

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

SOLIRIS® 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_{2/4κ}) antikorudur.

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

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum 5 mmol/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi
Berrak, renksiz, çözelti (pH=7.0).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- Paroksizmal 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).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin hastalar:

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

Atipik Hemolitik Üremik Sendromda (aHÜS):

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

- Başlangıç fazı: İlk 4 hafta boyunca, her hafta, 25-45 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 900 mg SOLIRIS®.
- İdame fazı: Beşinci haftada, 25-45 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 1200 mg SOLIRIS®; ardından her 14 ± 2 günde bir, 25-45 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 1200 mg SOLIRIS® (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavi takibi:

SOLIRIS®'in bırakılması klinik olarak endike olmadıkça, SOLIRIS® 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 mikroangiopatinin (TMA) bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

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

SOLIRIS® 40 kg'dan düşük kilolu PNH hastalarında çalışılmamıştır. 40 kg'dan düşük kilolu PNH hastaları için SOLIRIS® pozolojisi, 40 kg'dan düşük kilolu ve aHÜS'lü hastalar için kullanılan pozolojiyi temel almaktadır.

Eşzamanlı PD/Pİ (plazmaferez veya plazma değiş-tokuş, ya da taze donmuş plazma infüzyonu) uygulanması durumunda erişkin ve pediyatrik aHÜS hastaları için ek SOLIRIS® dozu gereklidir.

Plazma Müdahalesinin Türü	En Yakın Tarihteki SOLIRIS® Dozu	Her PD/Pİ Müdahalesi ile Ek SOLIRIS® Dozu	Ek SOLIRIS® 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

Geriatrik popülasyon:

SOLIRIS® 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 SOLIRIS® ile elde edilen deneyim halen sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Aşağıdaki hastalarda SOLIRIS® 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

SOLIRIS®, 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.

Meningokokkal Enfeksiyon:

SOLIRIS® ile tedavi edilen hastalarda ciddi veya ölümcül meningokokkal enfeksiyon olguları bildirilmiştir. SOLIRIS® tedavisi, etki mekanizmasından dolayı hastalarda ciddi veya ölümcül meningokokkal (*Neisseria meningitidis*) enfeksiyon riskini artırmaktadır. Herhangi bir serogrubun yol açtığı meningokokkal hastalık meydana gelebilir. Bu nedenle hastalara SOLIRIS® kullanımından en az iki hafta önce meningokokkal enfeksiyonlara karşı koruyucu aşı uygulaması mutlak suretle yapılmalıdır. Ayrıca, aşılama sonrasında iki haftadan daha kısa süre içinde SOLIRIS® tedavisinin başlanması söz konusu olduğu durumlarda ise aşı uygulamasına ilave olarak mutlaka meningokok enfeksiyonuna karşı, ilgili resmi kılavuzlar da göz önüne alınarak antimikrobiyal kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Meningokok aşılması için güncel bilgiler çerçevesinde serogrupların tamamını içerecek şekilde aşılama tercih edilmelidir. Mevcut durumda dört bileşenli (A, C, Y ve W135) konjuge meningokok aşısı mutlaka yapılmalıdır; ayrıca konjuge meningokok B aşısının yapılması da tercih edilmelidir. Bütün bu önlemlere rağmen meningokokkal enfeksiyon için aşılama yeterli olmayabilir. Bu nedenle SOLIRIS® kullanan tüm hastalar meningokokkal enfeksiyonun erken bulguları açısından izlenmeli, enfeksiyondan şüphelenildiği durumlarda acilen değerlendirilmeli ve gerekirse uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Ayrıca SOLIRIS® kullanan hastalar bu bulgu ve belirtiler ile acilen tıbbi bakım alınması için atılması gereken adımlar konusunda bilgilendirilmelidir. Hekimler SOLIRIS® tedavisinin yararlarını ve risklerini hastalarla tartışmalı ve hastalara bilgi broşürü ve hasta güvenlilik bilgisi kartı vermelidir (bunların tarifi için bkz. Hasta Kullanma Talimatı).

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

Aşının kontrendike olduğu veya yapılamadığı durumlarda ve meningokok aşısı uygulamasını takip eden ilk iki hafta içerisinde SOLIRIS® kullanan hastalara veya gerekli durumlarda tedavi periyodu boyunca antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır.

SOLIRIS®'in etki mekanizması gereği kapsüllü mikroorganizmalara karşı verilen cevapta azalma olması nedeniyle bugün için kanıtlanmamış olmakla birlikte pnömokokkal hastalık riskinin de artması beklenir. Mevcut koşullarda çocukluk çağında rutin konjuge pnömokok aşısı uygulaması yapıldığı için bunun sorgulanması, daha önce pnömokok aşısı ile aşılanmamış kişilerin bir doz konjuge pnömokok aşısı ile aşılanması ve tercihen en az sekiz hafta sonra da 23 bileşenli polisakkarit pnömokok aşısı ile aşılanması önerilmelidir. Altı yaş altında rutin aşı takvimi sorgulanmalı, Hemofilus influenza tip B ve pnömokok aşısı eksik ise yaşa uygun

şekilde yapılmalıdır. Ek olarak Genişletilmiş Bağışıklama Programına uygun olarak aşılama ve takibi yapılır.

Ayrıca SOLIRIS® kullananların düzenli mevsimsel influenza (grip) aşıları olmaları da önerilmelidir.

SOLIRIS®'in, PNH'si olan hastalarda aneminin aplastik bileşenini etkilemesi beklenmemektedir.

Diğer Sistemik Enfeksiyonlar:

Etki mekanizmasından dolayı SOLIRIS® tedavisi, aktif sistemik enfeksiyonların olduğu hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hastaların enfeksiyonlara, özellikle kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara duyarlılığı artmış olabilir. Hastalara, potansiyel ciddi enfeksiyonlar ve bunların bulgu ve belirtileri ile ilgili farkındalıklarının artırılması için Hasta Kullanma Talimatı'ndaki bilgiler sunulmalıdır.

İnfüzyon Reaksiyonları:

SOLIRIS®'in uygulanması infüzyon reaksiyonlarına ya da alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (anafilaksi de dahil) yol açabilecek immünojenisiteye neden olabilir. Bununla birlikte SOLIRIS® ile PNH, aHÜS ve diğer alanlarda yürütülen çalışmalarda, SOLIRIS® uygulamasından sonraki 48 saat içinde gözlenen immün sistem bozuklukları, plasebo tedavisinden farklılık göstermemiştir. Klinik çalışmalarda, PNH veya aHÜS hastaları, SOLIRIS®'in bırakılmasını gerektirecek bir infüzyon reaksiyonu deneyimlememiştir. Şiddetli infüzyon reaksiyonları görülen tüm hastalarda SOLIRIS® uygulaması durdurulmalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

İmmünojenisite:

Tüm klinik çalışmalar boyunca SOLIRIS® 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.

SOLIRIS® ile tedavi edilen aHÜS hastalarında, ECL köprü formatı testi ile SOLIRIS®'e yönelik 3/100 oranında (%3) antikorlar tespit edilmiştir.

1/100 (%1) aHÜS hastası, nötralize edici antikorlar için düşük pozitif değerlere sahip olmuştur.

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

Antikoagülan Tedavi:

SOLIRIS® tedavisi antikoagülan tedaviyi değiştirmemelidir.

PNH Laboratuvar Takibi:

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

SOLIRIS® 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 SOLIRIS® 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. SOLIRIS®'i bırakan hastalar, ciddi hemoliz ve diğer reaksiyonları belirlemek için en az 8 hafta boyunca takip edilmelidir.

SOLIRIS® 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 SOLIRIS® tedavisinin yeniden başlatılması. PNH klinik çalışmalarında, 16 hasta SOLIRIS® tedavi rejimini bırakmıştır. Ciddi hemoliz gözlenmemiştir.

aHÜS Tedavisinin Bırakılması:

Bazı hastalarda, SOLIRIS® 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 pediatrik hasta) 24 haftalık medyan takip periyodu ile SOLIRIS® tedavisini bırakmıştır. 12 hastada tedavinin bırakılmasını takiben 15 şiddetli TMA komplikasyonu gözlenmiş ve onaylı doz uygulama rejimi dışında azaltılmış doz uygulama rejimi ile SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'in yeniden başlatılmasına rağmen, bir hastada son evre böbrek hastalığına progresyon olmuştur.

aHÜS hastaları SOLIRIS® ile tedaviyi bırakırsa, şiddetli trombotik mikroanjiyopati komplikasyonlarının bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir. İzleme, SOLIRIS®'in 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 SOLIRIS® tedavisi sırasında pik trombosit sayımına kıyasla %25 veya daha fazla azalma; serum kreatinin düzeyinde tedavi başlangıcına veya SOLIRIS® tedavisi sırasındaki en alt değere kıyasla %25 veya daha fazla artış; ya da serum

LDH düzeyinde tedavi başlangıcına veya SOLIRIS® 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.

SOLIRIS®'in bırakılmasından sonra ciddi trombotik mikroanjiyopati komplikasyonları ortaya çıkarsa, SOLIRIS® 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.

Eğitim materyalleri:

SOLIRIS®'i reçete edecek tüm hekimlerin, reçetelemeye yönelik Kısa Ürün Bilgisi'ne aşina olmaları gerekmektedir. Hekimler SOLIRIS® 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.

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

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 5 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar içinde göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SOLIRIS® ile 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 dolaşımında terminal kompleman inhibisyonuna yol açabilir. Bu nedenle, SOLIRIS® 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

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Destekleyici güvenlik verileri, PNH ve aHÜS dahil on hastalık popülasyonunda eculizumab maruziyeti olan 1407 hastayı içeren 29 tamamlanmış ve bir devam eden klinik çalışmadan elde edilmiştir. En yaygın bildirilen advers reaksiyon; baş ağrısı (çoğunlukla başlangıç fazında görülmüştür) ve tüm meningokokkal enfeksiyonlardan^a en sık bildirilen ciddi advers reaksiyon meningokokkal sepsistir.

Aşağıdaki listede spontan raporlardan ve PNH ve aHÜS çalışmaları dahil eculizumab ile tamamlanmış klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar verilmektedir. Eculizumab ile çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek (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 ve aHÜS hastaları dahil genel eculizumab klinik çalışmalarında yer alan 1407 hastada bildirilen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:

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

Yaygın olmayan:

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

Seyrek:

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

İyi huylu, kötü huylu ve belirtilmemiş 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:

Basedow hastalığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:

İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

İnsomnia

Yaygın olmayan:

Depresyon, anksiyete, davranış değişiklikleri

Seyrek:

Anormal rüyalar, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Baş ağrısı

Yaygın:

Sersemlik hali, tat alma duyusunda bozukluk, tremor

Yaygın olmayan:

Parestezi

Seyrek:

Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:

Bulanık görme

Seyrek:

Konjonktival iritasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:

Kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

Palpitasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın:

Hipertansiyon

Yaygın olmayan:

Akselere hipertansiyon, hipotansiyon, sıcak basması, venöz bozukluk

Seyrek:

Hematom

Solunum, göğüs ile ilgili bozukluklar ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:

Öksürük, orofaringeal ağrı

Yaygın olmayan:

Dispne, epistaksis, boğazda 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

Seyrek:

Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Döküntü, kaşıntı, alopesi

Yaygın olmayan:

Ürtiker, eritem, peteşi, hiperhidroz, cilt kuruması

Seyrek:

Dermatit, deride pigment kaybı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın:

Artralji, miyalji, ekstremitelere ağrı

Yaygın olmayan:

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

Seyrek:

Trismus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:

Böbrek yetmezliği, dizüri

Seyrek:

Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:

Spontan penis ereksiyonu, menstrüel bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Ateş, ürperme, yorgunluk, grip benzeri hastalık

Yaygın olmayan:

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

Seyrek:

Ekstravazasyon, infüzyon yerinde parestezi, sıcak hissetme

Araştırmalar

Yaygın olmayan:

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

Seyrek:

Coombs testi pozitifliđi^b

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan:

İnfüzyonla ilişkili reaksiyon

* Seçili advers reaksiyonların tanımı alt başlığına bakınız.

^a Meningokokkal enfeksiyon şunları içerir: Meningokokkal sepsis, Meningokokkal menenjit, *Neisseria* enfeksiyonu

^b Pazarlama sonrası raporlarda tanımlanan advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

PNH ve aHÜS klinik çalışmaları dahil tüm klinik çalışmalarda, en ciddi advers reaksiyon meningokokkal septisemidir (bkz. Bölüm 4.4).

PNH'li hastaların %2'sinde ELISA yöntemi kullanılarak ve aHÜS'lü hastaların %3'ünde ECL köprü formatı testi kullanılarak SOLIRIS®'e karşı antikorlar belirlenmiştir. Tüm proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite olasılığı bulunmaktadır.

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

aHÜS klinik çalışmalarında SOLIRIS® dozunun unutulduğu ya da geciktirildiği durumlarda trombotik mikroanjyopati olguları bildirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Diğer hastalıkları olan hastalar:

Diğer Klinik Çalışmalardan Elde Edilen Güvenlilik Verileri

PNH ve aHÜS dışındaki diğer hastalık popülasyonlarına ait ve eculizumaba maruz bırakılmış 982 hastayı kapsayan 13 tamamlanmış klinik çalışmadan destekleyici güvenlilik verileri elde edilmiştir. İdiyopatik membranöz glomerülo nefropati tanısı konan ve meningokokkal menenjit geçirmiş aşılanmamış bir hasta mevcuttur. PNH veya aHÜS dışındaki hastalıkları olan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, PNH veya aHÜS 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 gözlenen benzer bir güvenlilik profili gözlenmiştir. Pediyatrik hastalarda bildirilen en yaygın advers reaksiyon baş ağrısı olmuştur.

aHÜS hastalarında; ergenlerde (12 ila 18 yaş hastalar) gözlenen güvenlilik profili, erişkinlerde gözlenen ile tutarlıdır. C08-002, C08-003, C09-001r ve C10-003 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.

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 (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, selektif immünosupresanlar

ATC kodu: L04AA25

SOLIRIS®, insan C5 kompleman proteinine bağlanan ve terminal komplemanın aktivasyonunu inhibe eden bir rekombinant hümanize monoklonal IgG_{2/4κ} antikorudur.

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

SOLIRIS® bir mürin miyelom (NS0 hücre hattı) ekspresyon sisteminde üretilir, afinite ve iyon değiş-tokuş kromatografisi ile saflaştırılır. Yığın halindeki ilaç etkin maddesinin üretim işlemi ayrıca spesifik viral inaktivasyon ve uzaklaştırma adımlarını da kapsar.

Etki mekanizması:

SOLIRIS®'in 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 SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'in 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 mikroanjyopati SOLIRIS® tedavisi ile bloke olur.

Önerildiği gibi uygulanan SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'in kronik uygulanması kompleman-aracılı trombotik mikroanjyopatide hızlı ve sürekli bir azalmaya yol açmıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Hemolizi olan PNH hastalarında SOLIRIS®'in etkililiği ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü 26 haftalık bir çalışmada (C04-001) değerlendirilmiştir. PNH hastaları aynı zamanda tek kollu 52 haftalık bir çalışmada (C04-002) ve bir uzun vadeli uzatma çalışmasında da (E05-001) SOLIRIS® ile tedavi edilmiştir. Hastalara SOLIRIS® 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. SOLIRIS® 25-45 dakikalık bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Tedavi edilmeyen hastalarda PNH'nin doğal seyrini ve SOLIRIS® tedavisi sırasındaki klinik sonuçları karakterize etmek

üzere PNH hastalarında gözlemsel, girişimsel olmayan bir kayıt sistemi (M07-001) 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, SOLIRIS® (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 SOLIRIS® 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

Parametre	C04-001		C04-002
	Plasebo N = 44	SOLIRIS® N = 43	SOLIRIS® 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 SOLIRIS® 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 SOLIRIS® tedavisini takiben, daha az yorgunluk ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir. Çalışmanın örnek büyüklüğü ve süresi nedeniyle, SOLIRIS®'in 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	SOLIRIS® N = 43	P - Değeri	SOLIRIS® N = 97	P – Değeri
Çalışmanın sonunda Hemogloblin 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 Hemogloblin (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, SOLIRIS® ile tedavi edilen PNH hastaları uzun vadeli uzatma çalışmasına (E05-001) kaydedilmiştir. Tüm hastalarda 10 ila 54 ay süren toplam SOLIRIS® maruziyeti sırasında intravasküler hemolizde bir azalma meydana gelmiştir. SOLIRIS® tedavisinden önceki tedavisiz dönemle karşılaştırıldığında, aynı süre zarfında SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'in etkililiğini değerlendirmek üzere kullanılmıştır. Bu hastalar, hemolizde artış (LDH \geq 1.5 x ULN) ve yorgunluk, hemogloblinüri, abdominal ağrı, nefes darlığı (dispne), anemi

(hemoglobin <100 g/L), majör advers vasküler olay (tromboz dahil), disfaji veya erektil fonksiyon bozukluğunu içeren ilişkili klinik semptomların varlığı ile tanımlanan yüksek hastalık aktivitesine sahiptir.

PNH Kaydında, SOLIRIS® ile tedavi edilen hastalarda hemoliz ve ilişkili semptomlarda azalma olduğu gözlenmiştir. 6. ayda, eritrosit transfüzyonu öyküsü olmayan SOLIRIS® ile tedavi edilen hastalarda LDH düzeyleri anlamlı olarak ($p < 0.001$) azalmıştır (medyan LDH 305 U/L; Tablo 3). Ayrıca, SOLIRIS® 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	SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'in etkililiğini değerlendirmek için 3'ü erişkin ve ergen hastalarla (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), 1'i ise pediatrik 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 mikroanjyopati belirtileri olan, PD/Pİ'ye rağmen trombosit sayımı $\leq 150 \times 10^9/l$, 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 mikroanjyopati 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 SOLIRIS® 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, SOLIRIS® 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 SOLIRIS® 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. SOLIRIS® 35 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Pediatrik 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
	SOLIRIS® N = 17	SOLIRIS® 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 SOLIRIS® almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemi tamamlandıktan sonra hastaların çoğu, bir uzatma çalışmasına kaydedilerek SOLIRIS® almaya devam etmiştir. aHÜS çalışması C08-002A/B'de SOLIRIS® tedavisinin medyan süresi yaklaşık 100 haftadır (aralık: 2 hafta ila 145 hafta).

SOLIRIS® tedavisine başlandıktan sonra başlangıca göre terminal kompleman aktivitesindeki azalma ve trombosit sayımında artış gözlenmiştir. Terminal kompleman aktivitesindeki azalma, SOLIRIS® 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, SOLIRIS® tedavisi sırasında iyileşmiş ve korunmuştur. Çalışma başlangıcında diyalizin gerekli olduğu beş hastanın dördü, SOLIRIS® 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 SOLIRIS®’e yanıtlan, 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 SOLIRIS® almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemi tamamlandıktan sonra hastaların çoğu, bir uzatma çalışmasına kaydedilerek SOLIRIS® almaya devam etmiştir. aHÜS Çalışması C08-003A/B’de SOLIRIS® 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 SOLIRIS®’e yanıtlan, kompleman düzenleyici faktör proteinlerini kodlayan genlerde tanımlanmış mutasyonları olan ve olmayan hastalar arasında benzer olmuştur. Terminal kompleman aktivasyonundaki azalma, SOLIRIS® tedavisine başladıktan 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 SOLIRIS® ile yeni diyalize gereksinim duymamıştır. eGFR ile ölçülen böbrek fonksiyonu, SOLIRIS® 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)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Başlangıç değeri anormal hastalar, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	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.)	0.88 (0.04, 1.59)	0.88 (0.04, 1.59)	0.23 (0.05, 1.09)	0.23 (0.05, 1.09)
Gün boyunca eculizumab oranı, medyan (min., maks.)	0 (0, 0.31)	0 (0, 0.31)	0	0
P-değeri	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> <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 (Eritropoiesis 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 otoantikör 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 SOLIRIS® almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemi tamamlandıktan sonra hastaların çoğu kronik doz uygulamalarına devam etmeyi seçmiştir.

SOLIRIS® tedavisine başlandıktan sonra başlangıca kıyasla terminal kompleman aktivitesinde azalma ve trombosit sayımında artış gözlenmiştir. SOLIRIS®, başlangıçtan 26. haftaya kadar ortalama trombosit sayımlarında artış ile gösterildiği üzere, kompleman-aracılı TMA aktivitesinin belirtilerini azaltmıştır. aHÜS C10-004'te ortalama (\pm SS) trombosit sayımı bir hafta itibarıyla başlangıçtaki $119 \pm 66 \times 10^9/l$ 'den $200 \pm 84 \times 10^9/l$ 'ye yükselmiştir; bu etki 26 hafta boyunca devam etmiştir (26. haftada ortalama trombosit sayımı (\pm SS): $252 \pm 70 \times 10^9/l$). SOLIRIS® tedavisi sırasında medyan eGFR ile ölçülen böbrek fonksiyonunda iyileşme olmuştur. Başlangıçta diyalize gereksinim duyan 24 hastanın 20'si SOLIRIS® 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 (%)	36 (88)
Hematolojik normalizasyona kadar geçen medyan süre, haftalar (aralık) ¹	46 (10, 74)
Tam TMA yanıtı, n (%)	23 (56)
Tam TMA yanıtının medyan süresi, haftalar (aralık) ¹	42 (6, 74)
TMA Olayının olmama Durumu, n (%)	37 (90)
%95 GA	77; 97
Günlük TMA Müdahale Oranı, medyan (aralık)	
Eculizumab öncesinde	0.63 (0, 1.38)
Eculizumab tedavisi sırasında	0 (0, 0.58)

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

SOLIRIS® ile daha uzun süreli tedavi (15 ila 126 hafta aralığında medyan 52 hafta) yetişkin aHÜS hastalarında artmış oranda klinik olarak anlamlı iyileşmeler ile ilişkilendirilmiştir. SOLIRIS® 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 m² iyileşme göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Çalışma M07-005'te, 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 SOLIRIS® 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 8).

Tablo 8: Pediyatrik PNH Çalışması M07-005'te Etkililik Sonuçları

	Ortalama (SS)	P - Değeri	
		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 pediatrik hasta (2 ay ila 12 yaş) SOLIRIS® almıştır. Hastaların %47’sinde tanımlanmış kompleman düzenleyici faktör mutasyonu veya otoantikör bulunmaktadır. aHÜS tanısından ilk SOLIRIS® dozuna kadar geçen medyan süre 14 aydır (aralık <1, 110 ay). Mevcut trombotik mikroanjiyopati belirtisinden ilk SOLIRIS® dozuna kadar geçen medyan süre 1 aydır (aralık <1 ila 16 ay). SOLIRIS® 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 pediatrik hastaların etkililik sonuçlarının, aHÜS pivotal çalışmaları C08-002 ve C08-003’e katılan hastalarda gözlenenler ile tutarlı olduğu görülmüştür (Tablo 5). Herhangi bir pediatrik hasta SOLIRIS® ile yeni diyalize gereksinim duymamıştır.

Tablo 9: aHÜS C09-001r’ye Kaydedilen Pediatrik 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	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 2)
Eculizumab tedavisi sırasında	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	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 pediatrik hastalarda eculizumab tedavisi ile TMA kontrolü ve böbrek fonksiyonunda iyileşme olmuştur (Tablo 9).

Eculizumab öncesinde mevcut ciddi klinik TMA belirtisi daha uzun süreli olan pediatrik hastalarda, eculizumab tedavisi ile TMA kontrolü sağlanmıştır. Bununla birlikte, önceden

ortaya çıkan geri dönüşümsüz böbrek hasarı nedeniyle böbrek fonksiyonunda değişiklik olmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışma C09-001r’de Ciddi Klinik Trombotik Mikroanjiyopati (TMA) Belirtisinin Süresine göre Pediatrik 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 pediatrik ve ergen hasta (5 ay ila 17 yaş) SOLIRIS® 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 otoantikör bulunmaktadır. Toplam 10 hasta eculizumab öncesinde PD/Pİ almıştır. Tablo 11’de aHÜS çalışması C10-003’e kaydedilen hastaların başlıca başlangıç klinik ve hastalıkla ilişkili özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 11: aHÜS Çalışması C10-003’e Kaydedilen Pediatrik 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 ($\times 10^9/l$), 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 SOLIRIS® almıştır. İlk 26 haftalık tedavi dönemini tamamlandıktan sonra hastaların çoğu kronik doz uygulamalarına devam etmeyi seçmiştir. SOLIRIS® tedavisine başlandıktan sonra tüm hastalarda terminal kompleman aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Ortalama trombosit sayımlarında başlangıç ile 26. hafta arasındaki artış ile gösterildiği üzere, SOLIRIS® kompleman-aracılı TMA aktivitesinin belirtilerini azaltmıştır. Ortalama (\pm SS) trombosit sayımı bir hafta itibarıyla

başlangıçtaki $88 \pm 42 \times 10^9/l$ 'den $281 \pm 123 \times 10^9/l$ 'ye yükselmiştir; bu etki 26 hafta boyunca devam etmiştir (26. haftada ortalama trombosit sayımı (\pm SS): $293 \pm 106 \times 10^9/l$). eGFR ile ölçülen böbrek fonksiyonunda SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'e yanıtlar, kompleman düzenleyici faktör proteinlerini kodlayan genlerde tanımlanmış mutasyonları ya da faktör H'ye otoantikörleri olan ve olmayan hastalar arasında benzer olmuştur.

Tablo 12'de aHÜS C10-003'ün etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 12: 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 (%)	14 (78)	18 (82)
Tam hematolojik normalizasyonun medyan süresi, hafta (aralık) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Tam TMA yanıtı, n (%)	11 (61)	14 (64)
Tam TMA yanıtının medyan Süresi, hafta (aralık) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
TMA olayının olmama durumu, n (%)	17 (94)	21 (96)
%95 GA	Geçerli değildir	77; 99
Günlük TMA müdahale oranı, medyan (aralık)		
Ecuzumab tedavisi öncesinde, medyan	Geçerli değildir	0.4 (0, 1.7)
Ecuzumab tedavisi sırasında, medyan	Geçerli değildir	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 (%)	16 (89)	20 (91)
Yeni diyaliz olayının olmama durumu, n (%)	18 (100)	22 (100)
%95 GA	Geçerli değildir	85;100

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

SOLIRIS® ile daha uzun süreli tedavi (1 gün ila 107 hafta aralığında medyan 55 hafta) pediatrik ve ergen aHÜS hastalarında artmış oranda klinik olarak anlamlı iyileşmeler ile ilişkilendirilmiştir. SOLIRIS® 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 m² iyileşme göstermiştir. Hiçbir hastada SOLIRIS® ile yeni diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Biyotransformasyon:

İnsan antikörleri retikuloendotelyal sistem hücrelerinde endositotik sindirime uğrarlar. Ecuzumab yalnızca doğal aminoasitleri içermektedir ve bilinen aktif metaboliti yoktur. İnsan

antikorları büyük oranda lizozomal enzimler tarafından küçük peptitlere ve aminoasitlere katabolize edilir.

Eliminasyon:

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

Farmakokinetik Parametreler:

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. Bu verilere dayalı olarak kararlı durumun yaklaşık 49-56 gün sonra ortaya çıkacağı öngörülmüştür.

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 SOLIRIS® rejimi almış 37 aHÜS hastasından alınan çoklu doz FK verileri üzerinde, standart 1 kompartman modellenen ikinci bir popülasyon FK analizi gerçekleştirilmiştir. Bu modelde, 70 kg vücut ağırlığına sahip tipik bir aHÜS hastasında SOLIRIS® 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 SOLIRIS® rejimini almış olan 22 pediatrik aHÜS hastasından elde edilen çoklu doz FK verilerine uygulanmıştır. SOLIRIS®'in klerensi ve dağılım hacmi pediatrik hastalarda ağırlık kategorisine dayalı doz rejiminin temelini oluşturan ağırlığa bağımlıdır (bkz. Bölüm 4.2). Pediatrik aHÜS hastalarında SOLIRIS®'in 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 1.3 saate düşmüştür. Plazma infüzyonu veya değiş-tokuş alan aHÜS hastalarına SOLIRIS® uygulandığında ek doz uygulamaları önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Önerildiği gibi uygulanan SOLIRIS® 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

PNH:

Cinsiyet, ırk, yaş (geriyatrik), vücut ağırlığı veya böbrek ya da karaciğer yetmezliğinin varlığına göre belirlenen özel PNH hasta popülasyonlarında SOLIRIS® farmakokinetiğinin değerlendirilmesi amacıyla spesifik çalışmalar yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

7 pediyatrik PNH hastasını içeren (11 ila 18 yaş) Çalışma M07-005'te eculizumabın farmakokinetiği değerlendirilmiştir.

Kilo, ergen hastalarda daha düşük bir eculizumab klerensine, 0.0105 l/saat, yol açan anlamlı bir eşdeğışkendir. <40 kg olan pediyatrik hastalar için doz uygulaması, aHÜS'lü pediyatrik hastaları temel almaktadır.

aHÜS:

SOLIRIS®'in farmakokinetiği aHÜS hastalarında farklı böbrek yetmezliği düzeyleri ve farklı yaşlarda incelenmiştir. Bu aHÜS hasta alt gruplarında farmakokinetik parametrelerde herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsan serumunda eculizumabın C5 için özgülüğü 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 antikör* 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, bir *surrogate* terminal kompleman inhibitör antikörle fareler üzerinde yapılan üreme toksikolojisi çalışmalarında tedaviyle ilişkili belirgin etkiler ya da advers etkiler gözlenmemiştir. Bu çalışmalar fertilitate ve erken embriyonik gelişim, gelişimsel toksisite ve pre- ve postnatal gelişim değerlendirmesini içermiştir.

Organogenez sırasında antikora maternal maruziyet meydana geldiğinde, yüksek antikör dozuna maruz kalmış (vücut ağırlığı karşılaştırmasına dayalı olarak insanda önerilen maksimum SOLIRIS® 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
Sodyum fosfat, dibazik
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

30 ay

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir tıpa (bütül, silikonize) 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.

SOLIRIS® çözeltisi uygulanmadan önce partiküler madde ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmelidir.

Hazırlanması ile ilgili talimatlar:

Sulandırarak hazırlama ve seyreltme, özellikle asepsiye dikkat edilerek, iyi uygulama kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

- Toplam SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'in nihai konsantrasyonu 5 mg/ml olacak şekilde seyreltiniz.
- 5 mg/ml seyreltilmiş çözeltinin nihai hacmi, 300 mg dozlar için 60 ml, 600 mg dozlar için 120 ml, 900 mg dozlar için 180 ml ve 1200 mg dozlar için 240 ml'dir. Çözelti berrak ve renksiz olmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Alexion İlaç Ticaret Ltd. Şti.
İçerenköy Mahallesi Umut Sk.
And Ofis Sit. No: 10-12/73
Ataşehir/İstanbul
Tel: + (90) 216 251 70 00
Faks: + (90) 216 251 70 99

8. RUHSAT NUMARASI

2015/806

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.10.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11.12.2018