

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

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 klorür	263,1 mg/flakon
Sodyum fosfat, dibazik	53,4 mg/flakon
Sodyum fosfat, monobazik	13,8 mg/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).

SOLIRIS® (eculizumab) erişkinlerde aşağıdaki hastalıkta endikedir:

- 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 gerektirmiş; (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.

- 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

SOLIRIS® 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:

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

Atipik Hemolitik Üremik Sendromda (aHÜS), refrakter jeneralize Miyastenia Gravis (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 \pm 10 dakika) süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 900 mg SOLIRIS®.
- İdame fazı: Beşinci haftada, 25-45 dakika (35 dakika \pm 10 dakika) süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 1200 mg SOLIRIS®; ardından her 14 ± 2 günde bir, 25-45 dakikalık (35 dakika \pm 10 dakika) 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 mikroanjyopatinin (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 (35 dakika \pm 10 dakika) ve 18 yaş altındaki pediyatrik 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 iki saati ve 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda dört saati geçmemelidir.

Refrakter jMG

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

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:

PNH ve aHÜS

Vücut ağırlığı \geq 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.

SOLIRIS® pediyatrik refrakter jMG veya NMOSB hastalarında çalışılmamıştır.

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

Plazma Müdahalesinin Türü	En Yakın Tarihteki SOLIRIS® Dozu	Her PD/PI 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

Geriyatrik 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

Eculizumab, 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.

İzlenebilirlik

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

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

Meningokokkal Enfeksiyon:

SOLIRIS® tedavisi, etki mekanizmasından dolayı hastaların meningokokkal (*Neisseria meningitidis*) enfeksiyona karşı duyarlılığını artırmaktadır. Herhangi bir serogrubun yol açtığı meningokokkal hastalık meydana gelebilir. SOLIRIS® tedavisini geciktirme riski, bir meningokokkal enfeksiyonu gelişme risklerinden ağır basmadıkça, enfeksiyon riskini azaltmak için tüm hastalar, SOLIRIS® kullanımından en az 2 hafta önce aşılanmalıdır. Ayrıca, tetravalan meningokokkal aşı uygulaması sonrasında 2 (iki) haftadan daha az süre içinde SOLIRIS® tedavisine başlayan hastalar aşılama sonrası sonraki 2 (iki) haftaya kadar uygun profilaktik antibiyotik tedavisi almalıdır. Yaygın patojenik meningokokal serogruplardan korunmada, uygulanabilir olduğu durumlarda A, C, Y, W 135 ve B serogruplarına karşı aşılama 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, alta 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. SOLIRIS® ile tedavi edilen hastalarda ciddi veya ölümcül meningokokkal enfeksiyon olguları bildirilmiştir. Sepsis, SOLIRIS® ile tedavi edilen hastalarda meningokokkal enfeksiyonlarının yaygın bir belirtisidir (bkz. Bölüm 4.8). 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 tanımı için bkz. Hasta Kullanma Talimatı).

Diğer Sistemik Enfeksiyonlar:

Etki mekanizmasından dolayı SOLIRIS® 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 gonorenden korunma konusunda hastalara bilgi vermelidir.

İnfüzyon Reaksiyonları:

SOLIRIS®'in uygulanması, alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (anafilaksi de dahil) neden olabilecek infüzyon reaksiyonlarına ya da immünojenisiteye neden olabilir. Klinik çalışmalarda, 1 (%0,9) gMG hastası SOLIRIS®'in durdurulmasını gerektiren bir infüzyon reaksiyonu deneyimlemiştir. PNH, aHÜS veya NMOSB 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.

Refrakter jMG hastalarının dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmada, 26 haftalık aktif tedavi boyunca SOLIRIS® ile tedavi olan hiçbir hastada (0/62) anti-ilaç antikor (AİA) yanıtı gözlenmezken, uzatma çalışmasında ise genel olarak hastaların toplam %2,6'sında 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, SOLIRIS® 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:

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

Aşılanma, 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:

SOLIRIS® tedavisi antikoagülan tedaviyi değiştirmemelidir.

İmmünoşpresan ve antikolinesteraz tedavileri:

Refrakter jMG

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

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu

İmmünoşpresan 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. 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 mikroanjyopati 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 mikroanjyopati (TMA) komplikasyonları gözlenmiştir. Tedavinin bırakılması sadece tıbbi olarak gerekçelendirildiğinde düşünülmelidir.

aHÜS klinik çalışmalarında 61 hasta (21 pediyatrik 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.

Refrakter jMG Tedavisinin Sonlandırılması:

Refrakter jMG tedavisinde SOLIRIS® kullanımı sadece kronik uygulamada araştırılmıştır. SOLIRIS® tedavisini sonlandıran hastalar, hastalığın kötüleşme belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

NMOSB Tedavisinin Sonlandırılması:

NMOSB tedavisinde SOLIRIS®'in kullanımı sadece kronik uygulamada araştırılmıştır ve SOLIRIS®'in bırakılmasının etkisi karakterize edilmemiştir. SOLIRIS® tedavisini bırakan hastalar, potansiyel NMOSB relapsının bulgu ve belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

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.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltikten 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SOLIRIS® ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Eculizumabın, rituksimabın kompleman-bağımlı sitotoksitesisi üzerindeki potansiyel inhibitör etkisine dayanarak, eculizumab, rituksimabın beklenen farmakodinamik etkilerini azaltabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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 güvenlilik verileri, PNH, aHÜS, refrakter jMG ve NMOSB dahil kompleman aracılı hastalık popülasyonlarında eculizumab maruziyeti olan 1503 hastayı içeren 31 tamamlanmış klinik çalışmadan elde edilmiştir. En yaygın bildirilen advers reaksiyon; baş ağrısı (çoğunlukla başlangıç fazında görülmüştür) ve en ciddi advers reaksiyon meningokokkal sepsistir.

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

Seyrek:

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

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

Seyrek:

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

Yaygın olmayan:

Parestezi, tremor

Seyrek:

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

Seyrek:

Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Döküntü, kaşıntı, alopesi

Yaygın olmayan:

Ürtiker, eritem, peteşi, hiperhidroz, cilt kuruması

Seyrek:

Dermatit, deride pigment kaybı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın:

Artralji, miyalji

Yaygın olmayan:

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

Seyrek:
Trismus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:
Böbrek yetmezliği, dizüri, hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:
Spontan penil ereksiyon

Seyrek:
Menstrüel bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:
Ateş, yorgunluk, grip benzeri hastalık

Yaygın olmayan:
Ödem, göğüste rahatsızlık, asteni, göğüs ağrısı, infüzyon yerinde ağrı, ürperme

Seyrek:
Ekstravazasyon, infüzyon yerinde parestezi, sıcak hissetme

Araştırmalar

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

Seyrek:
Coombs testi pozitifliği^c

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan:
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon

Dahil edilen çalışmalar: Asthma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA version 21.0.

* Seçili advers reaksiyonların tanımı alt başlığına bakınız.

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

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

^c Pazarlama sonrası raporlarında tanımlanan advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Tüm klinik çalışmalarda, en ciddi advers reaksiyon SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'e karşı antikolar belirlenmiştir. Refrakter jMG plasebo kontrollü çalışmalarda, herhangi bir anti-ilaç antikoru gözlenmemiştir. 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 mikroanjiyopati olguları bildirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Diğer hastalıkları olan hastalar:

Diğer 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 glomerülofropati tanısı konan ve meningokokkal menenjit geçirmiş aşılanmamış bir hasta mevcuttur. PNH, aHÜS, refrakter jMG veya NMOSB dışındaki hastalıkları olan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, PNH, aHÜS, refrakter jMG veya NMOSB hastalarında bildirilenler ile benzer olmuştur (bkz. yukarıdaki advers reaksiyon listesi). Bu klinik çalışmalardan herhangi bir spesifik advers reaksiyon ortaya 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.

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.

SOLIRIS® pediyatrik refrakter jMG ve NMOSB hastalarda çalışılmamıştır.

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

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, selektif immüno-supresanlar
ATC kodu: L04AA25

SOLIRIS[®], insan C5 kompleman proteinine bağlanan ve terminal komplemanın aktivasyonunu inhibe eden bir rekombinant hümanize monoklonal IgG_{2/4κ} antikordur. SOLIRIS[®], insan sabit bölgelerini ve insan hafif ve ağır zincir değişebilir bölgelerine bağlanmış mürin komplementerlik-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.

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. SOLIRIS®'in kronik uygulanması terminal kompleman aktivitede hızlı, tam ve sürekli inhibisyon ile sonuçlanır (eculizumab serum konsantrasyonu ≥ 116 mikrogram/ml).

NMOSB hastalarında, AQP4'e karşı otoantikörlerin 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. SOLIRIS®'in kronik uygulaması, terminal kompleman aktivitesinin hızlı, tam ve kalıcı olarak inhibe edilmesi ile sonuçlanır (eculizumab serum konsantrasyonu ≥ 116 mikrogram/ml).

Klinik etkililik ve güvenlilik:

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 (35 dakika ± 10 dakika) 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 sağlıkla 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 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, 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, hemoglobüri, 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 mikroanjiyopati 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 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 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 aşılardan 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 $\geq 25\%$ 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 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 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 yanıtlar, kompleman düzenleyici faktör proteinlerini kodlayan genlerde tanımlanmış mutasyonları olan ve olmayan hastalar arasında benzer olmuştur. Terminal kompleman aktivasyonundaki azalma, SOLIRIS® 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 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 (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 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 itibariyle 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.

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 SOLIRIS®'in etkililiğini değerlendirmek için kullanılmıştır.

ECU-MG-301 (REGAIN) çalışması daha önceki tedavilerin başarısız olduğu ve semptomatik kalan hastalarda SOLIRIS®'e 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 SOLIRIS® 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 SOLIRIS® (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 SOLIRIS® 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 SOLIRIS® dozu 4 hafta boyunca her 7 \pm 2 günde bir 900 mg ardından beşinci haftada (\pm 2 gün) 1200 mg, sonrasında çalışma süresi boyunca her 14 \pm 2 günde bir 1200 mg'dır. SOLIRIS® 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

	SOLIRIS® (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 immünoşpresif 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)

*İmmünoşpresanlar kortikosteroidler, azatioprin, mikofenolat, metotreksat, sikloşporin, 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 SOLIRIS® 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 SOLIRIS® 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	SOLIRIS® (n=62) (SEM)	Plasebo (n=63) (SEM)	Plaseboya kıyasla SOLIRIS® 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 SOLIRIS®'te %59,7'dir (p= 0,0229).

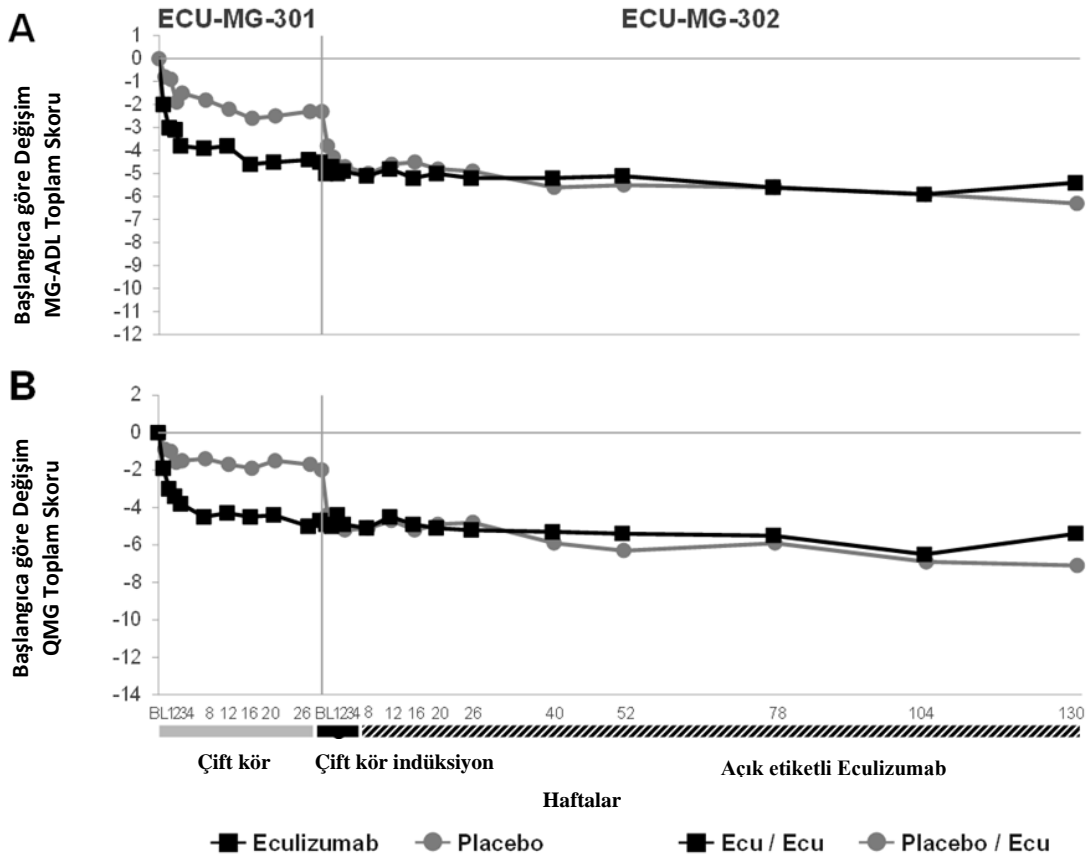
ECU-MG-301 çalışmasında, QMG toplam skorunda klinik yanıt veren, en az 5 puan iyileşme gösteren olarak tanımlanmıştır. Yirmi altıncı haftada kurtarma tedavisi olmaksızın klinik yanıt verenleri oranı plaseboda %19'a kıyasla SOLIRIS®'te %45,2'dir (p=0,0018).

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)	SOLIRIS® (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 SOLIRIS® aldığı uzun dönem bir uzatma çalışmasına (Çalışma ECU-MG-302) kaydedilmiştir. Daha önce Çalışma ECU-MG-301'de SOLIRIS® 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) SOLIRIS® 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 başladıktan 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 immünoşüpresan tedavilerini ayarlama seçeneği olmuştur. Bu düzenleme ile birlikte, hastaların %65’inin en az 1 immünoşüpresif 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 SOLIRIS® ile tedavi edilmiştir. Güvenlilik ve etkililikte yaşa bağlı herhangi bir önemli fark gözlenmemiştir.

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu

NMOSB hastalarının tedavisinde SOLIRIS®’in etkililiğini ve güvenliğini 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 SOLIRIS® çalışmasıdır.

ECU-NMO-301 Çalışmasında, anti-AQP4 antikoru 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, SOLIRIS® (n = 96) veya plaseboya (n = 47) 2: 1 oranında randomize edilmiştir. Çalışma sırasında hastaların, rituksimab ve mitoksantron hariç olmak üzere, arka planda sabit doz immünoşpresan tedavi almalarına izni verilmiştir.

Hastalara SOLIRIS® ile tedaviye başlamadan en az 2 hafta önce meningokok aşısı yapılmıştır veya hastalar aşılanmadan 2 hafta sonrasına kadar uygun antibiyotiklerle profilaktik tedavi görmüşlerdir. Eculizumab NMOSB klinik gelişim programında, NMOSB'li erişkin hastalarda SOLIRIS®'in 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. SOLIRIS®, 35 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır.

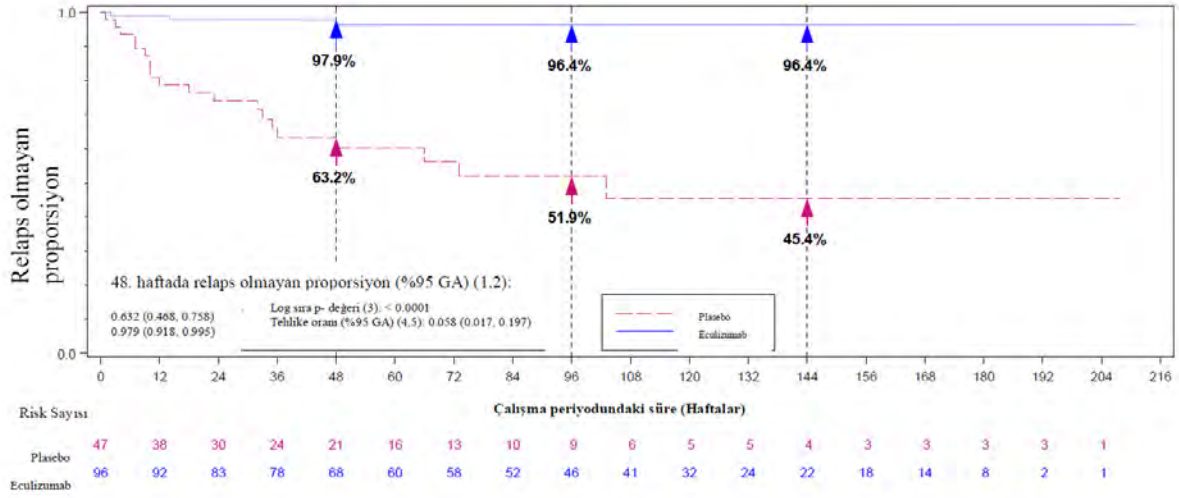
Hastaların çoğunluğu (%90,9) kadındır. Yaklaşık yarısı (%49,0) beyaz ırktandır. Çalışma ilacının ilk dozundaki medyan yaş 45'tir.

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= immünoşpresan 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 eculizumabın 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). SOLIRIS® 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 ($\leq 2,0$), (ii) randomizasyon zamanında yüksek EDSS ($\geq 2,5$ ila ≤ 7) ve öncesinde tedavi görmemiş, (iii) randomizasyon zamanında yüksek EDSS ($\geq 2,5$ ila ≤ 7) ve son relapstan bu yana aynı IST'ye/IST'lere devam, (iv) randomizasyon zamanında yüksek EDSS ($\geq 2,5$ 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 = immünoşüpresif 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, SOLIRIS® ile tedavi edilen hastalarda, yıllık hastaneye yatış oranlarında (plasebo için 0,31, SOLIRIS® için 0,04), akut relapsları tedavi etmek için intravenöz kortikosteroid uygulamalarında (plasebo için 0,42 için, SOLIRIS® için 0,07) ve plazma değişim tedavilerinde (plasebo için 0,19, SOLIRIS® 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 ayarlama, 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 SOLIRIS® (eculizumab) çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Paroksizmal 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 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 13).

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

	Ortalama (SS)	P - Değeri	
		Wilcoxon İşaretili 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) 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 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 SOLIRIS® 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	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 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) 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 ecilizumab 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 ($\times 10^9/l$), 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 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 (%)	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.

Refrakter Jeneralize Miyastenia Gravis

SOLIRIS®, pediatrik refrakter jMG hastalarında değerlendirilmemiştir.

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu

SOLIRIS®, pediatrik NMOSB hastalarında değerlendirilmemiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, refrakter jMG tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde SOLIRIS® ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

SOLIRIS®'in intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması nedeniyle emilim söz konusu değildir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

İnsan antikoru retiküloendotelial sistem hücrelerinde endositotik sindirime uğrarlar. Eculizumab yalnızca doğal aminoasitleri içermektedir ve bilinen aktif metaboliti yoktur. İnsan antikoru 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, antikoru 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; $0,31 \pm 0,12$ ml/saat/kg; ortalama dağılım hacmi $110,3 \pm 17,9$ ml/kg ve ortalama eliminasyon yarılanma ömrü $11,3 \pm 3,4$ 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 SOLIRIS® rejimi almış 37 aHÜS hastasından alınan çoklu doz FK verileri üzerinde, standart 1 kompartman modeli 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 pediyatrik aHÜS hastasından elde edilen çoklu doz FK verilerine uygulanmıştır. SOLIRIS®'in klerensi ve dağılım hacmi pediyatrik hastalarda ağırlık kategorisine dayalı doz rejiminin temelini oluşturan ağırlığa bağlıdır (bkz. Bölüm 4.2). Pediyatrik 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.

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

0,5 µg/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 SOLIRIS® farmakokinetiğinin değerlendirilmesi amacıyla spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. PNH, aHUS, refrakter jMG ve NMOSB hastalarında yapılan çalışmalar arasında toplanan veriler üzerinde yapılan popülasyon FK analizi cinsiyet, ırk, yaş (geriyatrik) veya böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu varlığının eculizumab farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. Vücut ağırlığı, pediatrik hastalarda, bu hastalarda vücut ağırlığına dayalı doz gerektiren, daha düşük bir eculizumab klerensiyle sonuçlanan önemli bir eşdeğişken olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Eculizumabın farmakokinetiği, vücut ağırlığına dayalı doz rejimiyle vücut ağırlığına bağlı doz rejimi alan Çalışma M07-005'teki pediatrik PNH hastalarında (11 ila 18 yaşından küçük) ve C08-002, C08-003, C09-001r ve C10-003 Çalışmalarındaki pediatrik aHÜS hastalarında (2 ay ila 18 yaşından küçük) değerlendirilmiştir.

Vücut ağırlığı, ergen PNH hastalarında daha düşük bir eculizumab klerensi (0,0105 L/s) ile sonuçlanan anlamlı bir eşdeğişken olmuştur. <40 kg pediatrik hastalar için doz, aHÜS pediatrik hastalarına dayanmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 güvenliğini değerlendirmek amacıyla kullanılan, Bbir *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.
Quick Tower Sitesi 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: 25.12.2020

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ