinik sınıflandırma derecesi II ila IV olan ve MG-ADL toplam skoru ≥6 olan jMG hastaları Eculizumab (n=62) ya da plasebo (n=63) alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar refrakter jMG hastaları olup, aşağıdaki önceden tanımlanmış kriterleri karşılamıştır:

1) İki ya da daha fazla immünosupresan tedavi (ya kombinasyon halinde ya da monoterapi olarak) ile en az bir yıl başarısız tedavi; yani hastalar immünosupresan tedavilere rağmen günlük yaşam aktivitelerinde azalma göstermeye devam etmiştir.

VEYA

2) En az bir immünosupresan tedavi ile başarısız olmuş, semptom kontrolü için kronik plazma değişimi veya IVIg gerektirmiş; yani, önceki 12 ayda en az 3 ayda bir kas güçsüzlüğü kontrolü için düzenli olarak PD veya IVIg gerektiren hastalar.

Hastalar Eculizumab ile tedavi başlatılmadan önce meningokok aşısı yaptırmış veya aşılamadan 2 hafta sonrasına kadar uygun antibiyotiklerle profilaktik tedavi almıştır. ECU-MG-301 ve ECU-MG-302 çalışmalarında, yetişkin refrakter jMG hastalarında Eculizumab dozu 4 hafta boyunca her 7±2 günde bir 900 mg ardından beşinci haftada (± 2 gün) 1200 mg, sonrasında çalışma süresi boyunca her 14±2 günde bir 1200 mg'dır. Eculizumab 35 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır.

Tablo 8'de ECU-MG-301 çalışmasına kaydedilen refrakter jMG hastalarının başlangıç özellikleri sunulmaktadır.

Tablo 8: ECU-MG-301 Çalışmasında Hastaların Demografik Verileri ve Özellikleri

	Eculizumab (n=62)	**Plasebo (n=63)**
MG tanısındaki yaş (yıl), Ortalama (min, maks)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Kadın, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
MG süresi (yıl), Ortalama (min, maks)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Başlangıç MG-ADL Skoru		
Ortalama (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Medyan	10,0	9,0
Başlangıç QMG Skoru		
Ortalama (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Medyan	17,0	16,0
Tanıdan itibaren, ≥3 immünosupresif tedavi* geçmişi, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Tanıdan itibaren, alevlenme geçmişi olan hasta sayısı, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Tanıdan itibaren, MG krizi hikayesi olan hasta sayısı, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Tanıdan itibaren, herhangi bir ventilasyon desteği geçmişi, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Tanıdan itibaren, herhangi bir entübasyon geçmişi (MGFA sınıfı V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

*İmmünosupresanlar kortikosteroidler, azatioprin, mikofenolat, metotreksat, siklosporin, takrolimus veya siklofosfamidi içerir ancak bunlarla sınırlı değildir.

ECU-MG-301 çalışması için birincil sonlanım noktası MG Günlük Yaşam Aktiviteleri Profili (MG-ADL – jMG'de valide edilmiş hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümü) toplam skorunda başlangıca göre 26. haftada meydana gelen değişikliktir. Yüz yirmi beş çalışma hastasına dayanan worst rank ANVOCA ile değerlendirilen MG-ADL'nin birincil analizi Eculizumab için ortalama sıra 56,6 ve plasebo için 68,3' tür (p= 0,0698).

Kritik ikincil sonlanım noktası Kantitatif MG Puanlama Sistemi (QMG – jMG'de valide edilmiş hekim tarafından bildirilen sonuç ölçümü) toplam skorunda başlangıca göre 26. haftada meydana gelen değişikliktir. Yüz yirmi beş çalışma hastasına dayanan En Kötü Sıra ANVOCA ile değerlendirilen QMG'nin birincil analizi Eculizumab için ortalama sıra 54,7 ve plasebo için 70,7'dir (p= 0,0129).

Birincil ve ikincil sonlanım noktalarının önceden belirlenmiş tekrarlanan ölçümler analizleri için etkililik sonuçları Tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 9: Başlangıçtan 26. Haftaya Kadar Değişen ECU-MG-301 Etkililik Sonuçları

Etkililik Sonlanım Noktaları: Başlangıçtan 26. haftaya toplam skor değişikliği	Eculizumab (n=62) (SEM)	Plasebo (n=63) (SEM)	Plaseboya kıyasla Eculizumab değişikliği – LS Ortalama Farkı (%95 GA)	p-değeri (tekrarlanan ölçümler analizi kullanılarak)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

SEM= Ortalamanın Standart Hatası, GA = Güven Aralığı, MGC = Miyastenia Gravis Kompozit, MG-QoL15 = Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi 15

ECU-MG-301 çalışmasında, MG-ADL toplam skorunda klinik yanıt veren, en az 3 puan iyileşme gösteren olarak tanımlanmıştır. Yirmi altıncı haftada kurtarma tedavisi olmaksızın klinik yanıt verenlerin oranı plaseboda %39,7'ye kıyasla Eculizumab'te %59,7'dir (p= 0,0229).

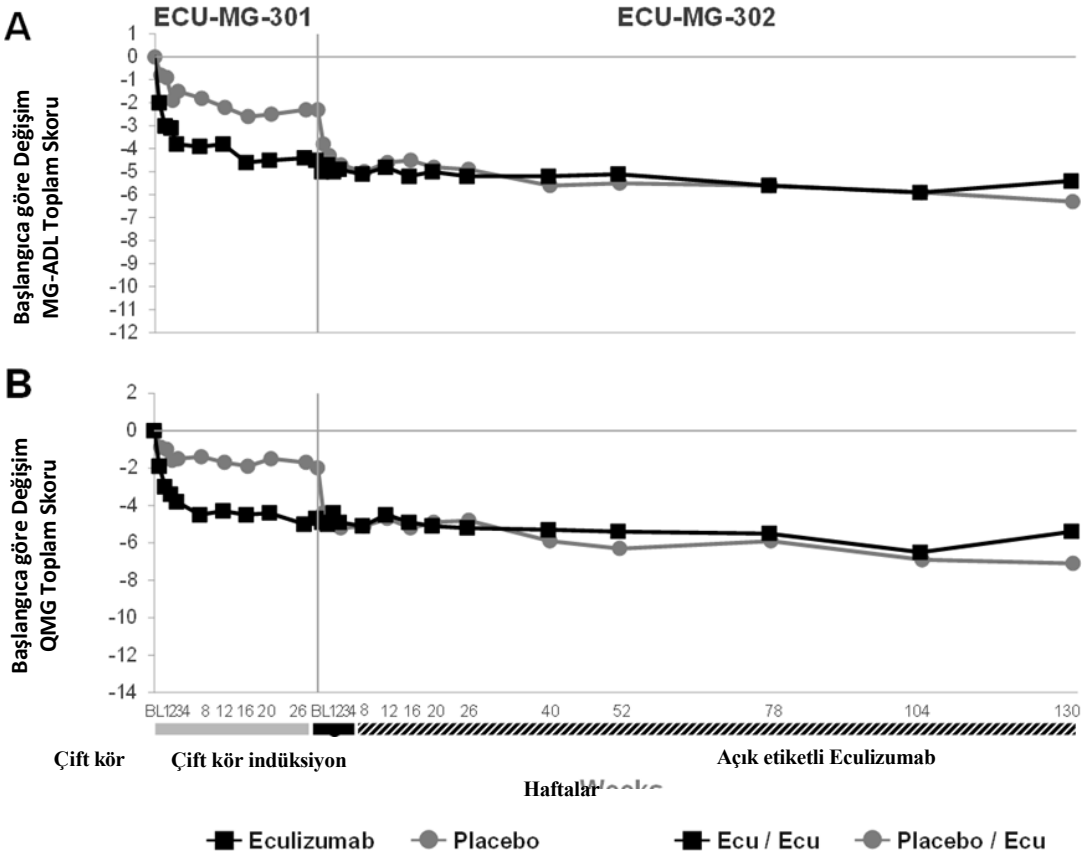
ECU-MG-301 çalışmasında, QMG toplam skorunda klinik yanıt veren, en az 5 puan iyileşme gösteren olarak tanımlanmıştır. Yirmi altıncı haftada kurtarma tedavisi olmaksızın klinik yanıt verenleri oranı plaseboda %19'a kıyasla Eculizumab'te %45,2'dir (p=0,0018).

Tablo 10'da 26 haftada klinik kötüleşme bildiren hastalar ve kurtarma tedavisi gerektiren hastaların bir özeti sunulmaktadır.

Tablo 10: ECU-MG-301'de klinik kötüleşme ve kurtarma tedavisi

Değişken	İstatistik	Plasebo (N=63)	Eculizumab (N=62)
Klinik kötüleşme bildiren toplam hasta sayısı	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Kurtarma tedavisi gerektiren toplam hasta sayısı	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

ECU-MG-301'e kaydedilmiş 125 hastadan, 117 hasta takiben tüm hastaların Eculizumab aldığı uzun dönem bir uzatma çalışmasına (Çalışma ECU-MG-302) kaydedilmiştir. Daha önce Çalışma ECU-MG-301'de Eculizumab ile tedavi edilen hastalar, Çalışma ECU-MG-302'de ek olarak 130 hafta boyunca Eculizumab ile tedavi edilmiş ve yapılan tüm ölçümlerde (MG-ADL, QMG, MGC ve MG-QoL15) Eculizumab etkisini sürekli olarak göstermeye devam etmiştir. Çalışma ECU-MG-301'de plasebo alan hastalarda (Çalışma ECU-MG-302'nin plasebo / Eculizumab kolu), Eculizumab ile tedaviye başlandıktan sonra iyileşme görülmüş ve Çalışma ECU-MG-302'de 130 haftadan fazla sürdürülmüştür. Şekil 1'de ECU-MG-301'de 26 haftalık tedaviden sonra ve ECU-MG-302'de 130 haftalık tedaviden (n= 80 hasta) sonra hem MG-ADL (A) hem de QMG'de (B) başlangıca göre değişiklikler sunulmaktadır.



Şekil 1: ECU-MG-301 ve ECU-MG-302'de MG-ADL (1A) ve QMG'de (1B) başlangıca göre ortalama değişiklikler

Çalışma ECU-MG-302'de, doktorların arka plan immünosüpresan tedavilerini ayarlama seçeneği olmuştur. Bu düzenleme ile birlikte, hastaların %65'inin en az 1 immünosüpresif tedavisinin (İST) günlük dozu azaltılmış; hastaların %43,6'sının ise mevcut bir İST'si kesilmiştir. İST tedavisinde değişikliğin en yaygın nedeni MG semptomlarında gözlenen düzelme olmuştur.

Yirmi iki (22) (%17,6) yaşlı refrakter jMG hastası (65 yaş ve üzeri) klinik çalışmalarda Eculizumab ile tedavi edilmiştir. Güvenlilik ve etkililikte yaşa bağlı herhangi bir önemli fark gözlenmemiştir.

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu

NMOSB hastalarının tedavisinde Eculizumab'ın etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için, kontrollü bir çalışmadaki (Çalışma ECU-NMO-301) 143 hastadan ve bir açık etiketli uzatma çalışmasına (Çalışma ECU-NMO-302) devam eden 119 hastadan alınan veriler kullanılmıştır.

Çalışma ECU-NMO-301(PREVENT Çalışması), NMOSB hastalarında gerçekleştirilen çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir Faz 3 Eculizumab çalışmasıdır.

ECU-NMO-301 Çalışmasında, anti-AQP4 antikorları için serolojik testi pozitif, tarama öncesinde son 12 ayda en az 2 relaps veya son 12 ayda en az 1 relaps olmak üzere son 24 ayda 3 relaps öyküsü ve Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) skoru ≤7 olan NMOSB'li hastalar, Eculizumab (n = 96) veya plaseboya (n = 47) 2: 1 oranında randomize

edilmiştir. Çalışma sırasında hastaların, rituksimab ve mitoksantron hariç olmak üzere, arka planda sabit doz immünosupresan tedavi almalarına izni verilmiştir.

Hastalara Eculizumab ile tedaviye başlamadan en az 2 hafta önce meningokok aşısı yapılmıştır veya hastalar aşılamadan 2 hafta sonrasına kadar uygun antibiyotiklerle profilaktik tedavi görmüşledir. Eculizumab NMOSB klinik gelişim programında, NMOSB'li erişkin hastalarda Eculizumab'ın dozu 4 hafta boyunca her 7±2 günde bir 900 mg, ardından beşinci haftada ±2 günde 1200 mg, sonrasında çalışma süresi boyunca her 14±2 günde bir 1200 mg'dır. Eculizumab, 35 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır.

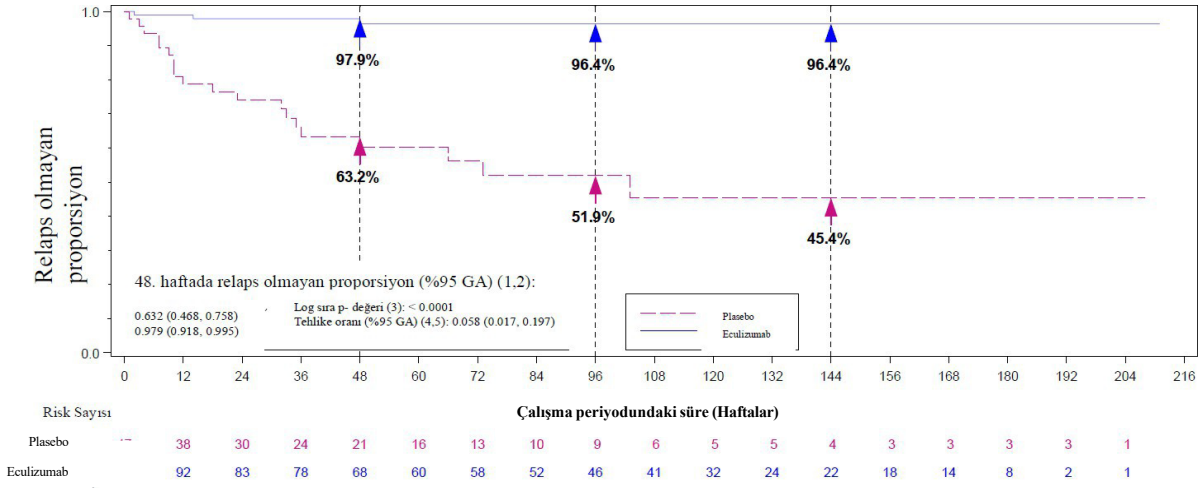
Hastaların çoğunluğu (%90,9) kadındır. Yaklaşık yarısı (%49,0) beyaz ırktandır. Çalışma ilacının ilk dozundaki medyan yaş 45'tir.

Tablo 11: Çalışma ECU-NMO-301'de Hastaların Hastalık Öyküleri ve Çalışma Başlangıcındaki Karakteristikler

Değişken	**İstatistik**	**Plasebo (N = 47)**	**Eculizumab (N = 96)**	**Toplam (N = 143)**
NMOSB Öyküsü				
NMOSB'nin ilk klinik belirtisinin görüldüğü yaş (yıl)	Ortalama (SS)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Medyan	38,0	35,5	36,0
	Min, Maks	12, 73	5, 66	5, 73
NMOSB'nin ilk klinik belirtisinden, çalışma ilacının ilk dozuna kadar geçen süre (yıl)	Ortalama (SS)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Medyan	3,760	5,030	4,800
	Min, Maks	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Taramadan önceki 24 ay içinde Geçmiş Yıllık Relaps Oranı	Ortalama (SS)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Medyan	1,92	1,85	1,92
	Min, Maks	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
Çalışma başlangıcındaki özellikleri				
Başlangıç EDSS skoru	Ortalama (SS)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Medyan	4,00	4,00	4,00
	Min, Maks	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Başlangıçta IST kullanımı yok	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Kısaltmalar: EDSS= Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği; IST= immünosupresan tedavi; Maks= maksimum; Min= minimum; NMOSB= nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu; SS= standart sapma.

Çalışma ECU-NMO-301 için birincil sonlanma noktası, tedaviye körlenen bağımsız bir komite tarafından çalışmada belirlenen ilk relapsa kadar geçen zamandır. Plasebo ile karşılaştırıldığında Eculizumab'ın çalışmada belirlenen ilk relapsa kadar geçen zaman üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmiştir (%94 bağıl risk azalması; tehlike oranı 0,058; p <0,0001) (Şekil 2). Eculizumab ile tedavi edilen hastalar, eşzamanlı IST tedavisi ile veya eşzamanlı IST tedavisi olmadan, çalışmada belirlenen ilk relapsa kadar geçen zamanda benzer bir iyileşme deneyimlemişlerdir.



Şekil 2: Çalışmada Belirlenen İlk Relaps İçin Kaplan-Meier Sağkalım Tahminleri - Tam Analiz Seti

Not: Çalışmada belirlenen ilk relapsı yaşamayan hastalar, Çalışma Dönemi sonunda sansürlenmiştir.
Katmanlandırılmış analizler dört randomize katmana dayanmaktadır:
(i) randomizasyon zamanında düşük EDSS (≤ 2,0), (ii) randomizasyon zamanında yüksek EDSS (≥ 2,5 ila ≤ 7) ve öncesinde tedavi görmemiş, (iii) randomizasyon zamanında yüksek EDSS (≥ 2,5 ila ≤ 7) ve son relapstan bu yana aynı IST'ye/IST'lere devam, (iv) randomizasyon zamanında yüksek EDSS (≥ 2,5 ila ≤ 7) ve son relapstan bu yana aynı IST'de/IST'lerde değişiklikler.
1 Kaplan-Meier ürün sınır metoduna göre.
2 Tamamlayıcı log-log dönüşümüne dayanır.
3 Katmanlandırılmış bir log-sıra testine dayanır.
4 Katmanlandırılmış bir Cox orantılı tehlike modeline dayanır.
5 Wald güven aralığı.
Kısaltmalar: GA = güven aralığı; EDSS = Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği; IST = immünosüpresif tedavi.

Plasebo ile karşılaştırıldığında Eculizumab için çalışmada belirlenen relaps (ARR) oranı (%95 GA), 0,045 (0,013, 0,151) olup bu değer, plasebo ile karşılaştırıldığında Eculizumab ile tedavi edilen hastalar için çalışmada belirlenen ARR'de %95,5'lik bir bağıl azalmayı temsil etmektedir (p <0,0001) (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışmada Belirlenen Relaps Oranı - Tam Analiz Seti

Değişken	**İstatistik**	**Plasebo (N = 47)**	**Eculizumab (N = 96)**
Toplam relaps sayısı	Toplam	21	3
Çalışma süresindeki toplam hasta yılı sayısı	n	52,41	171,32
Düzeltilmiş belirlenen ARR[a]	Oran	0,350	0,016
	%95 GA	0,199, 0,616	0,005, 0,050
Tedavi etkileri[a]	Oran oranı (Eculizumab/plasebo)	…	0,045
	%95 GA	…	0,013, 0,151
	p-değeri	…	<0,0001

[a] Taramadan önceki 24 ay içinde randomizasyon katmanları ve geçmiş ARR için ayarlanan Poisson regresyonuna dayanır.
Kısaltmalar: ARR = yıllık relaps oranı; GA = güven aralığı.

Plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında, Eculizumab ile tedavi edilen hastalarda, yıllık hastaneye yatış oranlarında (plasebo için 0,31, Eculizumab için 0,04), akut relapsları tedavi etmek için intravenöz kortikosteroid uygulamalarında (plasebo için 0,42 için, Eculizumab için 0,07) ve plazma değişim tedavilerinde (plasebo için 0,19, Eculizumab için 0,02) azalma olmuştur.

Çalışma başlangıcından çalışmanın sonuna kadar olan değişikliklerin diğer ikincil sonlanma noktaları üzerindeki dağılımı, tüm nörolojik engellilik (EDSS skoru [nominal p= 0,0597] ve mRS [nominal p= 0,0154]), fonksiyonel engellilik (HAI [nominal 0.0002]) ve yaşam kalitesi (EQ-5D VAS [nominal p= 0,0309] ve EQ-5D İndeksi [nominal p= 0,0077]) ölçütleri genelinde plaseboya karşı Eculizumab tedavisini desteklemiştir.

Çalışma ECU-NMO-302'nin final analizi, medyan (min, maks.) değişimine bağlı olarak, Eculizumab tedavisi sırasında çalışmadaki ARR'de (tedavi eden hekim tarafından belirlenen şekilde), geçmiş ARR (Çalışma ECU-NMO-301'de taramadan 24 ay önce) ile karşılaştırıldığında, istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermektedir (-1,825 [-6,38, 1,02], p <0,0001).

Çalışma ECU-NMO-302'de, hekimler arka planda kullanılan immünosupresan tedavileri ayarlama seçeneğine sahiptiler. Bu ayarlamada, immünosupresan tedavideki en yaygın değişiklik; hastaların %21'inde yapılan immünosupresan tedavi dozu azaltılmasıdır. Ayrıca, hastaların %15,1'inde mevcut İST durdurulmuştur.

NMOSB hastalarında, akut relaps tedavisinde Eculizumab (Eculizumab) çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri
M07-005 çalışmasında, medyan ağırlığı 57,2 kg (48,6 ila 69,8 kg aralığı) ve yaşları 11 ila 17 arasında olan (medyan yaş: 15,6) toplam 7 pediyatrik PNH hastasına Eculizumab uygulanmıştır.

Pediyatrik popülasyon için önerilen doz uygulama rejiminde Eculizumab tedavisi, serum LDH düzeyi ile ölçüldüğü üzere intravasküler hemolizin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu aynı zamanda kan transfüzyonlarında belirgin bir azalma ya da eliminasyonla sonuçlanmış ve genel fonksiyonda tam bir iyileşme eğilimi gözlenmiştir. Pediyatrik PNH hastalarında Eculizumab tedavisinin etkililiği, PNH pivotal çalışmalarına (C04-001 ve C04-002) kaydedilen erişkin PNH hastalarında gözlenenle tutarlı görünmektedir (Tablo 2 ve Tablo 13).

Tablo 13: Pediyatrik PNH Çalışması M07-005'te Etkililik Sonuçları

		P - Değeri	
	Ortalama (SS)	Wilcoxon İşaretli Sıralar	Eşleştirilmiş t-testi
12.haftada LDH değerinde başlangıca göre değişimi (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH EAA (U/L x Gün)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
12. haftada Plazma Serbest Hemoglobin düzeylerinde (mg/dl) başlangıca göre değişim	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Tip III eritrosit klon boyutunda başlangıca göre değişim (Sapma gösteren hücrelerin yüzdesi)	1,80 (358,1)		
12. haftada PedsQL™ 4.0 Jenerik Çekirdek ölçekte başlangıca göre değişim (hastalar)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
12. haftada PedsQL™ 4.0 Jenerik Çekirdek ölçekte başlangıca göre değişim (ebeveynler)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
12. haftada PedsQL™ Çok Boyutlu Yorgunlukta başlangıca göre değişim (hastalar)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
12. haftada PedsQL™ Çok Boyutlu Yorgunlukta başlangıca göre değişim (ebeveynler)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

aHÜS Çalışması C09-001r'de toplam 15 pediyatrik hasta (2 ay ila 12 yaş) Eculizumab almıştır. Hastaların %47'sinde tanımlanmış kompleman düzenleyici faktör mutasyonu veya otoantikor bulunmaktadır. aHÜS tanısından ilk Eculizumab dozuna kadar geçen medyan süre 14 aydır (aralık <1, 110 ay). Mevcut trombotik mikroanjiyopati belirtisinden ilk Eculizumab dozuna kadar geçen medyan süre 1 aydır (aralık <1 ila 16 ay). Eculizumab tedavisinin medyan süresi, 2 yaşın altındaki çocuklar (n=5) için 16 hafta (aralık 4 ila 70 hafta), 2 ila 12 yaşın altındaki çocuklar (n=10) için 31 haftadır (aralık 19 ila 63 hafta).

Genel olarak, bu pediyatrik hastaların etkililik sonuçlarının, aHÜS pivotal çalışmaları C08-002 ve C08-003'e katılan hastalarda gözlenenler ile tutarlı olduğu görülmüştür (Tablo 5). Herhangi bir pediyatrik hasta Eculizumab ile yeni diyalize gereksinim duymamıştır.

Tablo 14: aHÜS C09-001r'ye Kaydedilen Pediyatrik Hastalarda Etkililik Sonuçları

Etkililik Parametresi	<2 yaş (n = 5)	2 ila <12 yaş (n = 10)	<12 yaş (n = 15)
Trombosit sayımı normalize olan hastalar, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Tam TMA yanıtı, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Günlük TMA müdahale oranı, medyan (aralık) Eculizumab öncesinde Eculizumab tedavisi sırasında	 1 (0, 2) <1 (0, <1)	 <1 (0,07, 1,46) 0 (0, <1)	 <1 (0, 2) 0 (0, <1)
eGFR'de ≥15 ml/dak/1,73 m^2 iyileşme olan hastalar, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Eculizumab öncesinde mevcut ciddi klinik trombotik mikroanjiyopati (TMA) belirtisi daha kısa süreli olan pediyatrik hastalarda Eculizumab tedavisi ile TMA kontrolü ve böbrek fonksiyonunda iyileşme olmuştur (Tablo 14).

Eculizumab öncesinde mevcut ciddi klinik TMA belirtisi daha uzun süreli olan pediyatrik hastalarda, Eculizumab tedavisi ile TMA kontrolü sağlanmıştır. Bununla birlikte, önceden ortaya çıkan geri dönüşümsüz böbrek hasarı nedeniyle böbrek fonksiyonunda değişiklik olmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışma C09-001r'de Ciddi Klinik Trombotik Mikroanjiyopati (TMA) Belirtisinin Süresine göre Pediyatrik Hastalarda Etkililik Sonuçları

	Mevcut ciddi klinik TMA belirtisinin süresi	
	<2 ay N = 10 (%)	**>2 ay N = 5 (%)**
Trombosit sayımında normalizasyon	9 (90)	5 (100)
TMA olayının olmama durumu	8 (80)	3 (60)
Tam TMA yanıtı	7 (70)	0
eGFR'de ≥ 15 ml/dak/1,73 m^2 iyileşme	7 (70)	0*

* Bir hastada böbrek nakli sonrasında eGFR'de iyileşme olmuştur.

aHÜS Çalışması C10-003'te toplam 22 pediyatrik ve ergen hasta (5 ay ila 17 yaş) Eculizumab almıştır.

Çalışma C10-003'te, çalışmaya kaydedilen hastalarda trombosit sayımının normal aralığın alt sınırından düşük olması (LLN), normalin üst sınırından yüksek serum LDH yükselmesi gibi hemoliz kanıtının bulunması ve kronik diyaliz gerektirmeksizin serum kreatinin düzeyinin yaşa göre ≥%97'nin üzerinde olması gerekmiştir. Medyan hasta yaşı 6,5 yıldır (aralık: 5 ay ila 17 yaş). aHÜS C10-003'e kaydedilen hastaların ADAMTS-13 düzeyi %5'in üzerindedir.

Hastaların %50'sinde tanımlanmış kompleman düzenleyici faktör mutasyonu veya otoantikor bulunmaktadır. Toplam 10 hasta Eculizumab öncesinde PD/Pİ almıştır. Tablo 16'da aHÜS çalışması C10-003'e kaydedilen hastaların başlıca başlangıç klinik ve hastalıkla ilişkili özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 16: aHÜS Çalışması C10-003'e Kaydedilen Pediyatrik ve Ergen Hastaların Başlangıç Özellikleri

Parametre	1 ay ila <12 yaş (N = 18)	Tüm Hastalar (N = 22)
aHÜS tanısından ilk çalışma dozuna kadar geçen süre; (ay), medyan (min., maks.) *	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Mevcut klinik TMA belirtisinden ilk çalışma dozuna kadar geçen süre; (ay), medyan (min., maks.)	0,23 (0,03, 4)	0,2 (0,03, 4)
Başlangıçtaki trombosit sayımı (x 10^9/l), medyan (min., maks.)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Başlangıçtaki LDH (U/L) medyan (min., maks.)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Başlangıçtaki eGFR (ml/min/1,73 m^2), medyan (min., maks.)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

aHÜS Çalışması C10-003'teki hastalar en az 26 hafta süreyle Eculizumab almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemini tamamlandıktan sonra hastaların çoğu kronik doz uygulamalarına devam etmeyi seçmiştir. Eculizumab tedavisine başlandıktan sonra tüm hastalarda terminal kompleman aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Ortalama trombosit sayımlarında başlangıç ile 26. hafta arasındaki artış ile gösterildiği üzere, Eculizumab kompleman-aracılı TMA aktivitesinin belirtilerini azaltmıştır. Ortalama (± SS) trombosit sayımı bir hafta itibariyle başlangıçtaki 88 ± 42 x10^9/l'den 281 ± 123 x10^9/l'ye yükselmiştir; bu etki 26 hafta boyunca devam etmiştir (26. haftada ortalama trombosit sayımı (± SS): 293 ± 106 x10^9/l). eGFR ile ölçülen böbrek fonksiyonunda Eculizumab tedavisi sırasında iyileşme olmuştur. Başlangıçta diyalize gereksinim duyan 11 hastanın 9'u Eculizumab tedavisinin 15. çalışma gününden sonra diyalize ihtiyaç duymamıştır. 5 aydan 17 yaşa kadar tüm yaşlarda yanıtlar benzer olmuştur. aHÜS C10-003'te Eculizumab'a yanıtlar, kompleman düzenleyici faktör proteinlerini kodlayan genlerde tanımlanmış mutasyonları ya da faktör H'ye otoantikorları olan ve olmayan hastalar arasında benzer olmuştur.

Tablo 17'de aHÜS C10-003'ün etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 17: Prospektif aHÜS Çalışması C10-003'ün Etkililik Sonuçları

Etkililik Parametresi	1 ay ila <12 yaş (N = 18) 26. haftada	Tüm Hastalar (N = 22) 26. haftada
Tam hematolojik normalizasyon, n (%) Tam hematolojik normalizasyonun medyan süresi, hafta (aralık)[1]	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Tam TMA yanıtı, n (%) Tam TMA yanıtının medyan Süresi, hafta (aralık)[1]	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
TMA olayının olmama durumu, n (%) %95 GA	17 (94) Geçerli değildir	21 (96) 77; 99
Günlük TMA müdahale oranı, medyan (aralık) Eculizumab tedavisi öncesinde, medyan Eculizumab tedavisi sırasında, medyan	 Geçerli değildir Geçerli değildir	 0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
eGFR'de ≥15 ml/dak/1,73•m^2 iyileşme, n (%)	16 (89)	19 (86)
26. haftada eGFR'de değişiklik (≥15 ml/dak/1,73•m^2), medyan (aralık)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Kronik Böbrek Hastalığı'nda ≥1 evre iyileşme, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PD/Pİ olayının olmama durumu, n (%) Yeni diyaliz olayının olmama durumu, n (%) %95 GA	16 (89) 18 (100) Geçerli değildir	20 (91) 22 (100) 85;100

[1]Veri kesme tarihinde (12 Ekim 2012), 44 haftalık medyan Eculizumab tedavisi süresi ile (aralık: 1 doz ila 88 hafta).

Eculizumab ile daha uzun süreli tedavi (1 gün ila 107 hafta aralığında medyan 55 hafta) pediyatrik ve ergen aHÜS hastalarında artmış oranda klinik olarak anlamlı iyileşmeler ile ilişkilendirilmiştir. Eculizumab tedavisi 26 haftadan uzun süre devam ettiğinde, bir ilave hasta (toplamda hastaların %68'i) tam TMA yanıtı elde ederken, iki ilave hasta (toplamda hastaların %91'i) hematolojik normalizasyon elde etmiştir. Son değerlendirmede, 22 hastadan 19'u (%86) eGFR'de başlangıca göre ≥15 ml/dak/1,73 m^2 iyileşme göstermiştir. Hiçbir hastada Eculizumab ile yeni diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmamıştır.

Refrakter Jeneralize Miyastenia Gravis

Toplam 11 pediyatrik refrakter jMG hastası ECU-MG-303 Çalışmasında Eculizumab almıştır. Tedavi edilen hastaların başlangıçta medyan (aralık) vücut ağırlığı 59,7 kg (37,2 ila 91,2 kg) ve taramada medyan (aralık) yaşı 15 (aralık 12 ila 17)'tir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına sahip olan refrakter jMG hastalarıdır:

1. En az 1 IST ile ≥ 1 yıl tedavide, şu şekilde tanımlanan tedavi başarısızlığı: (i) Günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın eşlik ettiği kalıcı güçsüzlük (ii) tedavi sırasında Myastenia gravis alevlenmesi ve/veya krizi veya (iii) Yan etki veya komorbid duruma/durumlara bağlı olarak IST'lere toleranssızlık.
2. Semptomların kontrolü için PD veya IVIg idamesinin gerekmesi (yani, taramadan önceki son 12 ay boyunca en az 3 ayda bir kas güçsüzlüğünün tedavisi için düzenli olarak PD veya IVIg'ye ihtiyaç duyan hastalar).

Çalışma ECU-MG-303'e alınan pediyatrik refrakter jMG hastalarının başlangıçtaki özellikleri Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: ECU-MG-303 Çalışmasında Hasta Demografikleri ve Özellikleri

	Eculizumab (n = 11)	
Feamle	n (%)	9 (%81,8)
MG süresi (MG tanısından ilk çalışma ilacı tarihine kadar geçen süre [yıl])	Ortalama (SS) Medyan (min, maks)	3,99 (2,909) 2,9 (0,1, 8,8)
Başlangıçtaki MG-ADL toplam puanı	Ortalama (SS) Medyan (min, maks)	5 (5,25) 4 (0,19)
Başlangıçtaki QMG toplam puanı	Ortalama (SS) Medyan (min, maks)	16,7 (5,64) 15 (10, 28)
Taramada MGFA sınıflandırması IIa IIb IIIa IIIb IVa IVb	n (%)	 2 (18,2) 3 (27,3) 3 (27,3) 0 3 (27,3) 0
Tanıdan bu yana MG krizi de dahil olmak üzere önceden MG alevlenmesi olan hastalar Hayır Evet Alevlenme MG krizi n (%)	n (%)	 4 (36,4) 7 (63,6) 6 (54,5) 3 (27,3)
Çalışma girişinde kronik IVIg tedavisi Evet Hayır	n (%)	 6 (54,5) 5 (45,5)
Başlangıçtaki immünosupresan tedavilerin sayısı 0 1 2	n (%)	 2 (18,2) 4 (36,4) 5 (45,5)
Başlangıçta herhangi bir immünosupresan tedavi alan hastalar n (%) Kortikosteroidler Azatioprin Mikofenolat mofetil Takrolimus	n (%)	 8 (72,7) 1 (9,1) 2 (18,2) 3 (27,3)

[a] İmmünosupresan tedaviler arasında kortikosteroidler, azatioprin, siklofosfamid, siklosporin, metotreksat, mikofenolat mofetil veya takrolimus yer alır. Başlangıçta hiçbir hasta siklosporin, siklofosfamid veya metotreksat almamıştır.
Kısaltmalar: IVIg = intravenöz immünoglobulin; maks = maksimum; MG = myastenia gravis; MG-ADL = Myastenia Gravis Günlük Yaşam Aktiviteleri profili; MGFA = Amerika Myastenia Gravis Vakfı; min = minimum; QMG = hastalık şiddeti için Kantitatif Myastenia Gravis skoru; SS = standart sapma

ECU-MG-303 çalışmasının birincil sonlanım noktası, kurtarma tedavisinden bağımsız olarak zaman içinde QMG toplam skorunda başlangıca göre değişikliktir. Eculizumab ile tedavi edilen pediyatrik hastalar, 26 haftalık Birincil Değerlendirme Tedavisi Dönemi boyunca QMG toplam skorunda başlangıca göre istatistiksel olarak önemli bir iyileşme göstermiştir. ECU-MG-303 çalışmasında birincil ve ana ikincil sonlanım noktaları için sonuçlar Tablo 19'da yer almaktadır.

Eculizumab tedavisinin pediyatrik refrakter jMG hastalarında etkililiği, pivotal Çalışma ECU-MG-301'e alınan erişkin refrakter jMG hastalarında gözlemlenenle tutarlı olmuştur (Tablo 9).

Tablo 19: ECU-MG-303 Çalışmasındaki Etkililik Sonuçları

Etkililik Sonlanım Noktaları: 26. Haftada Başlangıca Göre Toplam Puan Değişimi	**LS Ortalaması (SEM) %95 GA**
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n[a] = 10
MG-ADL toplam puanı	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n[a] = 10
MGC toplam puanı	-8,8 (1,9) (-12,92, -4,70) n[a] = 10

[a]n, 26. haftadaki hasta sayısıdır
Kısaltmalar: GA = güven aralığı; LS = en küçük kareler; MG-ADL = Myastenia Gravis Günlük Yaşam Aktiviteleri profili; MGC = Myastenia Gravis Bileşiği; QMG = hastalık şiddeti için Kantitatif Myastenia Gravis skoru; SEM = ortalamanın standart hatası; VAS = görsel analog ölçek

QMG ve MG-ADL toplam puanlarında klinik yanıt verenler, Başlangıca göre sırasıyla en az 5 puanlık ve 3 puanlık bir iyileşmeye sahip olarak tanımlanmıştır. Kurtarma tedavisine bağımsız olarak 26. haftada QMG ve MG-ADL toplam skorlarında klinik yanıt verenlerin oranı sırasıyla %70 ve %50 olmuştur. Vizitlerini 26. haftada tamamlayan 10 hastanın tümünde, 26. haftada MGFA Girişim Sonrası Durumunda (MGFA PIS) iyileşme elde edilmiştir. Yedi (%70) hasta 26. haftada en az refrakter jMG'nin manifestasyonu göstermiştir.

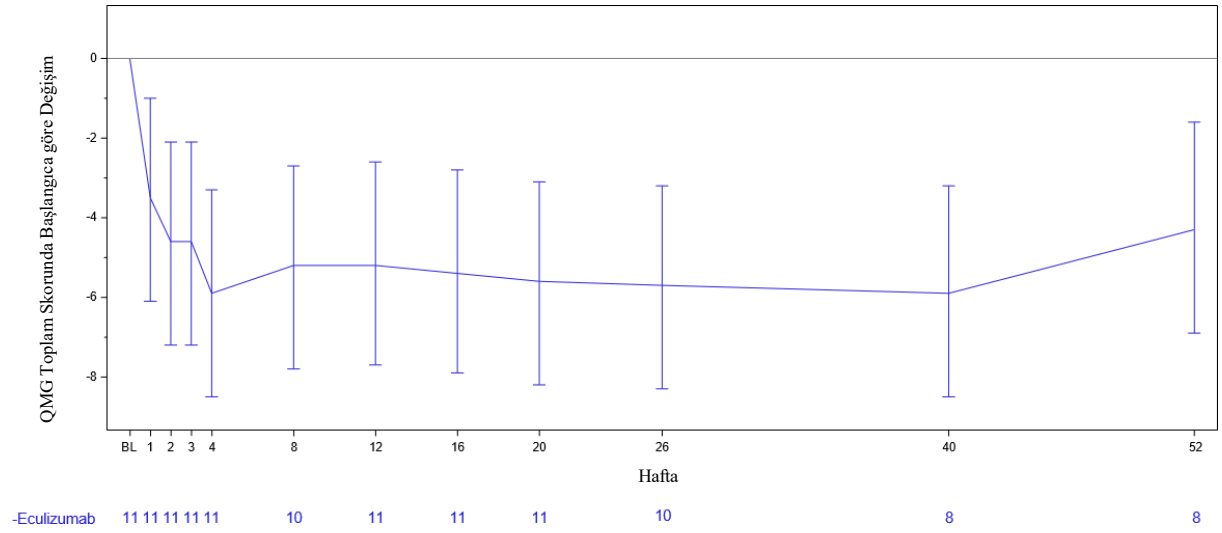
Birincil Değerlendirme Tedavi Dönemi sırasında 1 hastada (%9,1), 22. hafta ile 24. hafta çalışma vizitleri arasında uygulan kurtarma tedavisi (PD) gerektiren tek bir klinik kötüleşme (MG krizi) olayı gözlemlenmiştir. Hekimin kararı sayesinde ve sonucunda, bu hasta 20. haftadan sonra herhangi bir QMG veya MG-ADL değerlendirmesi olmamış ve uzatma dönemine girmemiştir. Uzatma Periyodu sırasında, 2 hasta daha kurtarma terapisi (bir olguda klinik kötüleşme için PD ve IVIg ve ikinci olguda IVIg ve 2 ek Eculizumab tedavisi) gerektiren klinik kötüleşme (MG krizi) yaşamıştır.

Pediyatrik refrakter jMG hastalarında tüm çalışma dönemi sırasında (Çalışma ECU-MG-303), MG semptomlarındaki iyileşme nedeniyle 11 hastadan 4'ü (%36,4) günlük IST veya antikolinesteraz tedavi dozlarını azaltmıştır. Bir hastanın daha (%9,1) düzelen ve kötüleşen MG semptomları nedeniyle Uzatma Periyodunda günlük dozları sırasıyla azaltılmış ve ardından artırılmıştır ve bir hasta, kötüleşen MG semptomları nedeniyle yeni bir kortikosteroid tedavisine başlamıştır.

Uzun süreli etkililik

Birincil Tedavi Periyodunu tamamlayan tüm hastalar (N=10), en fazla 208 haftalık tedavinin Uzatma Periyoduna girmiştir. Uzatma Periyodunu sadece iki hasta tamamlamıştır. S ekiz katılımcı, Uzatma Periyodu sırasında çalışmayı bırakmıştır.

Hastalar, ilk tedavi periyodu sırasında bildirilenle benzer büyüklükte olan yanıtı, çalışma boyunca tutarlı biçimde sürdürmüştür.



Şekil 3: Tekrarlanan Ölçümler Modeli Kullanılarak 1. Hafta ila 52. Hafta boyunca QMG Toplam Skorunda (Kurtarma Terapisinden Bağımsız Olarak) Başlangıca Göre Değişim (LS Ortalama ve %95 GA)

Kısaltmalar: LS=En küçük kare; GA=Güven Aralığı.
Not: Başlangıç, birinci çalışma ilacı infüzyonundan önceki son mevcut değerlendirme değeri olarak tanımlanır.
Not: Tahminler, ziyaret ve başlangıç değeri terimlerini kapsayan MMRM'ye dayalıdır.
Ortalama, 0'a eşittir. Bileşik bir simetri kovaryans yapısı kullanılmıştır.

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu

Avrupa İlaç Ajansı, NMOSB tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde Eculizumab ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:
Eculizumab'ın intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması nedeniyle emilim söz konusu değildir.

Dağılım:
Dağılım konusunda detaylı bilgi için Bölüm 5.2 – Farmakokinetik Parametrelere bakınız.

Biyotransformasyon:
İnsan antikorları retiküloendotelyal 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:
Eculizumab'ın karaciğer, böbrek, akciğer ya da gastrointestinal yollarla eliminasyonunun değerlendirilmesi amacıyla spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Normal böbreklerde, antikorlar sekrete edilmez ve büyüklüklerinden dolayı filtrasyona uğramazlar.
Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler):
PNH'si olan 40 hastada, çoklu dozlardan sonra farmakokinetik parametrelerin tahmin edilmesi için 1-kompartmanlı bir model kullanılmıştır. Ortalama klerens; 0,31 ± 0,12 ml/saat/kg; ortalama dağılım hacmi 110,3 ± 17,9 ml/kg ve ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 11,3 ± 3,4 gündür. Kararlı duruma PNH erişkin doz rejimi kullanılarak 4 haftada ulaşılmıştır.

PNH hastalarında, farmakodinamik aktivite ile Eculizumab serum konsantrasyonları arasında doğrudan bir korelasyon vardır ve ≥35 mikrogram/ml'nin üzerindeki minimum konsantrasyonun idamesi, PNH hastalarının büyük kısmında esasen hemolitik aktivitenin tamamen blokajına yol açar.

C08-002A/B ve C08-003A/B çalışmalarında önerilen Eculizumab rejimi almış 37 aHÜS hastasından alınan çoklu doz FK verileri üzerinde, standart 1 kompartman modelli ikinci bir popülasyon FK analizi gerçekleştirilmiştir. Bu modelde, 70 kg vücut ağırlığına sahip tipik bir aHÜS hastasında Eculizumab klerensi 0,0139 l/saat ve dağılım hacmi 5,6 l'dir. Eliminasyon yarılanma ömrü 297 saattir (yaklaşık 12,4 gün).

İkinci popülasyon FK modeli, aHÜS C10-003'te önerilen Eculizumab rejimini almış olan 22 pediyatrik aHÜS hastasından elde edilen çoklu doz FK verilerine uygulanmıştır. Eculizumab'ın klerensi ve dağılım hacmi pediyatrik hastalarda ağırlık kategorisine dayalı doz rejiminin temelini oluşturan ağırlığa bağımlıdır (bkz. Bölüm 4.2). Pediyatrik aHÜS hastalarında Eculizumab'ın klerens değerleri 70, 30 ve 10 kg vücut ağırlıkları için sırasıyla 10,4, 5,3 ve 2,2 ml/saat ve karşılık gelen dağılım hacmi değerleri sırasıyla 5,23, 2,76 ve 1,21 l'dir. Karşılık gelen eliminasyon yarılanma ömrü, 349 ila 378 saat (yaklaşık 14,5 ila 15,8 gün) aralığında neredeyse hiç değişmemiştir.

Eculizumabın klerens ve yarılanma ömrü de plazma değiş-tokuş girişimleri sırasında değerlendirilmiştir. Plazma değiş-tokuş, 1 saatlik girişimi takiben Eculizumab konsantrasyonlarında yaklaşık olarak %50 azalma ile sonuçlanmıştır ve Eculizumab eliminasyon yarılanma ömrü 52,4 saate düşmüştür. Plazma infüzyonu veya değiş-tokuş alan aHÜS hastalarına Eculizumab® uygulandığında ek doz uygulamaları önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Önerildiği gibi uygulanan Eculizumab ile tedavi edilen tüm aHÜS hastaları terminal kompleman aktivasyonunda hızlı ve sürekli bir azalma göstermiştir. aHÜS hastalarında, farmakodinamik aktivite doğrudan Eculizumab serum konsantrasyonları ile korelasyon halindedir ve en alt değerlerin yaklaşık 50-100 mikrogram/ml düzeyinde korunması tüm aHÜS hastalarında terminal kompleman aktivasyonunda esas olarak tam bir blokaj sağlamaktadır.

FK parametreleri PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB hasta popülasyonları arasında tutarlıdır.

0,5 mikrogram/mL altındaki serbest C5 konsantrasyonları ile ölçülen farmakodinamik aktivite PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB hastalarında terminal kompleman aktivitesinin hemen hemen tam blokajı ile korelasyon gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet, ırk, yaş (geriyatrik), vücut ağırlığı veya böbrek ya da karaciğer yetmezliğinin varlığına göre belirlenen özel PNH veya refrakter jMG hasta popülasyonlarında Eculizumab farmakokinetiğinin değerlendirilmesi amacıyla spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. PNH, aHUS, refrakter jMG ve NMOSB hastalarında yapılan çalışmalar arasında toplanan veriler üzerinde yapılan popülasyon FK (PopPK) analizi cinsiyet, ırk, yaş (geriyatrik) veya böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu varlığının Eculizumab farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Eculizumabın farmakokinetiği, Çalışma M07-005'teki pediyatrik PNH hastalarında (11 ila 18 yaşından küçük), C08-002, C08-003, C09-001r ve C10-003 Çalışmalarındaki pediyatrik aHÜS hastalarında (2 ay ila 18 yaşından küçük) ve ECU-MG-303 Çalışmasındaki pediyatrik refrakter jMG hastalarında (12 ila 18 yaşından küçük) değerlendirilmiştir. PopPK analizi, PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB için vücut ağırlığının, pediyatrik hastalara yönelik vücut ağırlığına dayalı doz uygulaması gerektiren anlamlı bir eş değişken olduğunu göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsan serumunda Eculizumabın C5 için özgüllüğü iki *in vitro* çalışmada değerlendirilmiştir.

Eculizumabın doku çapraz-reaktivitesi 38 insan dokusundan oluşan bir panele bağlanma değerlendirilerek incelenmiştir. Bu çalışmada incelenmiş insan doku panelindeki C5 ekspresyonu, yayınlanmış C5 ekspresyonu ile ilgili raporlarla tutarlıdır; düz kas, çizgili kas ve böbrek proksimal tübüler epitelinde C5 ekspresyonu bildirilmiştir. Beklenmedik doku çapraz-reaktivitesi gözlenmemiştir.

İnsanların dışındaki türlerde farmakolojik aktivite olmadığından Eculizumab ile hayvanlar üzerinde üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.
Mürin C5'ini hedefleyen bir vekil *surrogate antikor* ile farelerde gerçekleştirilen 26 haftalık bir toksisite çalışmasında, tedavi incelenmiş herhangi bir toksisite parametresini etkilememiştir. Çalışma sırasında hem dişi hem de erkek farelerde hemolitik aktivite etkili bir şekilde bloke edilmiştir.

C5 blokajının üreme açısından güvenliliğini değerlendirmek amacıyla kullanılan, ~~B~~bir *surrogate* terminal kompleman inhibitör antikorla fareler üzerinde yapılan üreme toksikolojisi çalışmalarında tedaviyle ilişkili belirgin etkiler ya da advers etkiler gözlenmemiştir. Bu

çalışmalar fertilite ve erken embriyonik gelişim, gelişimsel toksisite ve pre- ve postnatal gelişim değerlendirmesini içermiştir.

Organogenez sırasında antikora maternal maruziyet meydana geldiğinde, yüksek antikor dozuna maruz kalmış (vücut ağırlığı karşılaştırmasına dayalı olarak insanda önerilen maksimum Eculizumab dozunun yaklaşık 4 katı) annelerin doğurduğu 230 yavrunun içinde iki retinal displazi vakası ve bir umbilikal herni vakası gözlenmiştir. Bununla birlikte, maruziyet fetal kaybı ya da neonatal ölümü artırmamıştır.

Hayvanlar üzerinde, Eculizumabın genotoksik ve karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışmalar yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum fosfat, monobazik (E 339)
Sodyum fosfat, dibazik (E 339)
Sodyum klorür
Polisorbat 80 (E 433)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

30 ay

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2ºC - 8ºC 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 konsantre çözelti olarak temin edilmektedir.

Bir flakonluk ambalaj büyüklüğü.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer 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. Partiküler madde veya renk değişimi varsa kullanmayınız.

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.
- 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'nın 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.
- 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