Dan id-dokument huwa l-informazzjoni tal-prodott approvata għal Soliris, bil-bidliet mill-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni tal-prodott (EMEA/H/C/000791/WS2125/0133) immarkati.

Għal iktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Soliris 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Eculizumab hu antikorp monoklonali umanizzat (IgG2/4κ) prodott f’razza ta’ ċelluli NS0 permezz ta’ teknoloġija ta’ DNA rikombinanti.

Kunjett wieħed ta’ 30 mL fih 300 mg ta’ eculizumab (10 mg/mL).

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni għal infużjoni hi 5 mg/mL.

Eċċipjent(i) b’effett magħruf: Sodium (5 mmol kull kunjett), polysorbate 80 (6.6 mg kull kunjett)

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. Għamla FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur, pH 7.0 u ożmolalità ta’ madwar 290-310 mOsm/kg.

**4. Tagħrif kliniku**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Soliris huwa indikat fl-adulti u t-tfal għat-trattament ta’:

* Emoglobinurja notturna parossimali (paroxymal nocturnal haemoglobinuria - PNH).

L-evidenza ta’ siwi kliniku tintwera f’pazjenti b’emolisi b’sintom(u/i) klini(ku/ċi) li jindikaw attività għolja tal-marda, irrispettivament mill-istorja medika ta’ trasfużjonijiet (ara sezzjoni 5.1).

* Sindrome uremiku emolitku atipiku (atypical haemolytic uremic syndrome - aHUS). (ara sezzjoni 5.1).
* Mijastenija gravis refrattorja ġeneralizzata (gMG, *generalized myasthenia gravis*) f’pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar li huma pożittivi għall-antikorp tar-riċettur anti-acetylcholine (AChR, *anti-acetylcholine receptor*) (ara sezzjoni 5.1).

Soliris huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta’:

* Disturb ta’ newromajelite optica spectrum (NMOSD, *Neuromyelitis optica spectrum disorder*) f’pazjenti li huma pożittivi għall-antikorp anti-aquaporin-4 (AQP4) bi progressjoni tal-marda li terġa’ titfaċċa (ara sezzjoni 5.1).
  1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Soliris irid jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa u taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fil-ġestjoni ta’ pazjenti b’disturbi ematoloġiċi, tal-kliewi, newromuskolari jew newroinfjammatorji.

Għal pazjenti li ttolleraw sewwa l-infużjonijiet fil-klinika, tista’ tiġi kkunsidrata infużjoni li ssir mid-dar. Id-deċiżjoni ta’ pazjent li jirċievi infużjonijiet mid-dar għandha tittieħed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li qed jagħti t-trattament. Infużjonijiet li jsiru mid-dar għandhom isiru minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

Pożoloġija

*Emoglobinurja Notturna Parossimali (PNH) fl-adulti*

Il-kors ta’ dożaġġ ta’ PNH għal pazjenti adulti (li għandhom ≥ 18-il sena) jikkonsisti minn fażi inizjali ta’ 4 ġimgħat segwita minn fażi ta’ manteniment:

* Fażi inizjali: 600 mg ta’ Soliris mogħtija permezz ta’ infużjoni ġol-vini ta’ 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
* Fażi ta’ manteniment: 900 mg ta’ Soliris mogħtija permezz ta’ infużjoni ġol-vini ta’ 25 ‑ 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) għall-ħames ġimgħa, segwiti minn 900 mg ta’ Soliris mogħtija permezz ta’ infużjoni ġol-vini ta’ 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) kull 14 ± jumejn (ara sezzjoni 5.1).

*Sindrome Uremiku Emolitku atipiku (aHUS), Mijastenija Gravis refrattorja ġeneralizzata (gMG) u* *Disturb ta’ Newromajelite Optica Spectrum (NMOSD) fl-adulti*

Il-kors ta’ dożaġġ ta’ aHUS, gMG refrattorja u NMOSD għal pazjenti adulti (≥ 18-il sena) jikkonsisti minn fażi inizjali ta’ 4 ġimgħat segwita minn fażi ta’ manteniment:

* Fażi inizjali: 900 mg ta’ Soliris mogħti permezz ta’ infużjoni ġol-vini ta’ 25 ‑ 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
* Fażi ta’ manteniment: 1,200 mg ta’ Soliris mogħtija permezz ta’ infużjoni ġol-vini ta’ 25 ‑ 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) għall-ħames ġimgħa, segwiti minn 1,200 mg ta’ Soliris mogħtija permezz ta’ infużjoni ġol‑vini ta’ 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) kull 14 ± jumejn (ara sezzjoni 5.1).

*gMG refrattorja*

*Data* disponibbli tissuġġerixxi li r-rispons kliniku normalment jinkiseb wara 12-il ġimgħa ta’ trattament b’Soliris. It-twaqqif tat-terapija għandu jiġu kkunsidrat f’pazjent li ma juri l-ebda evidenza ta’ benefiċċju terapewtiku wara 12-il ġimgħa.

*Pazjenti pedjatriċi f’PNH, aHUS, jew gMG refrattorja:*

Pazjenti pedjatriċi b’PNH, b’aHUS, jew b’gMG refrattorja b’piż tal-ġisem ta’ ≥ 40 kg jiġu ttrattati bir‑rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-adulti.

F’pazjenti pedjatriċi b’PNH, aHUS, u gMG refrattorja u b’piż tal-ġisem taħt 40 kg, il-kors tad-dożaġġ ta’ Soliris jikkonsisti minn:

| **Piż tal-Ġisem tal-Pazjent** | **Fażi Inizjali** | **Fażi ta’ Manteniment** |
| --- | --- | --- |
| 30 sa < 40 kg | 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimagħtejn | 900 mg f’ġimgħa 3; imbagħad 900 mg kull ġimagħtejn |
| 20 sa < 30 kg | 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimagħtejn | 600 mg f’ġimgħa 3; imbagħad 600 mg kull ġimagħtejn |
| 10 sa < 20 kg | 600 mg doża waħda f’ġimgħa 1 | 300 mg f’ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull ġimagħtejn |
| 5 sa < 10 kg | 300 mg doża waħda f’ġimgħa 1 | 300 mg f’ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull 3 ġimgħat |

Soliris ma ġiex studjat f’pazjenti b’PNH jew gMG refrattorju li jiżnu inqas minn 40 kg. Il-pożoloġija ta’ Soliris għall-użu f’pazjenti pedjatriċi b’PNH jew gMG refrattorja li jiżnu inqas minn 40 kg hija identika għar-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż mogħtija għall-pazjenti pedjatriċi b’aHUS. Abbażi tad-*data* farmakokinetika (PK, *pharmacokinetic*)/farmakodinamika (PD, *pharmacodynamic*) disponibbli f’pazjenti b’aHUS u PNH ttrattati b’Soliris, dan il-kors tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem għall-pazjenti pedjatriċi huwa mistenni li jirriżulta fi profil ta’ effikaċja u sigurtà simili għal dak fl-adulti. Għal pazjenti b’gMG refrattorja li jiżnu inqas minn 40 kg, dan il-piż tal-ġisem ibbażat fuq il-kors tad-dożaġġ huwa wkoll mistenni li jirriżulta fi profil ta’ effikaċja u sigurtà simili għal dak fl-adulti.

Dożaġġ supplimentari ta’ Soliris hu meħtieġ fl-isfond ta’ plażmaferesi (PP, *plasmapheresis*), skambju ta’ plażma (PE, *plasma exchange*) jew infużjoni ta’ plażma (PI, *plasma infusion*) ffriżata friska fl-istess ħin kif deskritt hawn taħt:

| **Tip ta’ Intervent bil‑Plażma** | **L-Iktar Doża Riċenti ta’ Soliris** | **Doża Supplimentari ta’ Soliris Ma’ Kull Intervent PP/PE/PI** | **Meta Tingħata Doża Supplimentari ta’ Soliris** |
| --- | --- | --- | --- |
| Plażmaferesi jew skambju ta’ plażma | 300 mg | 300 mg għal kull plażmaferesi jew sessjoni ta’ skambju ta’ plażma | Fi żmien 60 minuta wara kull plażmaferesi jew skambju ta’ plażma |
| ≥ 600 mg | 600 mg għal kull plażmaferesi jew sessjoni ta’ skambju ta’ plażma |
| Infużjoni ta’ plażma ffriżata friska | ≥ 300 mg | 300 mg għal kull infużjoni ta’ plażma ffriżata friska | 60 minuta qabel kull infużjoni ta’ plażma ffriżata friska |

Taqsiriet: PP/PE/PI = plażmaferesi/skambju ta’ plażma/infużjoni ta’ plażma

Hija meħtieġa doża supplimentari ta’ Soliris fl-isfond tat-trattament fl-istess ħin bl-immunoglobulina ġol-vini (IVIg, intravenous immunoglobulin) kif deskritt hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 4.5):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| L-Iktar Doża Riċenti ta’ Soliris | Doża Supplimentari ta’ Soliris | Meta Tingħata Doża Supplimentari ta’ Soliris |
| ≥ 900 mg | 600 mg għal kull ċiklu ta’ IVIg | Kemm jista’ jkun malajr wara ċiklu ta’ IVIg |
| ≤ 600 mg | 300 mg għal kull ċiklu ta’ IVIg |

Taqsira: IVIg = immunoglobulina ġol-vini

Monitoraġġ tat-tr*attament*

Pazjenti b’aHUS għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ mikroanġjopatija trombotika (TMA, thrombotic microangiopathy) (ara sezzjoni 4.4 Monitoraġġ tal-laboratorju ta’ aHUS).

It-trattament b’Soliris hi rakkomandata li tkompli matul il-ħajja tal-pazjent, ħlief jekk it-twaqqif ta’ Soliris ikun klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

*Anzjani*

Soliris jista’ jingħata lil pazjenti ta’ 65 sena u aktar. M’hemmx evidenza li tissuġġerixxi li jeħtieġu xi prekawzjonijiet speċjali meta jiġu ttrattati persuni aktar anzjani - għalkemm l-esperjenza b’Soliris f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti għadha limitata.

*Indeboliment renali*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b’indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.1).

*Indeboliment epatiku*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Soliris ma ġietx studjata f’pazjenti b’indeboliment epatiku.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Soliris fit-tfal b’gMG refrattorju ta’ inqas minn 6 snin ma ġewx determinati s’issa.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Soliris fit-tfal b’NMOSD ta’ inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s’issa.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Tagħtihx bħala push ġol-vina jew injezzjoni bolus. Soliris għandu jingħata biss permezz ta’ infużjoni ġol-vini kif deskritt hawn taħt.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Is-soluzzjoni dilwita ta’ Soliris għandha tingħata permezz ta’ infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta’ 25 ‑ 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) f’adulti u 1-4 sigħat f’pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena permezz ta’ gravity feed, pompa tat-tip siringa, jew pompa tal-infużjoni. M’hemmx bżonn li tipproteġi s-soluzzjoni dilwita ta’ Soliris mid-dawl waqt l-għoti lill-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk iseħħ avveniment avvers waqt l-għoti ta’ Soliris, l-infużjoni tista’ tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf fid-diskrezzjoni tat-tabib. Jekk l-infużjoni tingħata aktar bil-mod, il-ħin totali tal-infużjoni ma jistax jaqbeż sagħtejn fl-adulti u erba’ sigħat f’pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena.

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà li tappoġġja l-infużjonijiet li jsiru mid-dar, u huma rakkomandati prekawzjonijiet addizzjonali fl-ambjent tad-dar bħad-disponibbiltà ta’ trattament ta’ emerġenza ta’ reazzjonijiet għall-infużjoni jew anafilassi. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni huma deskritti f’Sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal eculizumab, proteini tal-ġrieden jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-terapija b’Soliris m’għandhiex tinbeda f’pazjenti (ara sezzjoni 4.4):   
- b’infezzjoni ta’ *Neisseria meningitidis* mhux riżolta

* li ma jkunux imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* ħlief jekk jirċievu trattament profilattika b’antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Soliris mhux mistenni li jaffettwa l-komponent aplastiku tal-anemija f’pazjenti b’PNH.

Infezzjoni Meningokokkali

Minħabba l-mekkaniżmu ta’ kif jaġixxi, Soliris ikabbar is‑suxxettibilità tal‑pazjent għal infezzjoni meningokokkali (*Neisseria meningitidis*). Mard meningokokkali jista’ jkun ikkaġunat minn kwalunkwe serogrupp. Biex jitnaqqas ir-riskju ta’ infezzjoni, il-pazjenti kollha għandhom jiġu mlaqqma mill-anqas ġimagħtejn qabel ma jirċievu Soliris, ħlief jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b’Soliris jiżboq ir-riskji li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdew bit-trattament ta' Soliris inqas minn ġimagħtejn wara li jirċievu tilqima meningokokkali tetravalenti, iridu jirċievu trattament b’antibijotiċi profilattiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Vaċċini kontra s-serogruppi disponibbli kollha, inklużi A, C, Y u W 135 u B, huma rakkomandati għall-prevenzjoni tas-serogruppi meningokokkali komunement patoġeniċi. Il-pazjenti jridu jitlaqqmu u jitlaqqmu mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.

It-tilqima tista’ tattiva b’mod ulterjuri l-komplement. Bħala riżultat, pazjenti b’mard medjat mill-komplement, li jinkludi PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD, jista’ jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolisi (PNH), TMA (aHUS), aggravament ta’ MG (gMG refrattorja) jew rikaduta (NMOSD). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

It-tilqim jista’ ma jkunx suffiċjenti biex jevita infezzjoni meningokokkali. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta’ sustanzi antibatteriċi. Każijiet ta’ infezzjonijiet meningokokkali serji jew fatali kienu rrappurtati f’pazjenti ttrattati b’Soliris. Sepsis hija preżentazzjoni komuni ta’ infezzjonijiet meningokokkali f’pazjenti ttrattati b’Soliris (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali bikrija ta’ infezzjoni meningokokkali, jiġu valutati immedjatament jekk ikun hemm suspett ta’ infezzjoni, u ttrattati b’antibijotiċi adattati jekk ikun meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati b’dawn is‑sinjali u sintomi u l-passi li għandhom jieħdu biex ifittxu trattament medika immedjatament. It-tobba jridu jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b’Soliris mal-pazjenti u jagħtuhom Gwida għall-pazjent u kard tal-pazjent. (ara l-Fuljett ta’ Tagħrif għal deskrizzjoni).

Infezzjonijiet Sistemiċi Oħra

Minħabba l-mekkaniżmu ta’ azzjoni tiegħu, it-terapija b’Soliris għandha tingħata b’kawtela lil pazjenti b’infezzjonijiet sistemiċi attivi. Il-pazjenti jista’ jkollhom żieda fis-suxxettibbilità għal infezzjonijiet, speċjalment b’*Neisseria* u b’batterji inkapsulati. Infezzjonijiet serji bi speċi ta’ *Neisseria* (apparti *Neisseria meningitidis*)*,*inklużi infezzjonijiet gonokokkali mifruxa, ġew irrappurtati. Il-pazjenti għandhom jingħataw informazzjoni mill-Fuljett ta’ Tagħrif biex ikabbru l-għarfien tagħhom dwar infezzjonijiet serji potenzjali u s-sinjali u s‑sintomi tagħhom. It-tobba għandhom jagħtu parir lill-pazjenti dwar il-prevenzjoni tal-gonorrea.

Reazzjonijiet għall-Infużjoni

L-għoti ta’ Soliris jista’ jirriżulta f’reazzjonijiet tal-infużjoni jew f’immunoġeniċità li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva (li jinkludu anafilassi). Fi provi kliniċi, pazjent b’gMG refrattorja wieħed (0.9%) esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wasslet biex Soliris kellu jitwaqqaf. Ebda pazjent pedjatriku b’PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD ma esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wassal biex Soliris kellu jitwaqqaf. L-għoti ta’ Soliris għandu jitwaqqaf f’kull pazjent li jġarrab reazzjonijiet severi għall-infużjoni u għandha tingħata terapija medika xierqa.

Immunoġeniċità

Kienu rilevati reazzjonijiet mhux frekwenti ta’ antikorpi f’pazjenti ttrattati b’Soliris fl-istudji kliniċi kollha. Fi studji PNH kkontrollati bi plaċebo, ġew irrappurtati risponsi ta’ antikorpi baxxi bi frekwenza (3.4%) simili għal dik ta’ plaċebo (4.8%).

F’pazjenti b’aHUS ittrattati b’Soliris, l-antikorpi għal Soliris kienu rilevanti fi 3/100 (3%) permezz ta’ analiżi b’ECL bridging format assay. 1/100 (1%) ta’ pazjenti b’aHUS kellhom valuri pożittivi baxxi għal antikorpi li jinnewtralizzaw.

Fi studju kkontrollat bi plaċebo dwar gMG refrattorja, ħadd (0/62) mill-pazjenti ttrattati b’Soliris ma wera rispons tal-antikorpi kontra l-mediċina matul is-26 Ġimgħa ta’ trattament attiva, filwaqt li studju ta’ estensjoni dwar gMG refrattorja, total ta’ 3/117 (2.6%) globalment irriżultaw pożittivi għal ADAs fi kwalunkwe żjara wara l-linja bażi. Riżultati pożittivi ta’ ADA dehru li kienu temporanji, għax ma ġewx osservati titri pożittivi fi żjarat sussegwenti, u ma kien hemm l-ebda sejba klinika f’dawn il-pazjenti li tissuġġerixxi effett ta’ titri ta’ ADA pożittivi.

Fi studju dwar NMOSD ikkontrollat bil-plaċebo, 2/95 (2.1%) tal-pazjenti ttrattati b’Soliris urew rispons tal-antikorpi kontra l-mediċina wara l-linja bażi. Iż-żewġ pazjenti kellhom riżultati negattivi għal antikorpi li jinnewtralizzaw. Kampjuni pożittivi tal-ADA (Adenosine deaminase) kellhom titer baxx u kienu tranżitorji. Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni bejn l-iżvilupp ta’ antikorpi u r-reazzjoni klinika jew episodji avversi.

Immunizzazzjoni

Qabel ma tinbeda terapija b’Soliris, huwa rakkomandat li l-pazjenti b’PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD jibdew it-tilqim skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim. Barra minn hekk, il-pazjenti kollha għandhom jiġu mlaqqma kontra infezzjonijiet meningokokkali mill-anqas ġimagħtejn qabel ma jirċievu Soliris, ħlief jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b’Soliris jiżboq ir-riskji li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdew it-trattament b’Soliris inqas minn ġimagħtejn wara li jkunu rċivew tilqima meningokokkali tetravalenti, iridu jirċievu trattament b’antibijotiċi profilattiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Huwa rakkomandat li jingħataw vaċċini kontra s-serogruppi disponibbli kollha, inklużi A, C, Y u W 135 u B għall-prevenzjoni ta’ serogruppi meningokokkali komunement patoġeniċi. Il-pazjenti jridu jitlaqqmu u jitlaqqmu mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim (ara Infezzjoni Meningokokkali).

Pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena jridu jiġu mlaqqma kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnewmokokkali, u jridu jimxu b’mod strett mar-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it‑tilqim għal kull grupp ta’ età.

It-tilqima tista’ tattiva b’mod ulterjuri l-komplement. Bħala riżultat, il-pazjenti b’mard medjat mill-komplement, li jinkludi PNH, Ahus, gMG refrattorja u NMOSD jista’ jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolisi (PNH), TMA (aHUS), aggravament ta’ MG (gMG refrattorja) jew rikaduta (NMOSD). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

Terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demm

It-trattament b’Soliris m’għandhiex tbiddel il-ġestjoni kontra l‑koagulazzjoni tad-demm.

Terapiji b’immunosoppressanti u anticholinesterase

*gMG refrattorja*

Meta t-terapiji b’immunosoppressanti u anticholinesterase jitnaqqsu jew jitwaqqfu, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta’ aggravament tal-mard.

*Disturb ta’ Newromajelite Optica Spectrum*

Meta t-terapija b’immunosoppressanti titnaqqas jew titwaqqaf, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ rikaduta potenzjali ta’ NMOSD.

Monitoraġġ fil-Laboratorju ta’ PNH

Pazjenti PNH għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ emolisi intravaskulari, fosthom il-livelli ta’ lactate dehydrogenase (LHD) fis-serum. Pazjenti PNH li jkunu qegħdin jirċievu terapija b’Soliris għandhom jiġu mmonitorjati wkoll għal emolisi intravaskulari billi jiġu mkejla l-livelli ta’ LDH, u jista’ jkollhom bżonn aġġustament tad-doża fi ħdan l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta’ 14±2 ġranet matul il-fażi ta’ manteniment (sa kull 12-il ġurnata).

Monitoraġġ tal-Laboratorju ta’ aHUS

mikroanġjopatija permezz tal-għadd tal-plejtlits, LDH fis-serum u krejatinina fis-serum, u jista’ jkollhom bżonn ta’ aġġustament fid-doża fi żmien l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta’ 14±jumejn matul il-fażi ta’ manteniment (għal sa kull 12-il jum).

Twaqqif tat-Trattament għal PNH

Jekk pazjenti b’PNH iwaqqfu t-trattament b’Soliris, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ emolisi intravaskulari serja. Emolisi serja hija identifikata minn livelli ta’ LDH fis-serum ogħla mil-livell ta’ qabel it-trattament, flimkien ma’ xi waħda minn dawn li ġejjin: tnaqqis assolut ta’ aktar minn 25% fid-daqs tal-klonu PNH (fin-nuqqas ta’ dilwizzjoni minħabba trasfużjoni) f’ġimgħa waħda jew anqas; livell tal-emoglobina ta’ < 5 g/dL jew tnaqqis ta’ > 4 g/dL f’ġimgħa waħda jew anqas; anġina; tibdil fl-istat mentali; żieda ta’ 50% fil-livell ta’ krejatinina fis-serum; jew trombożi. Kwalunkwe pazjent li jwaqqaf Soliris għandu jiġi mmonitorjat għal mill-anqas 8 ġimgħat biex jiġu rilevati emolisi serja u reazzjonijiet oħra.

Jekk ikun hemm emolisi serja wara li Soliris jitwaqqaf, wieħed għandu jikkunsidra l‑proċeduri/trattamenti li ġejjin: trasfużjoni tad-demm (ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati), jew trasfużjoni ta’ skambju jekk l-PNH RBC ikun > 50% tat-total taċ-ċelluli ħomor tad-demm biċ-ċitometrija tal-fluss; antikoagulazzjoni; kortikosterojdi; jew l-użu mill-ġdid ta’ Soliris. Fi studji kliniċi dwar il-PNH, 16-il pazjent waqqfu l-kors ta’ trattament b’Soliris. Ma kinetx osservata emolisi serja.

Twaqqif tat-Trattament għal aHUS

Kumplikazzjonijiet ta’ mikroanġjopatija trombotika (TMA) ġew osservati kmieni sa minn 4 ġimgħat u sa 127 ġimgħa wara t-twaqqif tat-trattament b’Soliris f’xi pazjenti. It-twaqqif tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat biss jekk ikun iġġustifikat medikament.

Fi studji kliniċi dwar aHUS, 61 pazjent (21 pazjent pedjatriku) waqqfu t-trattament b’Soliris b’perjodu ta’ follow-up medjan ta’ 24 ġimgħa. Ħmistax-il kumplikazzjoni ta’ mikroanġjopatija trombotika (TMA) severa fi 12-il pazjent ġew osservati wara t-twaqqif tat-trattament, u 2 kumplikazzjonijiet ta’ TMA severa seħħew f’2 pazjenti addizzjonali li rċivew kors imnaqqas ta’ dożaġġ ta’ Soliris barra mill-kors ta’ dożaġġ approvat (Ara Sezzjoni 4.2). Kumplikazzjonijiet ta’ TMA severa seħħew fil-pazjenti irrispettivament minn jekk dawn kellhomx mutazzjoni ġenetika identifikata, polimorfiżmu ta’ riskju għoli jew awtoantikorpi. Kumplikazzjonijiet mediċi serji addizzjonali seħħew f’dawn il-pazjenti, li jinkludu aggravament sever tal-funzjoni tal-kliewi, rikoveru l-isptar relatat mal-marda, u l-progressjoni għal mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkun jeħtieġ id-dijalisi. Minkejja l-bidu mill-ġdid ta’ Soliris wara t-twaqqif, il-progressjoni għal mard tal-kliewi fl-aħħar stadju seħħet f’pazjent wieħed.

Jekk pazjenti b’aHUS iwaqqfu t-trattament b’Soliris, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ kumplikazzjonijiet severi ta’ mikroanġjopatija trombotika. Il-monitoraġġ jista’ ma jkunx biżżejjed biex ibassar jew jipprevjeni kumplikazzjonijiet ta’ mikroanġjopatija trombotika severa f’pazjenti b’aHUS wara t-twaqqif ta’ Soliris.

Kumplikazzjonijiet severi ta’ mikroanġjopatija trombotika wara t-twaqqif tat-trattament jistgħu jiġu identifikati minn (i) kwalunkwe żewġ kejlijiet, jew kejl ripetut ta’ kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin: tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits ta’ 25% jew iktar meta mqabbel jew mal-linja bażi jew mal-għadd massimu tal-għadd tal-plejtlits matul it-trattament b’eculizumab; żieda tal-krejatinina fis-serum ta’ 25% jew iktar meta mqabbel mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b’eculizumab; jew, żieda f’LDH fis-serum ta’ 25% jew iktar meta mqabbel mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b’eculizumab; jew (ii) kwalunkwe wieħed minn dawb li ġejjin: bidla fl-istat mentali jew puplesiji; anġina jew qtugħ ta’ nifs; jew trombożi.

Jekk iseħħu kumplikazzjonijiet severi ta’ mikroanġjopatija trombotika wara t-twaqqif ta’ Soliris, wieħed għandu jikkunsidra l‑bidu mill-ġdid tat-trattament b’Soliris, trattament ta’ appoġġ b’terapija b’PE/PI, jew miżuri ta’ appoġġ adattati li jkunu speċifiċi għall-organu kkonċernat li jinkludu appoġġ renali bid-dijalisi, appoġġ respiratorju b’ventilazzjoni mekkanika jew kontra l-koagulazzjoni.

Twaqqif tat-trattament għal gMG refrattorja:

L-użu ta’ Soliris fit-trattament ta’ gMG refrattorja ġie studjat biss fl-isfond ta’ għoti kroniku.

Pazjenti li ma jkomplux it-trattament b’Soliris għandhom jiġu mmonitorjati b’attenzjoni għal sinjali u sintomi ta’ aggravament tal-marda.

Twaqqif tat-trattament għal NMOSD:

L-użu ta’ Soliris fit-trattament għal NMOSD ġie studjat biss fil-kuntest ta’ għoti kroniku u l-effett tat-twaqqif ta’ Soliris ma ġiex ikkaratterizzat. Pazjenti li ma jkomplux it-trattament b’Soliris għandhom jiġu mmonitorjati b’attenzjoni għal sinjali u sintomi ta’ rikaduta potenzjali ta’ NMOSD.

Materjal edukattiv

It-tobba kollha li għandhom l-intenzjoni li jagħtu Soliris b’riċetta għandhom jiżguraw li jkunu familjari mal-gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa biex jagħtu riċetta. It-tobba jridu jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b’Soliris mal-pazjenti u jagħtuhom il-Gwida għall-pazjent u Kard tal-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk jiżviluppaw deni, uġigħ ta’ ras akkompanjati minn deni u/jew għonq iebes jew sensittività għad-dawl, għandhom ifittxu immedjatament trattament medika għax dawn huma sinjali li jistgħu jkunu indikattivi ta’ infezzjoni meningokokkali.

Eċċipjenti b’effett magħruf

*Sodium*

Ladarba jiġi dilwit b’soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, dan il-prodott mediċinali fih 0.88 g sodium f’kull 240 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 44.0 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta’ 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult.

Ladarba jiġi dilwit b’soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 4.5 mg/mL (0.45 %) sodium chloride, dan il-prodott mediċinali fih 0.67 g sodium f’kull 240 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 33.5 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta’ 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult.

*Polysorbate 80*

Dan il-prodott mediċinali fih 6.6 mg ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett (kunjett ta’ 30 mL) li hija ekwivalenti għal 0.66 mg/kg jew anqas fid-doża massima għal pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi b’piż tal-ġisem ta’ aktar minn 10 kg u huwa ekwivalenti għal 1.32 mg/kg jew anqas fid-doża massima għal pazjenti pedjatriċi b’piż tal-ġisem minn 5 sa < 10 kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni. Abbażi tal-effett ta’ inibizzjoni potenzjali ta’ eculizumab fuq iċ-ċitotossiċità ta’ rituximab dipendenti fuq il-komplement, eculizumab jista’ jnaqqas l-effetti farmakodinamiċi mistennija ta’ rituximab.

Skambju ta’ plażma (PE, *plasma exchange*), plażmaferesi (PP, *plasmapheresis*), infużjoni ta’ plażma (PI, *plasma infusion*) iffriżata friska u immunoglobulina ġol-vini (IVIg) intwerew li jnaqqsu l-livelli ta’ eculizumab fis-serum. Hija meħtieġa doża supplimentari ta’ eculizumab f’dawn l-isfondi. Ara sezzjoni 4.2 għal gwida f’każ ta’ trattament fl-istess ħin b’PE, PP, PI, jew IVIg.

L-użu konkomitanti ta’ eculizumab ma’ immunoglobulina ġol-vini (IVIg) jista’ jnaqqas l-effettività ta’ eculizumab. Issorvelja mill-qrib għal effettività mnaqqsa ta’ eculizumab.

L-użu fl-istess ħin ta’ eculizumab ma’ imblokkaturi tar-riċettur Fc tat-trabi tat-twelid (FcRn, *neonatal Fc receptor*) jista’ jbaxxi l-esponimenti sistemiċi u jnaqqas l-effettività ta’ eculizumab. Issorvelja mill-qrib għal tnaqqis fl-effettività ta’ eculizumab.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

F’nisa li jistgħu joħorġu tqal, għandu jiġu kkunsidrat l-użu ta’ kontraċettiv effettiv għal prevenzjoni tat-tqala u sa tal-anqas 5 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b’eculizumab.

Tqala

Ma hemmx studji kkontrollati tajjeb f’nisa tqal ittrattati b’eculizumab. *Data* dwar numru limitat ta’ tqaliet esposti għal eculizumab (inqas minn 300 riżultat ta’ tqala) tindika li ma hemm l-ebda żieda fir-riskju ta’ malformazzjoni fetali jew tossiċità fetali jew fit-trabi tat-twelid. Madankollu, minħabba n-nuqqas ta’ studji kkontrollati tajjeb, jeżistu inċertezzi. Għaldaqstant, analiżi dwar ir-riskji u l-benefiċċji individwali hija rakkomandata qabel ma tinbeda t-trattament u matul it-trattament b’eculizumab f’nisa tqal. Jekk tkun meħtieġa t-trattament matul it-tqala, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-omm u tal-fetu skont il-linji gwida lokali.

Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b’eculizumab (ara sezzjoni 5.3).

L-IgG umani huma magħrufa li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta umana, u b’hekk eculizumab jista’ potenzjalment jikkawża inibizzjoni tal-komplement terminali fiċ-ċirkolazzjoni tal-fetu. Għalhekk, Soliris għandu jingħata lil nisa tqal jekk tassew ikun meħtieġ b’mod ċar biss.

Treddigħ

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddgћu ma hu mistenni peress li *data* limitata eżistenti tissuġġerixxi li eculizumab ma jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, minħabba l-limitazzjonijiet tad-*data* eżistenti, il-benefiċċji tat-treddigħ fuq l-iżvilupp u s-saħħa għandhom jiġu kkunsidrati flimkien mal-ħtieġa klinika tal-omm għal eculizumab u kwalunkwe effetti avversi potenzjali fuq it-tarbija mredda’ kkawżati minn eculizumab jew mill-kundizzjoni sottostanti tal-omm.

Fertilità

Ma sar ebda studju speċifiku dwar eculizumab dwar il-fertilità.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Soliris m’għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

* 1. **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Tagħrif ta’ sostenn dwar is-sikurezza ġie miksub minn 33 studju kliniku li kienu jinkludu 1,555 pazjent esposti għal eculizumab f’popolazzjonijiet ta’ mard medjat mill-komplement li jinkludu PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD. L‑iktar reazzjoni avversa komuni kienet uġigħ ta’ ras (seħħet l-aktar fil-fażi inizjali tad-dożaġġ), u l-iktar reazzjoni avversa serja kienet infezzjoni meningokokkali.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi osservati minn rappurtaġġ spontanju u fi provi kliniċi kompluti ta’ eculizumab, li jinkludu studji ta’ PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD. Reazzjonijiet avversi rrappurtati bi frekwenza komuni ħafna (≥ 1/10) komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000) jew mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli) b’eculizumab huma elenkati skont il-klassi tal‑organi tas-sistema u t-terminu ppreferut. F’kull grupp ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f’ordni ta’ severità dejjem tonqos.

**Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi rrappurtati fi provi kliniċi ta’ eculizumab, li jinkludu pazjenti b’PNH, aHUS , gMG refrattorja u NMOSD kif ukoll mill-esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq**

| **Sistema tal‑Klassifika tal‑Organi MedDRA** | **Komuni ħafna**  **(≥ 1/10)** | **Komuni**  **(≥ 1/100 sa < 1/10)** | **Mhux komuni**  **(≥ 1/1 000 sa < 1/100)** | **Rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000)** | **Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** |  | Pnewmonja, Infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju, Bronkite, Nażofarinġite, Infezzjoni fl-apparat urinarju, Herpes Orali | Infezzjoni meningokokkalib,Sepsis, Xokk settiku, Peritonite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ isfel, Infezzjoni fungali, Infezzjoni virali, Axxessa, Ċellulite, Influwenza, Infezzjoni gastrointestinali, Ċistite, Infezzjoni, Sinusite, Infezzjoni ġenġivali | Infezzjoni b’ Aspergillusċ, Artrite batterikaċ, Infezzjoni gonokokkali fil-passaġġ ġenitourinarju, Infezzjoni ta’ *Haemophilus*, Impetigo |  |
| **Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)** |  |  |  | Melanoma malinna, Sindrome majelodisplastiku |  |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** |  | Lewkopenija,  Anemija | Tromboċitopenija, Limfopenija | Emolisi\*, Fattur ta’ tagħqid ta’ demm abnormali, Agglutinazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demm, Koagulopatija |  |
| **Disturbi fis-sistema immunitarja** |  |  | Reazzjoni anafilattika Sensittività eċċessiva |  |  |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** |  |  |  | Marda ta’ Grave |  |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** |  |  | Nuqqas t’aptit |  |  |
| **Disturbi psikjatriċi** |  | Insomnija | Dipressjoni, Ansjetà, Tibdil fil-burdata, Disturb fl-irqad | Ħolm abnormali |  |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | Uġigħ ta’ ras | Sturdament | Parestesija, Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Sinkope |  |  |
| **Disturbi fl-għajnejn** |  |  | Vista mċajpra, | Irritazzjoni fil-konġuntiva |  |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** |  |  | Tinnite, Vertiġini |  |  |
| **Disturbi fil-qalb** |  |  | Palpitazzjoni |  |  |
| **Disturbi vaskulari** |  | Pressjoni għolja | Pressjoni għolja aċċellerata, Pressjoni baxxa, Fwawar, Disturbi fil-vini | Ematoma |  |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** |  | Sogħla,  Uġigħ orofarinġeali, | Dispnea, Epistassi, Irritazzjoni tal-griżmejn, Konġestjoni nażali, Uġigħ faringolarinġeali,  Rinorrea |  |  |
| **Disturbi gastro-intestinali** |  | Dijarea, Rimettar, Dardir  Uġigħ addominali, | Stitikezza, Dispepsja, Distensjoni addominali, | Marda ta’ rifluss gastroesofaġeali, Uġigħ ġenġivali |  |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** |  |  | Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-gamma- glutamyltransferase | Suffejra | Korriment fil-fwiedd |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il‑ġilda** |  | Raxx, Ħakk, Alopeċja | Urtikarja, Eritema, Tikek żgħar vjola fuq il-ġilda, Iperidrosi, Ġilda xotta, Dermatite | Depigmentazzjoni tal-ġilda |  |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** |  | Artralġja, Mijalġja, Uġigħ fl-estremitajiet | Spażmi muskolari, Uġigħ fl-għadam, Uġigħ fid-dahar, Uġigħ fl-għonq | Trismus, Nefħa fil-ġogi |  |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** |  |  | Indeboliment tal-kliewi, Disurja, Ematurja |  |  |
| **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider** |  |  | Erezzjoni spontanja tal-pene | Disturb menstruwali |  |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** |  | Deni, Għeja kbira, Mard qisu influwenza | Edema, Skonfort fis-sider, Astenja, Uġigħ fis-sider, Uġigħ fis-sit tal-infużjoni, Tertir ta’ bard | Ħruġ ta’ fluwidu mis-sit tal-infużjoni, Parestesija fis-sit tal-infużjoni, Tħoss is-sħana |  |
| **Investigazzjonijiet** |  |  | Tnaqqis fl-ematokrit, Tnaqqis fl-emoglobina | Riżultat pożittiv tat-test ta’ Coombsċ |  |
| **Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** |  | Reazzjoni marbuta mal-infużjoni |  |  |  |

Studji Inklużi: Ażżma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomijosite (C99-006), gMG refrattorja (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Disturb ta’ Newromajelite Optica Spectrum (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), glomerulopatija tal-membrana idjopatika (IMG - idiopathic membranous glomerulopathy), (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), Psorjasi (C99-007), artrite rewmatojde (RA - rheumatoid arthritis) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), Escherichia coli li tipproduċi t-tossina Shiga -sindrome uremiku emolitiku (STEC-HUS - Shiga toxin-producing Escherichia coli-hemolytic uremic syndrome)(C11-001), Lupus erythematosus sistemiku (SLE - Systemic lupus erythematosus) (C97-002). MedDRA verżjoni 26.1.

\*Ara l-paragrafu Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula.  
a Axxess jinkludi l-grupp ta’ termini ppreferuti li ġejjin: Axxess fir-riġlejn/dirgħajn, Axxess fil-kolon, Axxess renali, Axxess taħt il-ġilda, Axxess fis-snien, Axxess tal-fwied, Axxess perirettali, axxess fir-rektum.  
b Infezzjoni meningokokkali tinkludi l-grupp ta’ termini ppreferuti li ġejjin: Infezzjoni meningokokkali, Sepsi meningokokkali, Meninġite meningokokkali.

ċ ADRs (Adverse drug reactions - Reazzjonijiet avversi għall-mediċina) identifikati fir-rapporti ta’ wara t-tqegħid fis-suq

d Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* ta’ wara t-tqegħid fis-suq disponibbli.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi kollha, l-aktar reazzjoni avversa serja kienet sepsis meningokokkali li hija preżentazzjoni komuni ta’ infezzjonijiet meningokokkali f’pazjenti ttrattati b’Soliris (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet oħra ta’ speci ta’ *Neisseria* ġew irrappurtati inklużi sepsis b’*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava, Neisseria spp* mhux speċifikati.

Antikorpi għal Soliris kienu rilevanti fi 2% ta’ pazjenti b’PNH permezz ta’ assaġġ b’ELISA, fi 3% ta’ pazjenti b’aHUS u 2% tal-pazjenti b’NMOSD permezz ta’ ECL bridging format assay. Fi studji kkontrollati bi plaċebo dwar gMG refrattorja, ma ġew osservati l-ebda antikorpi kontra l-mediċina. Bħalma jiġri b’kull proteina oħra hemm potenzjal ta’ immunoġeniċità.

Każijiet ta’ emolisi kienu rrappurtati fl-isfond ta’ doża ta’ Soliris li tinqabeż jew li ddum ma tittieħed fi prove kliniċi dwar PNH (ara wkoll Sezzjoni 4.4).

Każijiet ta’ kumplikazzjoni ta’ mikoanġjografija trombotika ġew irrappurtati fl-isfond ta’ doża ta’ Soliris li tinqabeż jew li ddum ma tittieħed fil‑provi kliniċi dwar aHUS (ara wkoll Sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

F’pazjenti tfal u adolexxenti b’PNH (li kellhom minn 11 sa inqas minn 18-il sena) li kienu inklużi fi Studju pedjatriku dwar PNH M07-005, il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f’pazjenti adulti b’PNH. L-iktar reazzjoni avversa komuni rrappurtata f’pazjenti pedjatriċi kienet uġigħ ta’ ras.

F’pazjenti pedjatriċi b’aHUS (li kellhom minn xahrejn sa inqas minn 18-il sena) inklużi fl-istudji aHUS C08-002, C08-003, C09-001r u C10-003, il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f’pazjenti adulti b’aHUS. Il-profili ta’sigurtà fis-sottosetts pedjatriċi differenti ta’ età dehru simili.

F’pazjenti pedjatriċi b’gMG refrattorja (li kellhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena) inklużi fl-Istudju ECU‑MG‑303, il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f’pazjenti adulti b’gMG refrattorja.

Popolazzjoni anzjana

Ma ġew irrappurtati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (< 65 sena) refrattarji għal gMG (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b’mard ieħor

*Tagħrif dwar is-Sigurtà tal-Mediċina minn Studji Kliniċi Oħra*

Tagħrif ta’ sostenn dwar is-sigurtà tal-mediċina ġie miksub fi 12-il studju kliniku lesti li kienu jinkludu 934 pazjent esposti għal eculizumab f’popolazzjonijiet ta’ mard ieħor għajr PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD. Kien hemm pazjent mhux imlaqqam iddijanjostikat bi glomerulonefropatija idjopatika tar-rita li esperjenza meninġite meningokokkali. Reazzjonijiet avversi għall-mediċina rapportati f’pazjenti b’mard li mhux PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD kienu simili għal dawk rapportati b’PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD (ara Tabella 1 fuq). L-ebda reazzjonijiet avversi speċifiċi ma tfaċċaw f’dawn l-istudji kliniċi.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’Appendiċi V.

**4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda każ ta’ doża eċċessiva ma ġie rrapurtat f’xi wieħed mill-istudji kliniċi.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Inibituri tal-Komplement, Kodiċi ATC: L04AJ01.

Soliris hu antikorp monoklonali rikombinanti IgG2/4κ umanizzat li jeħel mal-proteina tal-komplement C5 umana u jimpedixxi l-attivazzjoni tal-komplement terminali. L-antikorp ta’ Soliris fih reġjuni kostanti umani u reġjuni ta’ stabbiliment tal-komplimentarità mill-ġrieden imlaqqma fuq ir-reġjuni varjabbli ta’ katini ħfief u tqal tal-qafas uman. Soliris huwa kompost minn żewġ katini tqal tal-aċidu amminiku 448 u żewġ katini ħfief tal-aċidu amminiku 214 u għandu piż molekulari ta’ madwar 148 kDa.

Soliris huwa magħmul f’sistema ta’ espressjoni ta’ myeloma tal-ġrieden (razza ta’ ċelluli NSO) u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u ta’ skambju tal-ijoni. Il-proċess ta’ produzzjoni tas‑sustanza attiva fil-mediċina jinkludi wkoll inattivazzjoni virali speċifika u passi ta’ tneħħija.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Eculizumab, l-ingredjent attiv f’Soliris, huwa inibitur tal-komplement terminali li jaqbad b’mod speċifiku mal-proteina komplementari C5 b’affinità kbira, u b’hekk jimpedixxi l-qasma tagħha f’C5a u C5b u jevita l-ġenerazzjoni tal-kumpless tal-komplement terminali C5b-9. Eculizumab jippreserva l‑komponenti bikrija tal-attivazzjoni komplementari li huma essenzjali għall-opsonizzazzjoni tal-mikro-organiżmi u t-tneħħija tal-kumplessi immunitarji.

F’pazjenti b’PNH, attivazzjoni komplementari terminali mhux ikkontrollata u l-emolisi intravaskulari medjata mill-komplement li tirriżulta, jiġu mblukkati bil-kura b’Soliris.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b’PNH, il-konċentrazzjonijiet ta’ eculizumab fis-serum ta’ madwar 35 mikrogramma/mL huma suffiċjenti għal inibizzjoni tista’ tgħid totali ta’ emolisi intravaskulari medjata bil-komplement terminali f’pazjenti PNH.

F’PNH, l-għoti kroniku ta’ Soliris irriżulta fi tnaqqis veloċi u sostnut fl-attività emolitika medjata mis-sistema komplementari.

F’pazjenti b’aHUS, attivazzjoni komplementari terminali mhux ikkontrollata u mikroanġjopatija trombotika medjata mill‑komplement li tirriżulta, jiġu mblukkati bit-trattament b’Soliris.

Il-pazjenti kollha ttrattati b’Soliris meta mogħti kif rakkomandat, urew tnaqqis mgħaġel u sostnut fl-attività komplementari terminali. Fil-pazjenti kollha b’aHUS, il-konċentrazzjonijiet ta’ eculizumab fis-serum ta’ madwar 50 - 100 mikrogramma/mL huma biżżejjed għal inibizzjoni essenzjalment sħiħa ta’ attività komplementari terminali.

F’aHUS, l-għoti kroniku ta’ Soliris irriżulta fi tnaqqis mgħaġel u tnaqqis sostnut fil-komplement medjat minn mikroanġjopatija trombotika.

F’pazjenti b’gMG refrattorja, attivazzjoni tal-kumpliment terminali mhux ikkontrollata tikkawża lisi dipendenti fuq kumpless ta’ attakk fuq il-membrani (MAC, *membrane attack complex*) u infjammazzjoni dipendenti fuq C5a fin-*Neuromuscular Junction* (NMJ), li jwasslu għal insuffiċjenza ta’ trasmissjoni newromuskolari. L-għoti kroniku ta’ Soliris jirriżulta f’inibizzjoni immedjata, kompleta, u sostnuta tal-attività komplementari terminali (konċentrazzjonijiet ta’ eculizumab fis-serum ≥ 116-il mikrogramma/mL).

F’pazjenti b’NMOSD, attivazzjoni komplementari terminali mhux ikkontrollata kkawżata minn awto-antikorpi kontra AQP4 twassal għall-formazzjoni ta’ MAC (membrane attack complex - kumpless ta’ attakk fuq il-membrani) u infjammazzjoni dipendenti fuq C5a li jirriżultaw f’nekrożi tal-astroċiti u żieda fil-permeabilità tal-barriera ematoenċefalika, kif ukoll fil-mewt tal-oligodendroċiti u n-newroni. L-għoti kroniku ta’ Soliris jirriżulta f’inibizzjoni immedjata, kompleta, u sostnuta tal-attività komplementari terminali (konċentrazzjonijiet ta’ eculizumab fis-serum ≥ 116-il mikrogramma/mL).

Effikaċja klinika u sigurtà

*Emoglobinurja Notturna Parossimali*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Soliris f’pazjenti b’PNH b’emodijalisi kienu evalwati fi studju *double-blind,* ikkontrollat bil-plaċebo, magħmul b’għażla każwali, fuq 26 ġimgħa (C04-001). Pazjenti PNH kienu ttrattati wkoll b’Soliris fi studju *single arm* ta’ 52 ġimgħa (C04-002), u fi studju ta’ estensjoni fuq perjodu fit-tul (E05-001). Il-pazjenti ngħataw tilqima meningokokkali qabel ma bdew jirċievu Soliris. Fl-istudji kollha, id-doża ta’ eculizumab kienet 600 mg kull 7 ± 2 ġranet għal 4 ġimgħat, segwiti minn 900 mg 7 ± 2 ġranet wara, imbagħad 900 mg kull 14± 2 ġranet għat-tul tal-istudju. Soliris ingħata bħala infużjoni fil‑vini fuq 25-45 minuta (35 minuta ± 10 minuti). Inbeda wkoll Reġistru osservazzjonali mingħajr intervent, f’pazjenti b’PNH (M07-001) biex jikkaratterizza l-istorja naturali ta’ PNH f’pazjenti mhux ittrattati u r-riżultati kliniċi matul it-trattament b’Soliris.

Fl-istudju C04-001 (TRIUMPH), pazjenti PNH b’mill-anqas 4 trasfużjonijiet fl-aħħar 12-il xahar, konferma ċitometrika tal-fluss ta’ mill-anqas 10% ċelluli PNH u b’għadd ta’ plejtlits ta’ mill-anqas 100,000/mikrolitru ġew magħżula b’mod każwali għal Soliris (n = 43) jew għal plaċebo (n = 44). Qabel l-għażla każwali, il-pazjenti kollha kienu sottoposti għal perjodu ta’ osservazzjoni inizjali biex tiġi kkonfermata l-ħtieġa għat-trasfużjoni ta’ ċelloli ħomor tad-demm u biex tiġi identifikata l‑konċentrazzjoni ta’ emoglobina (il-punt stabbilit) li kellha tiddefinixxi l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u r-riżultati tat-trasfużjoni għal kull pazjent. Il-punt stabbilit tal-emoglobina kien inqas minn jew ugwali għal 9 g/dL f’pazjenti bis-sintomi u anqas minn jew ugwali għal 7 g/dL f’pazjenti mingħajr sintomi. L-*endpoints* primarji tal-effikaċja kienu l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina (pazjenti li żammew konċentrazzjoni ta’ emoglobina ’l fuq mill-punt stabbilit tal-emoglobina u evitaw kwalunkwe trasfużjoni ta’ ċelluli ħomor tad-demm għall-perjodu sħiħ ta’ 26 ġimgħa) u l-ħtieġa għat‑trasfużjoni tad-demm. L-għeja u l-kwalità tal-ħajja b’rabta mas-saħħa kienu *endpoints* sekondarji rilevanti. L-emolisi kienet immonitorjata prinċipalment bil-kejl tal-livelli ta’ LDH fis-serum, u l  
proporzjon ta’ ċelluli ħomor tad-demm f’PNH kien immonitorjat biċ-ċitometrija tal-fluss. Il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm u kortikosterojdi sistemiċi fil-linja bażi ta’ riferiment komplew jieħdu dawn il-mediċini. Il-karatteristiċi prinċipali tal-linja bażi kienu bbilanċjati (ara Tabella 2).

Fl-istudju mhux ikkontrollat C04-002 (SHEPHERD), pazjenti PNH b’mill-anqas trasfużjoni waħda fl‑aħħar 24 xahar u mill-anqas 30,000 plejtlet/mikrolitru rċevew Soliris fuq perjodu ta’ 52 ġimgħa. Il‑medikazzjonijiet konkomitanti kienu jinkludu sustanzi anti-trombotiċi fi 63% tal-pazjenti u kortikosterojdi sistemiċi f’40% tal-pazjenti. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta’ riferiment jidhru f’Tabella 2.

**Tabella 2: Demografiċi u Karatteristiċi tal-Pazjenti f’C04-001 u C04-002**

|  | **C04-001** | | **C04-002** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Plaċebo** N = 44 | **Soliris** N = 43 | **Soliris** N = 97 |
| Età medja (SD) | 38.4 (13.4) | 42.1 (15.5) | 41.1 (14.4) |
| Sess - Nisa (%) | 29 (65.9) | 23 (53.5) | 49 (50.5) |
| Storja ta’ Anemija Aplastika jew MDS (%) | 12 (27.3) | 8 (18.7) | 29 (29.9) |
| Antikoagulanti mogħtija mal-Prodott (%) | 20 (45.5) | 24 (55.8) | 59 (61) |
| Sterojdi/Trattamenti immunosuppressanti mogħtija mal-Prodott (%) | 16 (36.4) | 14 (32.6) | 46 (47.4) |
| Trattament imwaqqaf | 10 | 2 | 1 |
| PRBC fit-12-il xahar preċedenti (medjan (Q1,Q3)) | 17.0 (13.5, 25.0) | 18.0 (12.0, 24.0) | 8.0 (4.0, 24.0) |
| Livell medju ta’ Hgb (g/dL) fil-punt stabbilit(SD) | 7.7 (0.75) | 7.8 (0.79) | N/A |
| Livelli ta’ LDH ta’ qabel it-trattament (medjan, U/L) | 2 234.5 | 2 032.0 | 2 051.0 |
| Emoglobina libera fil-linja bażi (medjan,mg/dL) | 46.2 | 40.5 | 34.9 |

Fi TRIUMPH, il-pazjenti fl-istudju ttrattati b’Soliris kellhom emolisi mnaqqsa b’mod sinifikanti (p< 0.001) li rriżultat f’titjib fl-anemija kif indikat minn żieda fl-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u ħtieġa anqas għal trasfużjonijiet ta’ ċelluli ħomor tad-demm meta mqabbel mal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo (ara Tabella 3). Dawn l-effetti dehru fost pazjenti f’kull wieħed mit-tliet strati ta’ trasfużjoni ta’ ċelluli ħomor tad-demm ta’ qabel l-istudju (4 - 14-l unità; 15 – 25 unità; > 25 unità). Wara 3 ġimgħat ta’ trattament b’Soliris, il-pazjenti rrapportaw anqas għeja u kwalità tal-ħajja aħjar relatata mas-saħħa. Minħabba d-daqs u ż-żmien li dam il-kampjun tal-istudju, l-effetti ta’ Soliris fuq l-episodji trombotiċi ma setgħux jiġu determinati. Fl-istudju SHEPHERD, 96 mis-97 pazjent irreġistrat ikkompletaw l-istudju (pazjent wieħed miet wara episodju trombotiku). Tnaqqis fl-emolisi intravaskulari kif imkejjel mil-livelli ta’ LDH fis-serum kien sostnut għall-perjodu tat-trattament u rriżulta f’evitar akbar ta’ trasfużjonijiet, ħtieġa anqas għal trasfużjoni ta’ ċelluli ħomor tad-demm u anqas għeja. Ara Tabella 3.

**Tabella 3: Riżultati tal-Effikaċja f’C04-001 u C04-002**

|  | **C04-001** | | | **C04-002\*** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Plaċebo** N = 44 | **Soliris** N = 43 | **Valur – P** | **Soliris** N = 97 | **Valur – P** | |
| Perċentwali ta’ pazjenti b’livelli ta’ Emoglobina stabbilizzati fit‑tmiem tal-istudju | 0 | 49 | < 0.001 | mhux disponibbli | | |
| PRBC trasfużi matul it-trattament (medjan) | 10 | 0 | < 0.001 | 0 | | < 0.001 |
| Evitar tat-Trasfużjonijiet matul it-trattament (%) | 0 | 51 | < 0.001 | 51 | | < 0.001 |
| Livelli ta’ LDH fit-tmiem tal-istudju (medjan, U/L) | 2 167 | 239 | < 0.001 | 269 | | < 0.001 |
| LDH AUC fit-tmiem tal-istudju (medjan, U/L x Ġurnata) | 411 822 | 58 587 | < 0.001 | -632 264 | | < 0.001 |
| Emoglobina libera fit-tmiem tal-istudju (medjan, mg/dL) | 62 | 5 | < 0.001 | 5 | | < 0.001 |
| FACIT-Għeja (daqs tal-effett) |  | 1.12 | < 0.001 | 1.14 | | < 0.001 |

\* Ir-riżultati mill-istudju C04-002 jirreferu għal paraguni ta’ qabel vs wara t-trattament.

Mill-195 pazjent li bdew f’C04-001, C04-002 u studji oħra inizjali, il-pazjenti PNH ittrattati b’Soliris ġew irreġistrati fi studju ta’ estensjoni fuq perjodu twil (E05-001). Il-pazjenti kollha esperjenzaw tnaqqis fl-emolisi intravaskulari fuq perjodu totali ta’ esponiment għal Soliris li varja minn 10 sa 54 xahar. Kien hemm anqas episodji trombotiċi bit-trattament b’Soliris milli matul l-istess perjodu ta’ żmien qabel it-trattament. Madankollu, dan ir-riżultat deher fi studji kliniċi mingħajr kontrolli.

Ir-reġistru PNH (M07-001) intuża biex jevalwa l-effikaċja ta’ Soliris f’pazjenti b’PNH bl-ebda storja medika ta’ trasfużjoni ta’ RBC. Dawn il-pazjenti kellhom attività għolja tal-marda kif definit minn emolisi għolja (LDH ≥ 1.5x ULN) u l-preżenza ta’sintomu(i) kliniċi relatati: għeja, emoglobinurija, uġigħ addominali, qtugħ ta’ nifs (dispnea), anemija (emoglobina ta’ < 100 g/L), każ vaskulari avvers maġġuri (li jinkludi trombożi), disfaġija, jew disfunzjoni erettili.

Fir-Reġistru PNH, pazjenti ttrattati b’Soliris ġew osservati li kelhom tnaqqis fl-emolisi u sintomi assoċjati. Wara 6 xhur, pazjenti ttrattati b’Soliris bla ebda storja medika ta’ trasfużjonijiet ta’ RBC, kellhom tnaqqis sinifikanti (p < 0.001) fil-livelli ta’ LDH (medjan LDH ta’ 305 U/L; Tabella 4). Barra minn hekk, 74% tal-pazjenti mingħajr storja medika ta’ trasfużjoni u ttrattati b’Soliris kellhom titjib kliniku sinifikanti fil-punteġġ FACIT-Għeja (i.e., żieda b’4 punti jew aktar) u 84% fil-punteġġ tal-għeja EORTC (i.e., tnaqqis b’10 punti jew aktar).

**Tabella 4: Riżultati tal-Effikaċja (Livell ta’ LDH u FACIT-Għeja) f’Pazjenti b’PNH bl-Ebda Storja Medika ta’ Trasfużjoni f’M07-001**

|  | **M07-001** | |
| --- | --- | --- |
| **Parametru** |  | **Soliris**  **L-Ebda trasfużjoni** |
| Livell ta’ LDH fil-linja bażi (medjan, U/L) |  | N=43  1 447 |
| Livell ta’ LDH wara 6 xhur  (medjan, U/L) |  | N=36  305 |
| Punteġġ FACIT-Għeja fil-linja bażi  (medjan) |  | N=25  32 |
| Punteġġ FACIT-Għeja fl-aħħar evalwazzjoni disponibbli (medjan) |  | N=31  44 |

FACIT-Għeja hu mkejjel fuq skala ta’ 0-52, b’valuri ogħla li jindikaw inqas għeja

*Sindrome Uremiku Emolitku Atipiku*

*Data* minn 100 pazjent f’erba’ studji prospettivi kkontrollati, tlieta f’pazjenti adulti u adolexxenti (C08-002A/B C08-003A/B C10-004) wieħed f’pazjenti pedjatriċi u adolexxenti (C10‑003) u 30 pazjent fi studju retrospettiv wieħed (C09-001r) intużaw biex jevalwaw l-effikaċja ta’ Soliris fit-trattament ta’ aHUS.

Studju C08-002A/B kien studju prospettiv, ikkontrollat, open-label, li ġabar pazjenti fil-fażi bikrija ta’ aHUS b’evidenza ta’ manifestazzjonijiet kliniċi ta’ mikroanġjopatija trombotika b’għadd tal-plejtlits ta’ ≤ 150 x 109/L minkejja terapija b’PE/PI, u LDH u krejatinina fis-serum ogħla mil-limiti ta’ fuq tan-normal.

Studju C08-003A/B kien studju prospettiv, ikkontrollat, open-label, li ġabar pazjenti li kellhom aHUS aktar fit-tul mingħajr evidenza apparenti ta’ manifestazzjonijiet kliniċi ta’ mikroanġjopatija trombotika u li kienu qed jirċievu PE/PI kronika (≥1 trattament PT kull ġimagħtejn u mhux iktar minn 3 kuri PT/ġimgħa għal mill-inqas 8 ġimgħat qabel l-ewwel doża). Il-pazjenti fiż-żewġ studji prospettivi ġew ittrattati b’Soliris għal 26 ġimgħa u l‑biċċa l-kbira tal-pazjenti ġew irreġistrati fi studju open-label fit-tul ta’ estensjoni. Il-pazjenti kollha rreġistrati fiż-żewġ studji prospettivi kellhom livell ADAMTS-13 ogħla minn 5%.

Il-pazjenti rċivew tilqima meningokokkali qabel ma rċivew Soliris jew irċivew trattament profilattika b’antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Fl-istudji kollha, id-doża ta’ Soliris f’pazjenti adulti u adolexxenti b’aHUS kienet ta’ 900 mg kull 7 ± jumejn għal 4 ġimgħat, segwita minn 1 200 mg 7 ± jumejn wara dan il-perjodu, imbagħad 1,200 mg kull 14 ± jumejn għal kemm dam l-istudju. Soliris ingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta’ 35 minuta. Il-kors ta’ dożaġġ f’pazjenti pedjatriċi u adolexxenti li kienu jiżnu inqas minn 40 kg ġie definit ibbażat fuq simulazzjoni farmakokinetika (PK) li identifikat id-doża u l-iskeda rakkomandati bbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2).

Punti aħħarin primarji kienu jinkludu bidla fl-għadd tal-plejtlits fi studju C08-002A/B u stat mingħajr każijiet ta’ mikroanġjopatija trombotika (TMA) fi studju C08-003A/B. Punti aħħarin primarji addizzjonali kienu jinkludu rata ta’ intervent ta’ TMA, normalizzazzjoni ematoloġika, rispons TMA sħiħ, tibdil f’LDH, funzjoni tal-kliewi u kwalità tal-ħajja. Stat mingħajr każijiet ta’ TMA ġie definit in-nuqqas għal mill-inqas 12-il ġimgħa ta dawn li ġejjin: tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits ta’ > 25% mil-linja bażi, PT, u dijalisi ġdida. Interventi ta’ TMA ġew definiti bħala PT jew dijalisi ġdida. Normalizzazzjoni ematoloġika ġiet definita bħala normalizzazzjoni tal-għadd tal-plejtlits u livelli ta’ LDH sostnuta għal ≥2 miżuri konsekuttivi għal ≥4 ġimgħat. Rispons TMA sħiħ kien definit bħala normalizzazzjoni ematoloġika u tnaqqis ta’ ≥25% tal‑krejatinina fis-serum sostnut f’ ≥ 2 miżuri konsekuttivi għal ≥4 ġimgħat.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi jintwerew f’Tabella 5.

Tabella 5: Demografija u Karatteristiċi tal-Pazjenti f’C08-002A/B, C08-003A/B

| Parametru | C08-002A/B | C08-003A/B |
| --- | --- | --- |
| Soliris  N = 17 | Soliris  N = 20 |
| Żmien mill-ewwel dijanjosi sal-iscreening f’xhur, medjan (min, max) | 10 (0.26, 236) | 48 (0.66, 286) |
| Żmien mill-manifestazzjoni TMA klinika kurrenti sal- iscreening f’xhur, medjan (min, max) | < 1 (< 1, 4) | 9 (1, 45) |
| Numru ta’ sessjonijiet PE/PI għal manifestazzjoni TMA klinika kurrenti, medjan (min, max) | 17 (2, 37) | 62 (20, 230) |
| Numru ta’ sessjonijiet PE/PI fis-7 ijiem qabel l‑ewwel doża ta’ eculizumab, medjan (min, max) | 6 (0, 7) | 2 (1, 3) |
| Għadd tal-plejtlits fil-linja bażi (× 109/L), medja (SD) | 109 (32) | 228 (78) |
| Linja bażi LDH (U/L), medja (SD) | 323 (138) | 223 (70) |
| Pazjenti mingħajr mutazzjoni identifikata, n (%) | 4 (24) | 6 (30) |

Pazjenti fi Studju C08-002 A/B dwar aHUS irċivew Soliris għal minimu ta’ 26 ġimgħa. Wara t-tlestija tal-perjodu inizjali ta’ ta’ 26 ġimgħa, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew jirċievu Soliris billi rreġistraw fi studju ta’ estensjoni. Fi Studju C08-002A/B dwar aHUS, il-medjan tat-tul taż-żmien tat-terapija b’Soliris kien ta’ madwar 100 ġimgħa (medda: ġimagħtejn sa 145 ġimgħa).

Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali u żieda fl-għadd tal-plejtlits meta mqabbel mal-linja bażi wara l-bidu ta’ Soliris. Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha wara l-bidu ta’ Soliris. Tabella 6 turi fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal Studju C08-002A/B dwar aHUS. Ir-rati kollha tal-punti aħħarin ta’ effikaċja tjiebu jew inżammu matul is-sentejn ta’ trattament. Rispons sħiħ ta’ TMA inżamm mill-pazjenti kollha li rrispondew. Meta t-trattament kompla għal aktar minn 26 ġimgħa, żewġ pazjenti addizzjonali kisbu u żammew rispons sħiħ ta’ TMA minħabba normalizzazzjoni ta’ LDH (pazjent 1) u tnaqqis tal-kreatinina fis‑serum (2 pazjenti).

Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejla minn eGFR, tjiebet u baqgħet tiġi mantenuta matul it-terapija b’Soliris. Erba’ mill-5 pazjenti li kienu jeħtieġu dijalisi meta daħlu fl-istudju, setgħu jwaqqfu d-dijalisi għal kemm damet it-trattament b’Soliris, u pazjent wieħed żviluppa ħtieġa għal dijalisi ġdida. Il-pazjenti rrappurtaw titjib fil-kwalità tal-ħajja assoċjat mas-saħħa (QoL, *quality of life*).

Fi Studju C08-002A/B dwar aHUS, ir-risponsi għal Soliris kienu simili f’pazjenti bi u mingħajr mutazzjonijiet identifikati fl-encoding tal-ġeni tal-proteini tal-fattur regolatorju komplementari.

Pazjenti fi Studju C08-003A/B dwar aHUS irċivew Soliris għal minimu ta’ 26 ġimgħa. Wara t-tlestija tal-perjodu inizjali ta’ trattament ta’ 26 ġimgħa, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew jirċievu Soliris billi rreġistraw fi studju ta’ estensjoni. Fi Studju C08-003A/B dwar aHUS, il-medjan tat-tul taż-żmien tat-terapija b’Soliris kien ta’ madwar 114-il ġimgħa (medda: minn 26 sa 129 ġimgħa). Tabella 6 turi fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal Studju C08-003A/B dwar aHUS.

Fi Studju C08-003A/B dwar aHUS, ir-risponsi għal Soliris kienu simili f’pazjenti bi u mingħajr mutazzjonijiet identifikati fl-encoding tal-ġeni tal-proteini tal-fattur regolatorju komplementari. Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha wara l-bidu ta’ Soliris. Ir-rati kollha tal-punti aħħarin ta’ effikaċja tjiebu jew inżammu matul is-sentejn ta’ trattament. Rispons sħiħ ta’ TMA inżamm mill-pazjenti kollha li rrispondew. Meta t-trattament kompla għal aktar minn 26 ġimgħa, sitt pazjenti addizzjonali kisbu u żammew rispons sħiħ ta’ TMA minħabba tnaqqis tal-kreatinina fis‑serum. L-ebda pazjent ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida b’Soliris. Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejla mill-medjan ta’ eGFR, żdiedet matul it-terapija b’Soliris.

**Tabella 6: Riżultati tal-Effikaċja fi Studji Prospettivi C08-002A/B u C08-003A/B dwar aHUS**

|  | C08-002A/B  N=17 | | C08-003A/B  N=20 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | F’26 ġimgħa | F’sentejn1 | F’26 ġimgħa | F’sentejn1 |
| Normalizzazzjoni fl-għadd tal‑plejtlits  Il-pazjenti kollha, n (%) (95% CI)  Pazjenti bl-linja bażi anormali, n/n (%) | 14 (82)  (57-96)  13/15 (87) | 15 (88)  (64-99)  13/15 (87) | 18 (90)  (68-99)  1/3 (33) | 18 (90)  (68-99)  1/3 (33) |
| Stat mingħajr avvenimenti TMA, n (%) (95% CI) | 15 (88)  (64-99) | 15 (88)  (64-99) | 16 (80)  (56-94) | 19 (95)  (75-99) |
| Rata ta’ intervent TMA  Rata ta’ kuljum qabel eculizumab, medjan (min, max)  Rata ta’ kuljum waqt eculizumab, medjan (min, max)  valur *P* | 0.88  (0.04, 1.59)  0 (0, 0.31)  *P*<0.0001 | 0.88  (0.04, 1.59)  0 (0, 0.31)  *P*<0.0001 | 0.23  (0.05, 1.09)  0  *P* <0.0001 | 0.23  (0.05, 1.09)  0  *P*<0.0001 |
| Titjib f’CKD sa ≥1 fażi  n (%) (95% CI) | 10 (59)  (33-82) | 12 (71)  (44-90) | 7 (35)  (15-59) | 12 (60)  (36-81) |
| Tibdil f’eGFR mL/min/1.73 m2: medjan (medda) | 20 (-1, 98) | 28 (3, 82) | 5 (-1, 20) | 11 (-42, 30) |
| Titjib f’eGFR ta’ ≥15 mL/min/1.73 m2, n (%)(95% CI) | 8 (47)  (23-72) | 10 (59)  (33-82) | 1 (5)  (0-25) | 8 (40)  (19-64) |
| Titjib f’Hgb > 20g/L, n (%) (95% CI) | 11 (65)  (38-86) 2 | 13 (76)  (50-93) | 9 (45)  (23-68) 3 | 13 (65)  (41-85) |
| Normalizzazzjoni ematoloġika, n (%) (95% CI) | 13 (76)  (50-93) | 15 (88)  (64-99) | 18 (90)  (68-99) | 18 (90)  (68-99) |
| Rispons TMA sħiħ, n (%) (95% CI) | 11(65)  (38-86) | 13(76)  (50-93) | 5 (25)  (9-49) | 11(55)  (32-77) |

1.Fid-data li fiha ma baqgħetx tinżamm l-informazzjoni (20 t’April 2012)

2 Studju C08-002: 3 pazjenti rċivew ESA li twaqqaf wara l-bidu ta’ eculizumab

3 Studju C08-003: 8 pazjenti rċivew ESA li twaqqaf fi 3 minnhom matul it-terapija b’eculizumab

Studju aHUS C10-004 kienu arwolati fih 41 pazjent li wrew sinjali ta’ mikroanġjopatija trombotika (TMA). Sabiex jikkwalifikaw għal arwolament, il-pazjenti kienu jeħtieġu li jkollhom l-għadd ta’ plejtlits < limitu ta’ taħt tal-medda normali (LLN – lower limit of normal range), evidenza ta’ emolisi bħal żieda ta’ LDH fis-serum, u kreatinina fis-serum ’il fuq mil-limiti ta’ fuq tan-normal, mingħajr il‑bżonn ta’ dijalisi kronika. L-età medjana tal-pazjent kienet ta’ 35 sena (medda 18 sa 80 sena). Il‑pazjenti kollha arwolati fi Studju aHUS C10-004 kellhom livell ta’ ADAMTS-13 ogħla minn 5%. Wieħed u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom fattur regolatorju kumplimentari identifikat ta’ mutazzjoni jew awto-antikorp. Total ta’ 35 pazjent irċevew PR/PI qabel għal eculizumab. Tabella 7 tagħti fil-qosor il-karatteristiċi kliniċi u ta’ dawk marbuta mal-mard ewlenien u tal-linja bażi għal pazjenti arwolati f’aHUS C10-004.

**Tabella 7: Karatteristiċi tal-Linja Bażi ta’ Riferiment għal Pazjenti Arwolati fl-Istudju aHUS C10-004**

| Parametru | Studju aHUS C10-004  N = 41 |
| --- | --- |
| Żmien mid-dijanjosi ta’ aHUS sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max) | 0.79 (0.03, 311) |
| Żmien mill-manifestazzjoni klinika ta’ TMA attwali sal-ewwel doża tal-istudju (xhur), medjan (min, max) | 0.52 (0.03, 19) |
| Għadd ta’ plejtlits fil-linja bażi ta’ riferiment (× 109/L), medjan (min, max) | 125 (16, 332) |
| LDH fil-linja bażi (U/L), medjan (min, max) | 375 (131, 3318) |
| eGFR fil-linja bażi (mL/min/1.73m2), medjan (min, max) | 10 (6, 53) |

Pazjenti fi Studju aHUS C10-004 irċevew Soliris għal minimu ta’ 26 ġimgħa. Wara li lestew il-perijodu tal-bidu ta’ trattament ta’ 26 ġimgħa, il-maġġoranza tal-pazjenti għażlu li jissoktaw fuq id-dożaġġ kroniku.

Tnaqqis tal-attività kumplimentari terminali u żieda fl-għadd ta’ plejtlits meta mqabbla mal-linja bażi kienu osservati wara li nbdiet it-terapija b’Soliris. Soliris naqqas is-sinjali ta’ attività ta’ TMA permezz ta’ parti komplimentari, kif muri b’żieda fl-għadd ta’ plejtlits mil-linja bażi sa 26 ġimgħa. F’aHUS C10-004, l-għadd ta’ plejtlits medjan (±SD) żdied minn 119 ± 66 x109/L fil-linja bażi għal 200 ± 84 x109/L f’ġimgħa waħda; Dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimgħa (għadd ta’ plejtlits medju (±SD) f’ġimgħa 26: 252 ± 70 x109/L). Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejla b’eGFR, tjiebet waqt terapija b’Soliris. Għoxrin mill-24 pazjent li kienu jeħtieġu dijalisi fil-linja bażi kienu kapaċi li jwaqqfu d-dijalisi matul it-trattament b’Soliris. Tabella 8 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta’ effikaċja għal studju aHUS C10-004.

**Tabella 8: Riżultati ta’ Effikaċja fi Studju Prospettiv aHUS C10-004**

| Parametru ta’ Effikaċja | Studju aHUS C10-004  (N = 41)  Wara 26 ġimgħa |
| --- | --- |
| Bidla fl-għadd ta’ plejtlits sa ġimgħa 26 (109/L) | 111 (-122, 362) |
| Normalizzazzjoni Ematoloġika, n (%) Tul medjan ta’ normalizzazzjoni ematoloġika, ġimgħat (medda) 1 | 36 (88)  46 (10, 74) |
| Rispons sħiħ ta’ TMA, n (%) Tul medjan ta’ rispons ta’ TMA sħiħ, ġimgħat (medda) 1 | 23 (56)  42 (6, 74) |
| Stat mingħajr avvenimenti ta’ TMA, n (%) 95% CI | 37 (90)  77; 97 |
| Rata ta’ intervent ta’ TMA ta’ kuljum, medjan (medda)   Qabel eculizumab  Bi trattament b’eculizumab | 0.63 (0, 1.38)  0 (0, 0.58) |

1 Sad-data tal-għeluq tad-*data* (4 ta’ Settembru, 2012), b’tul medjan tat-terapija b’Soliris ta’ 50 ġimgħa (medda: 13 sa 86 ġimgħa).

Trattament aktar fit-tul b’Soliris (medjan ta’ 52 ġimgħa li varja minn 15 sa 126 ġimgħa) ġiet assoċjata ma’ żieda fir-rata ta’ titjib klinikament sinifikanti f’pazjenti adulti b’aHUS. Meta t-trattament b’Soliris tkompliet għal aktar minn 26 ġimgħa, tliet pazjenti addizzjonali (63% tal-pazjenti b’kollox) kisbu rispons Komplet għal TMA u erba’ pazjenti addizzjonali (98% tal-pazjenti b’kollox) kisbu normalizzazzjoni ematoloġika. Fl-aħħar evalwazzjoni, 25 minn 41 pazjent (61%) kisbu titjib f’eGFR ta’ ≥ 15 mL/min/1.73 m2 mil-linja bażi.

*Mijastenija Gravis Ġeneralizzata Refrattorja*

*Data* minn 139 pazjent f’żewġ studji prospettivi kkontrollati (Studji C08-001 u ECU-MG-301), u prova waħda *open-label* ta’ estensjoni (Studju ECU-MG-302) intużaw biex jevalwaw l-effikaċja ta’ Soliris fit-trattament ta’ pazjenti b’gMG refrattorja.

Studju ECU-MG-301 (REGAIN) kien studju ta’ Fażi 3, *double-blind*, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, ikkontrollat bi plaċebo, multiċentriku, li dam 26 ġimgħa, dwar Soliris, f’pazjenti li ma rnexxewx b’terapiji preċedenti u li baqgħu sintomatiċi. Mija u tmintax-il (118) pazjent mill-125 (94%) pazjent li temmew il-perjodu ta’ trattament ta’ 26 ġimgħa, u 117-il (94%) pazjent sussegwentement irreġistraw fi Studju ECU-MG-302, u studju ta’ estensjoni, *open-label*, multiċentriku, dwar is-sigurtà fit-tul tal-effikaċja, li fih il-pazjenti kollha rċivew trattament b’Soliris.

Fi Studju ECU-MG-301, pazjenti b’gMG b’test seroloġiku b’riżultat pożittiv għal antikorpi kontra AChR, il-klassifikazzjoni klinika ta’ MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) klassi II sa IV, u l-punteġġ totali ta’ MG-ADL ta’ ≥ 6 intgħażlu b’mod każwali jew għal Soliris (n = 62) jew plaċebo (n = 63). Il-pazjenti kollha inklużi fil-prova kienu pazjenti refrattorji għal gMG u ssodisfaw il-kriterji li ġejjin definiti minn qabel:

1) Trattament li ma rnexxietx għal mill-inqas sena, b’2 terapiji immunosoppressanti jew aktar’ (jew flimkien jew waħidhom), i.e., il-pazjenti baqa’ jkollhom indeboliment fl-attivitajiet tal-għajxien ta’ kuljum minkejja t-terapiji immunosoppressanti

JEW

2) Ma rnexxewx f’mill-inqas therapija immunosoppressanti waħda u kienu jeħtieġu skambju kroniku tal-plażma jew IVIg biex jikkontrollaw is-sintomi, i.e., pazjenti li kienu jeħtieġu PE jew IVIg fuq bażi regolari għall-immaniġġjar ta’ dgħufija fil-muskoli mill-inqas kull 3 xhur matul it-12-il xahar preċedenti.

Il-pazjenti rċivew tilqima meningokokkali qabel ma bdew it-trattament b’Soliris, jew irċivew trattament profilattika b’antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Fi Studji ECU-MG-301 u ECU-MG-302, id-doża ta’ Soliris f’pazjenti adulti b’gMG refrattorja, kienet ta’ 900 mg kull 7 ± 2 jiem għal 4 ġimgħat, segwita minn 1 200 mg f’Ġimgħa 5± 2 jiem, imbagħad 1 200 mg kull 14 ± 2 jiem għat-tul tal-istudju. Soliris ingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta’ 35 minuta.

Tabella 9 tippreżenta l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti b’gMG refrattorja li kienu rreġistrati fi Studju ECU-MG-301.

**Tabella 9: Demografika u Karatteristiċi tal-Pazjenti fi Studju ECU-MG-301**

|  | **Soliris (n=62)** | **Plaċebo (n=63)** |
| --- | --- | --- |
| **Età meta saret id-Dijanjosi ta’ MG (snin),**  **Medja (minimu, massimu)** | 38.0 (5.9, 70.8) | 38.1 (7.7, 78.0) |
| **Nisa, n (%)** | 41 (66.1) | 41 (65.1) |
| **Tul ta’ żmien ta’ MG (snin),**  **Medja (minimu, massimu)** | 9.9 (1.3, 29.7) | 9.2 (1.0, 33.8) |
| **Punteġġ MG-ADL fil-Linja Bażi** |  |  |
| Medja (SD) | 10.5 (3.06) | 9.9 (2.58) |
| Medjan | 10.0 | 9.0 |
| **Punteġġ QMG fil-Linja Bażi** |  |  |
| Medja (SD) | 17.3 (5.10) | 16.9 (5.56) |
| Medjan | 17.0 | 16.0 |
| **≥ 3 Terapiji Immunosoppressivi fil-Passat\* minn meta saret id-dijanjosi, n (%)** | 31 (50.0) | 34 (54.0) |
| **Numru ta’ pazjenti b’aggravamenti fil-passat minn meta saret id-dijanjosi,** **n (%)** | 46 (74.2) | 52 (82.5) |
| **Numru ta’ pazjenti bi kriżi MG fil-passat minn meta saret id-dijanjosi, n (%)** | 13 (21.0) | 10 (15.9) |
| **Kwalunkwe appoġġ bil-ventilatur fil-passat minn meta saret id-dijanjosi, n (%)** | 15 (24.2) | 14 (22.2) |
| **Kwalunkwe intubazzjoni minn meta saret id-dijanjosi (MGFA klassi V), n (%)** | 11 (17.7) | 9 (14.3) |

\* Immunosoppressanti inklużi, iżda mhux limitati għal, kortikosterojdi, azathioprine, mycophenolate, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, jew cyclophosphamide.

Il-punt aħħari primarju għall-Studju ECU-MG-301 kienet il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta’ MG Attivitajiet tal-Profil tal-Għajxien ta’ Kuljum (MG-ADL – Activities of Daily Living Profile - kejl tar-riżultati rrappurtati mill-pazjent ivvalidati f’gMG f’Ġimgħa 26. L-analiżi primarja tal-MG-ADL kienet Worst-Rank ANCOVA bi klassifikazzjoni (rank) medja ta’ 56.6 għal Soliris u 68.3 tal-plaċebo, ibbażat fuq 125 pazjenti fl-istudju (p=0.0698).

Il-punt aħħari sekondarju ewlieni kien il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta’ Sistema ta’ Punteġġ MG Kwantitattiva (Quantitative MG Scoring System - QMG – kejl tar-riżultati rrappurtati mit-tabib ivvalidati f’gMG) f’Ġimgħa 26. L-analiżi primarja ta’ QMG kienet Worst-Rank ANCOVA bi klassifikazzjoni (rank) medja ta’ 54.7 għal Soliris u 70.7 għall-plaċebo ibbażat fuq 125 pazjenti fl-istudju (p=0.0129).

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-analiżijiet speċifikati minn qabel ta’ kejl ripetut tal-punti aħħarin primarji u sekondarji huma pprovduti f’Tabella 10.

**Tabella 10: Bidla fir-Riżultati tal-Effikaċja ECU-MG-301 mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 26**

| **Punti Aħħarin tal-Effikaċja: Bidla fil-punteġġ totali mil-linja bażi f’Ġimgħa 26** | **Soliris**  **(n=62)**  **(SEM)** | **Plaċebo**  **(n=63)**  **(SEM)** | **Bidla f’Soliris relattiva għall-plaċebo – Differenza Medja LS (95% CI)** | **valur p (bl-użu ta’ analiżi ta’ kejl ripetut)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 = *Standard Error of the Mean* (Żball Standard tal-Medja) CI = *Confidence Interval* (Intervall ta’ Kunfidenza), MGC = Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis Quality of Life 15.

Fi Studju ECU-MG-301, persuna li rrispondiet b’mod kliniku fil-punteġġ totali ta’ MG-ADL ġiet definita bħala li jkollha mill-inqas 3 punti ta’ titjib. Il-proporzjon ta’ persuni li rrispondew b’mod kliniku kien ta’ 59.7% għal Soliris meta mqabbel ma 39.7% fuq il-plaċebo (p=0.0229).

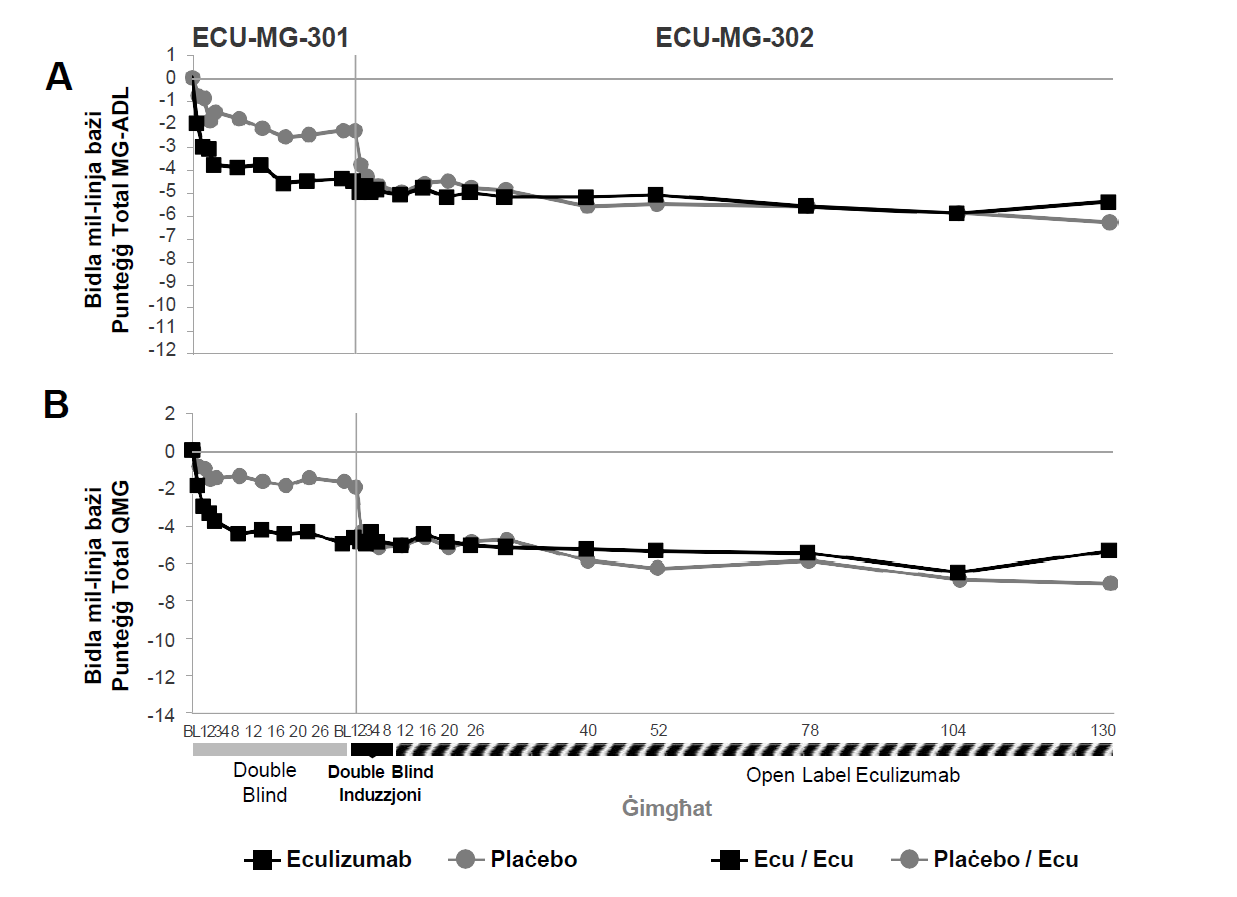
Fi Studju ECU-MG-301, persuna li rrispondiet b’mod kliniku fil-punteġġ totali ta’ QMG ġiet definita bħala li jkollha mill-inqas 5 punti ta’ titjib. Il-proporzjon ta’ persuni li rrispondew b’mod kliniku f’Ġimgħa 26 mingħajr ebda terapija ta’ salvataġġ kien 45.2% għal Soliris meta mqabbel ma’ 19% fuq il-plaċebo (p=0.0018).

Tabella 11 tippreżenta ħarsa ġenerali tal-pazjenti li rrappurtaw deterjorament kliniku, u l-pazjenti li kienu jeħtieġu terapija ta’ salvataġġ matul il-perjodu ta’ 26 ġimgħa.

**Tabella 11: Deterjorament kliniku u terapija ta’ salvataġġ f’ECU-MG-301**

| **Varjabbli** | **Statistika** | **Plaċebo**  **(N=63)** | **Soliris**  **(N=62)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Numru totali ta’ pazjenti li rrappurtaw deterjorament kliniku | n (%) | 15 (23.8) | 6 (9.7) |
| Numru totali ta’ pazjenti li kienu jeħtieġu terapija ta’ salvataġġ | n (%) | 12 (19.0) | 6 (9.7) |

Mill-125 pazjent li rreġistraw f’ECU-MG-301, 117-il pazjent sussegwentement irreġistraw fi studju ta’ estensjoni fit-tul (Studju ECU-MG-302), li fih il-pazjenti kollha rċivew Soliris. Pazjenti li qabel ġew ittrattati b’Soliris fi Studju ECU-MG-301, komplew juru effett sostnut ta’ Soliris fuq il-kejl kollu (MG-ADL, QMG, MGC u MG-QoL15) fuq perjodu addizzjonali ta’ 130 ġimgħa ta’ trattament b’eculizumab fi Studju ECU-MG-302). Għall-pazjenti li kienu rċivew plaċebo fi Studju ECU-MG-301 (il-grupp tal-plaċebo/eculizumab ta’ Studju ECU-MG-302), kien hemm titjib wara li nbeda t-trattament b’eculizumab u dan ġie sostnut għal aktar minn 130 ġimgħa fi studju ECU-MG-302. Figura 1 tippreżenta l-bidla mil-linja bażi kemm f’MG-ADL (A) kif ukoll fi QMG (B) wara 26 ġimgħa ta’ trattament fi Studju ECU-MG-301, u wara 130 ġimgħa ta’ trattament (n = 80 pazjent) fi Studju ECU-MG-302.



**Figura 1: Tibdil medju mil-linja bażi f’MG-ADL (1A) u QMG (1B) matul Studji ECU-MG-301 u ECU-MG-302**

Fi studju ECU-MG-302, it-tobba kellhom l-għażla li jaġġustaw it-terapiji b’immunosoppressanti fl-isfond. F’dan il-kuntest, 65.0% tal-pazjenti naqqsu d-doża ta’ kuljum tagħhom ta’ mill-inqas terapija immunosoppressiva (IST) waħda; 43.6% tal-pazjenti waqqfu IST eżistenti. Ir-raġuni l-iżjed komuni għal bidla f’terapija IST kienet titjib fis-sintomi ta’ MG.

Tnejn u għoxrin (22) (17.6%) pazjenti anzjani refrattorji għal gMG (>65 sena) kienu ttrattati b’Soliris fil-provi kliniċi. Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fis-sigurtà u effikaċja relatati mal-età.

*Disturb ta’ Newromajelite Optica Spectrum*

*Data* minn 143 pazjent fi studju wieħed ikkontrollat (Studju ECU-NMO-301) u minn 119 pazjent li komplew fi prova waħda open-label ta’ estensjoni (Studju ECU-NMO-302) intużaw biex jevalwaw l-effikaċja ta’ Soliris fit-trattament ta’ pazjenti b’NMOSD.

Studju ECU-NMO-301 kien studju ta’ Fażi 3, double-blind, li fih il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali, ikkontrollat bil-plaċebo, multi-ċentriku dwar Soliris f’pazjenti b’NMOSD.

Fl-Istudju ECU-NMO-301, il-pazjenti b’NMOSD li kellhom riżultati pożittivi għat-test seroloġiku għal antikorpi kontra AQP4, storja medika ta’ mill-inqas 2 rikaduti fl-aħħar 12-il xahar jew 3 rikaduti fl-aħħar 24 xahar b’mill-inqas rikaduta waħda fit-12-il xahar qabel l-iscreening u punteġġ tal-Iskala Mwessa’ tal-Istat ta’ Diżabilità (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) ta’ ≤ 7, intgħażlu b’mod każwali fi proporzjon ta’ 2:1 għal Soliris (n=96) jew għall-plaċebo (n=47). Il-pazjenti tħallew jirċievu terapija b’immunosoppressanti fl-isfond f’doża stabbli matul l-istudju, b’rituximab u mitoxantrone jkunu esklużi.

Il-pazjenti rċivew jew tilqima meningokokkali mill-inqas ġimagħtejn qabel ma bdew it-trattament b’Soliris, jew irċivew trattament profilattika b’antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Fil-programm ta’ żvilupp kliniku ta’ eculizumab għal NMOSD, id-doża ta’ Soliris f’pazjenti adulti b’NMOSD kienet ta’ 900 mg kull 7 ± jumejn għal 4 ġimgħat, segwita minn 1 200 mg f’Ġimgħa 5± jumejn, imbagħad 1 200 mg kull 14 ± jumejn għat-tul tal-istudju. Soliris ingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta’ 35 minuta.

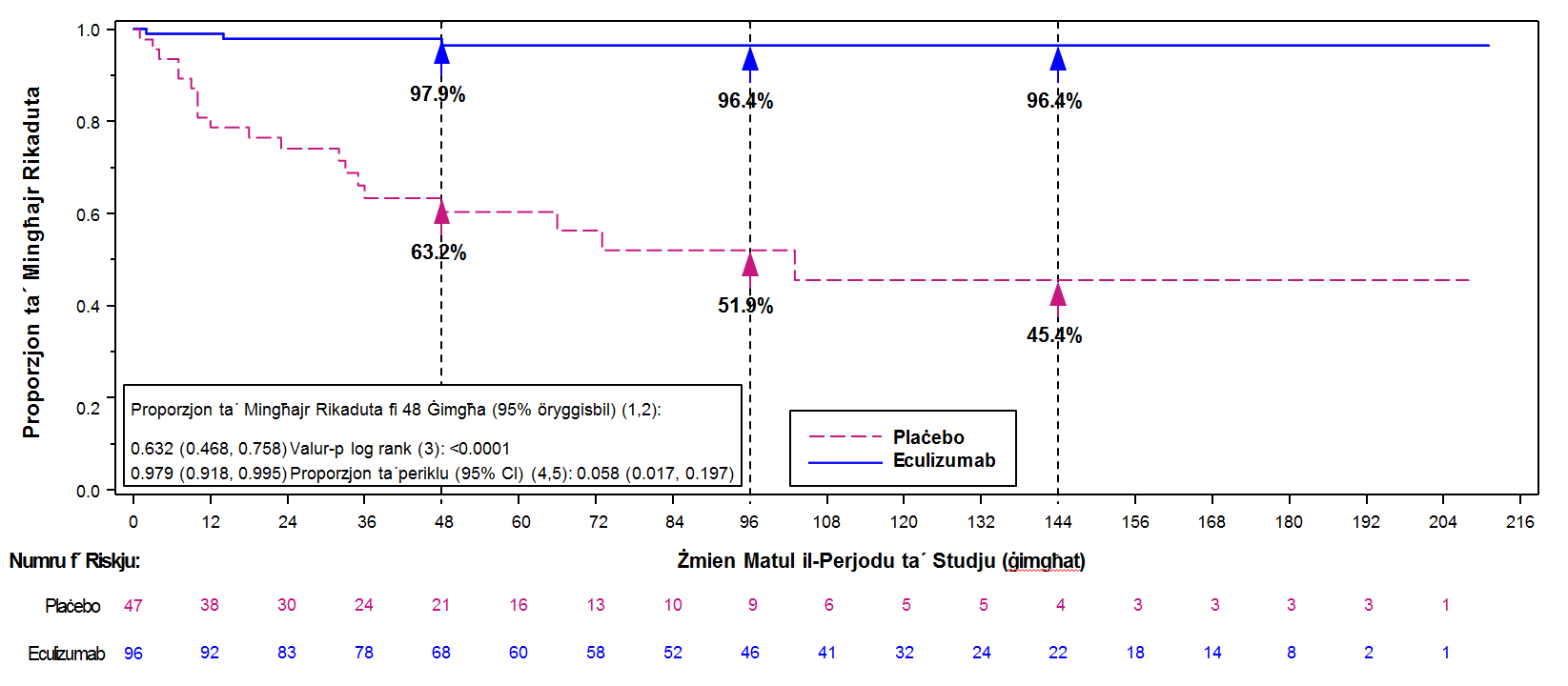
Il-maġġoranza (90.9%) tal-pazjenti kienu nisa. Madwar nofshom kienu Bojod (49.0%). L-età medjana meta ngħatat l-ewwel doża tal-mediċina tal-istudju kienet 45 sena.

**Tabella 12: Storja Medika tal-Mard tal-Pazjenti u Karatteristiċi fil-Linja Bażi fl-Istudju ECU-NMO-301**

| **Varjabbli** | **Statistika** | **Plaċebo  (N = 47)** | **Eculizumab  (N = 96)** | **Totali  (N = 143)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Storja Medika ta’ NMOSD*** | | | | |
| Età fil-Preżentazzjoni Klinika tal-Bidu ta’ NMOSD | Medja (SD) | 38.5 (14.98) | 35.8 (14.03) | 36.6 (14.35) |
| Medjan | 38.0 | 35.5 | 36.0 |
| Minimu, Massimu | 12, 73 | 5, 66 | 5, 73 |
| Żmien mill-preżentazzjoni klinika tal-bidu ta’ NMOSD sal-ewwel doża tal-mediċina tal-istudju (snin) | Medja (SD) | 6.601 (6.5863) | 8.156 (8.5792) | 7.645 (7.9894) |
| Medjan | 3.760 | 5.030 | 4.800 |
| Minimu, Massimu | 0.51, 29.10 | 0.41, 44.85 | 0.41, 44.85 |
| Rata ta’ Rikaduta Annwalizzata li Seħħet fil-Passat fi żmien 24 xahar qabel l-Iscreening | Medja (SD) | 2.07 (1.037) | 1.94 (0.896) | 1.99 (0.943) |
| Medjan | 1.92 | 1.85 | 1.92 |
| Minimu, Massimu | 1.0, 6.4 | 1.0, 5.7 | 1.0, 6.4 |
| ***Karatteristiċi fil-linja bażi*** | | | | |
| Punteġġ ta’ EDSS fil-linja bażi | Medja (SD) | 4.26 (1.510) | 4.15 (1.646) | 4.18 (1.598) |
| Medjan | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| Minimu, Massimu | 1.0, 6.5 | 1.0, 7.0 | 1.0, 7.0 |
| L-ebda użu ta’ IST fil-linja bażi | n (%) | 13 (27.7) | 21 (21.9) | 34 (23.8) |

Taqsiriet: ARR = rata ta’ rikaduta aġġudikata (adjudicated relapse rate); EDSS = Skala Mwessa’ tal-Istat ta’ Diżabilità (Expanded Disability Status Scale); IST = terapija b’immunosoppressanti (immunosupressant therapy); Max = massimu; Min = minimu; NMOSD = disturb ta’ newromajelite optica spectrum (neuromyelitis optica spectrum disorder); SD = devjazzjoni standard (standard deviation).

Il-punt aħħari primarju għal Studju ECU-NMO-301 kien iż-żmien għall-ewwel rikaduta matul il-prova kif iġġudikat minn kumitat indipendenti li ma kellux informazzjoni dwar it-trattament. Ġie osservat effett sinifikanti fuq iż-żmien għall-ewwel Rikaduta Matul il-Prova aġġudikata għal eculizumab meta mqabbel mal-plaċebo (tnaqqis relattiv tar-riskju 94%; proporzjon ta’ periklu 0.058; p<0.0001) (Figura 2). Il-pazjenti ttrattati b’Soliris esperjenzaw titjib simili sal-ewwel rikaduta matul il-prova aġġudikata bi jew mingħajr trattament b’IST konkomitanti.



**Figura 2: Stimi ta’ Sopravivenza Kaplan-Meier għaż-Żmien għall-Ewwel Rikaduta Matul il-Prova Aġġudikata fi Studju ECU-NMO-301 - Sett Sħiħ ta’ Analiżi**

Nota: Pazjenti li ma kellhomx Rikaduta Matul il-Prova aġġudikata kienu ċċensurati fit-tmiem tal-Perjodu tal-Istudju.

Analiżijiet stratifikati huma bbażati fuq erba’ strata tal-għażla każwali:

(i) punteġġ baxx ta’ EDSS meta l-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali (<=2.0), (ii) punteġġ għoli ta’ EDSS (>=2.5 sa <=7) u ma kinux irċivew trattament fil-passat meta l-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali, (iii) punteġġ għoli ta’ EDSS (>=2.5 sa <=7) u komplew bl-istess IST(s) mill-aħħar rikaduta fl-għażla każwali, (iv) punteġġ għoli ta’ EDSS (>=2.5 sa <=7) u bidliet fl-IST(s) mill-aħħar rikaduta fl-għażla każwali.

1 Abbażi tal-metodu tal-limitu tal-prodott ta’ Kaplan-Meier.

2 Abbażi tat-trasformazzjoni log-log komplementari.

3 Abbażi ta’ test log-rank stratifikat.

4 Abbażi tal-mudell ta’ perikli proporzjonali ta’ Cox stratifikat.

5 Intervall ta’ kunfidenza skont il-metodu Wald.

Taqsiriet: CI = intervall ta’ kunfidenza; EDSS = Skala Mwessa’ tal-Istat ta’ Diżabilità; IST = terapija immunosoppressiva

Il-proporzjon (95% CI) tar-rata annwalizzata tar-rikaduta (ARR, *annualized relapse rate*) matul il-prova aġġudikata għal eculizumab meta mqabbel mal-plaċebo kien ta’ 0.045 (0.013, 0.151), li jirrappreżenta tnaqqis relattiv ta’ 95.5% fl-ARR matul il-prova aġġudikata għal pazjenti ttrattati b’eculizumab meta mqabbel mal-plaċebo (p < 0.0001) (Tabella 13).

**Tabella 13: Rata Annwalizzata tar-Rikaduta Matul il-Prova Aġġudikata fi Studju ECU-NMO-301 – Sett Sħiħ ta’ Analiżi**

| **Varjabbli** | **Statistika** | **Plaċebo  (N = 47)** | **Eculizumab  (N = 96)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Numru totali ta’ rikaduti | Total | 21 | 3 |
| Numru totali ta’ pazjenti-snin fil-perjodu ta’ studju | N | 52.41 | 171.32 |
| ARRa aġġudikata aġġustata | Rata | 0.350 | 0.016 |
| 95% CI | 0.199, 0.616 | 0.005, 0.050 |
| Effett tat-trattamenta | Proporzjon tar-rata (eculizumab/placebo) | … | 0.045 |
| 95% CI | … | 0.013, 0.151 |
| valur-p | … | <0.0001 |

a Abbażi ta’ rigressjoni ta’ Poisson aġġustata għal strata ta’ għażla każwali u ARR li tkun seħħet fil-passat f’24 xahar qabel l-Iscreening.

Taqsiriet: ARR = rata annwalizzata tar-rikaduta; CI = intervall ta’ kunfidenza.

Meta mqabbla ma’ pazjenti ttrattati bil-plaċebo, il-pazjenti ttrattati b’Soliris kellhom rati annwalizzati mnaqqsa kemm ta’ dħul fl-isptar (0.04 għal Soliris kontra 0.31 għall-plaċebo), ta’ għoti ta’ kortikosterojdi ġol-vina biex jiġu ttrattati rikaduti akuti (0.07 għal Soliris kontra 0.42 għal plaċebo), u ta’ trattament bi skambju tal-plażma (0.02 għal Soliris kontra 0.19 għall-plaċebo).

Id-distribuzzjoni ta’ bidliet mil-Linja Bażi għat-Tmiem tal-Istudju fuq punti aħħarin sekondarji oħra kienet tiffavorixxi t-trattament b’eculizumab kontra plaċebo għall-miżuri kollha ta’ diżabilità newroloġika (punteġġ ta’ EDSS [p=0.0597] u mRS (modified Rankin Scale - Skala ta’ Rankin immodifikata) [nominali p=0.0154]), diżabilità funzjonali (HAI (Hauser Ambulation Index - Indiċi tal-Mixi ta’ Hauser) [nominali p=0.0002]) u kwalità tal-ħajja (EQ-5D VAS [nominali p=0.0309] u Indiċi EQ-5D [nominali p= 0.0077]).

Analiżi finali ta’ Studju ECU-NMO-302 turi tnaqqis statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti fl-ARR matul il-prova (kif iddeterminat mit-Tabib kuranti) fit-trattament b’eculizumab, abbażi tal-bidla medjana (min, mass) (-1.825 [-6.38, 1.02], p<0.0001) minn ARR li seħħet fil-passat (24 xahar qabel l-iscreening fi Studju ECU-NMO-301).

Fi studju ECU-NMO-302, it-tobba kellhom l-għażla li jaġġustaw it-terapiji b’immunosoppressanti fl-isfond. F’dan il-kuntest, il-bidla l-iżjed komuni f’terapija b’immunosoppressant kienet tnaqqis fid-doża tat-terapija b’immunosoppressant, li seħħet fi 21.0% tal-pazjenti. Barra minn hekk, 15.1% tal-pazjenti waqqfu IST eżistenti.

Soliris (eculizumab) ma ġiex studjat għalt-trattament ta’ rikaduti akuti f’pazjenti b’NMOSD.

Popolazzjoni pedjatrika

*Emoglobinurija Notturna Parossimali*

Total ta’ 7 pazjenti pedjatriċi b’PNH, b’piż medjan ta’ 57.2 kg (medda ta’ 48.6 sa 69.8 kg) u li kellhom minn 11 sa 17-il sena (età medjana: 15.6 snin), irċivew Soliris fi studju M07-005.

It-trattament b’eculizumab fil-kors propost ta’ dożaġġ fil-popolazzjoni pedjatrika kienet assoċjata ma’ tnaqqis tal-emolisi intravaskulari kif imkejla mil-livell ta’ LDH fis-serum. Irriżultat ukoll fi tnaqqis notevoli jew l-eliminazzjoni ta’ trasfużjonijiet tad-demm, u tendenza lejntitjib globali fil-funzjoni ġenerali. L-effikaċja tat-trattament b’eculizumab f’pazjenti pedjatriċi b’PNH tidher li hi konsistenti ma’ dik osservata f’pazjenti adulti b’PNH irreġistrati fl-Istudji importanti ħafna dwar PNH (C04-001 u C04-002) (Tabella 3 u 14).

**Tabella 14: Riżultati tal-Effikaċja f’Pazjenti Pedjatriċi b’PNH fi Studju M07-005**

|  |  | **Valur P** | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Medja (SD) | Wilcoxon Signed Rank | Paired t-test |
| Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa tal-Valur ta’ LDH (U/L) | -771 (914) | 0.0156 | 0.0336 |
| LDH AUC (U/L x Jum) | -60 634 (72,916) | 0.0156 | 0.0350 |
| Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa f’Emoglobina Ħielsa mill-Plażma (mg/dL) | -10.3 (21.13) | 0.2188 | 0.1232 |
| Bidla mil-linja bażi tad-daqs tal-klonu RBC ta’ Tip III (Perċentwali ta’ ċelluli aberranti) | 1.80 (358.1) |  |  |
| Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa tal-iskala PedsQLTM4.0 Generic Core (pazjenti) | 10.5 (6.66) | 0.1250 | 0.0256 |
| Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa tal-iskala PedsQLTM4.0 Generic Core (ġenituri) | 11.3 (8.5) | 0.2500 | 0.0737 |
| Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa ta’ PedsQLTM Għeja Kbira Multidimensjonali (pazjenti) | 0.8 (21.39) | 0.6250 | 0.4687 |
| Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa ta’ PedsQLTM Għeja Kbira Multidimensjonali (ġenituri) | 5.5 (0.71) | 0.5000 | 0.0289 |

*Sindrome Uremiku Emolitku Atipiku*

Total ta’ 15-il pazjent pedjatriku (li kellhom minn xahrejn sa 12-il sena) irċivew Soliris fi Studju C09-001r dwar aHUS. Sebat u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjoni jew awtoantikorp identifikati tal-fattur regolatorju komplementari. Iż-żmien medjan minn dijanjosi ta’ aHUS sal-ewwel doża ta’ Soliris kien ta’ 14-il xahar (medda <1, 110 xhur). Iż-żmien medjan minn manifestazzjoni kurrenti mikroanġjopatija trombotika sal-ewwel doża ta’ Soliris kien ta’ xahar (medda <1 sa 16-il xahar). Il-medjan tat-tul ta’ żmien tat-terapija b’Soliris kien ta’ 16-il ġimgħa (medda 4 sa 70 ġimgħa) għal tfal ta’ < sentejn (n=5) u 31 ġimgħa (medda 19 sa 63 ġimgħa) għal tfal li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena (n=10).

Globalment, ir-riżultati tal-effikaċja għal dawn il-pazjenti pedjatriċi dehru konsistenti ma’ dak li kien osservat f’pazjenti rreġistrati fl-Istudji importanti ħafna dwar aHUS C08-002 u C08-003 (Tabella 6). L-ebda pazjent pedjatriku ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida matul it-trattament b’Soliris.

**Tabella 15: Riżultati tal-Effikaċja f’Pazjenti Pedjatriċi fi Studju C09-001r dwar aHUS**

| **Parametru ta’ Effikaċja** | < sentejn  (n=5) | Sentejn sa < 12-il sena  (n=10) | < 12-il sena (n=15) |
| --- | --- | --- | --- |
| Pazjenti b’normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejtlits, n (%) | 4 (80) | 10 (100) | 14 (93) |
| Rispons TMA Sħiħ, n (%) | 2 (40) | 5 (50) | 7 (50) |
| Rata ta’ intervent kuljum b’TMA, medjan (medda)  Qabel eculizumab  Meta ngħatat trattament b’eculizumab | 1 (0,2)  < 1 (0, <1) | < 1 (0.07, 1.46)  0 (0, < 1) | < 1 (0, 2)  0 (0, < 1) |
| Pazjenti b’titjib f’eGFR ta’ ≥ 15 mL/min/1.73 m2, n (%) | 2 (40) | 6 (60) | 8 (53) |

F’pazjenti pedjatriċi b’tul ta’ żmien iqsar ta’ manifestazzjoni mikroanġjopatija trombotika (TMA) klinika severa kurrenti qabel eculizumab, kien hemm kontroll ta’ TMA u titjib fil-funzjoni tal-kliewi bit-trattament b’eculizumab (Tabella 15).

F’pazjenti pedjatriċi b’tul ta’ żmien itwal ta’ manifestazzjoni mikroanġjopatija trombotika (TMA) klinika severa kurrenti qabel eculizumab, kien hemm kontroll ta’ TMA bit-trattament b’eculizumab Madankollu, il-funzjoni tal-kliewi ma nbidlitx minħabba ħsara irriversibbli fil-kliewi fil-passat (Tabella 16).

**Tabella 16: Riżultati tal-Effikaċja f’Pazjenti Pedjatriċi fi Studju C09-001r skont it-tul ta’ żmien ta’ manifestazzjoni mikroanġjopatija trombotika (TMA) klinika severa kurrenti**

|  | **Tul ta’ żmien ta’ manifestazzjoni ta’ TMA klinika severa kurrenti** | |
| --- | --- | --- |
|  | **< xahrejn N=10 (%)** | **> xahrejn N=5 (%)** |
| Normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejtlits | 9 (90) | 5 (100) |
| Stat mingħajr avvenimenti TMA | 8 (80) | 3 (60) |
| Rispons TMA Sħiħ | 7 (70) | 0 |
| Titjib f’eGFR ta’ ≥15 mL/min/1.732 | 7 (70) | 0\* |

\*Pazjent wieħed kiseb titjib f’eGFR wara trapjant tal-kliewi

Total ta’ 22 pazjent pedjatriku u adolexxenti (bejn 5 xhur sa 17-il sena) irċevew Soliris fl-Istudju aHUS C10-003.  
  
Fl-Istudju C10-003, pazjenti li ġew arwolati fl-istudju kienu meħtieġa li jkollhom l-għadd ta’ plejtlits < medda normali tal-limitu ta’ taħt (LLN), evidenza ta’ emolisi bħal żieda ta’ LDH fis‑serum, u kreatinina fis-serum >97 perċentili għal età, mingħajr il‑bżonn ta’ dijalisi kronika. L-età medjana tal-pazjent kienet ta’ 6.5 snin (medda: 5 snin sa 17-il sena). Il‑pazjenti kollha arwolati f’aHUS C10-003 kellhom livell ta’ ADAMTS-13 ogħla minn 5%. Ħamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom fattur regolatorju kumplimentari identifikat ta’ mutazzjoni jew awto-antikorp. Total ta’ 10 pazjenti rċevew PR/PI qabel għal eculizumab. Tabella 17 tagħti fil-qosor il-karatteristiċi kliniċi u ta’ dawk marbuta mal-mard ewlenien u tal-linja bażi għal pazjenti arwolati f’aHUS C10-003.

**Tabella 17: Karatteristiċi fil-Linja Bażi għal Pazjenti Pedjatriċi u Adolexxenti Arwolati fl-Istudju aHUS C10-003**

| Parametru | Xahar 1 sa < 12-il sena  (N = 18) | Il-Pazjenti Kollha  (N = 22) |
| --- | --- | --- |
| Żmien mid-dijanjosi ta’ aHUS sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max) | 0.51 (0.03, 58) | 0.56 (0.03, 191) |
| Żmien mill-manifestazzjoni klinika ta’ TMA attwali sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max) | 0.23 (0.03, 4) | 0.20 (0.03, 4) |
| Għadd ta’ plejtlits fil-linja bażi ta’ riferiment (× 109/L) medjan (min, max) | 110 (19, 146) | 91 (19, 146) |
| LDH fil-linja bażi (U/L), medjan (min, max) | 1510 (282, 7164) | 1244 (282, 7164) |
| eGFR fil-linja bażi (mL/min/1.73 m2 ), medjan (min, max) | 22 (10, 105) | 22 (10, 105) |

Pazjenti f’aHUS C10-003 irċevew Soliris għal minimu ta’ 26 ġimgħa. Wara li lestew il-perijodu tal‑bidu ta’ trattament ta’ 26 ġimgħa, il-maġġoranza tal-pazjenti għażlu li jissoktaw fuq id-dożaġġ kroniku. Tnaqqis tal-attività kumplimentari terminali kien osservat wara li nbdiet it-terapija b’Soliris. Soliris naqqas is-sinjali ta’ attività ta’ TMA permezz ta’ parti komplimentari, kif muri b’żieda fl-għadd ta’ plejtlits mil-linja bażi sa 26 ġimgħa. L-għadd ta’ plejtlits medju (±SD) żdied minn 88 ± 42 x109/L fil-linja bażi għal 281 ± 123 x109/L f’ġimgħa waħda; Dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimgħa (għadd ta’ plejtlits medju (±SD) f’ġimgħa 26: 293 ± 106 x109/L). Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejjel b’eGFR, tjieb waqt terapija b’Soliris. Disgħa mill-11-il pazjent li kienu jeħtieġu dijalisi fil-linja bażi ma kellhomx bżonn aktar id-dijalisi wara Jum tal-Istudju 15 ta’ trattament b’eculizumab. Ir-rispons kien simili fl-etajiet kollha minn 5 xhur sa 17-il sena. F’aHUS C10-003 ir-risponsi għal Soliris kienu simili f’pazjenti bi jew mingħajr mutazzjonijiet identifikati f’ġeni li jikkodifikaw protein ta’ fattur regolatorju komplimentari jew awto-antikorpi għal fattur H.

Tabella 18 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta’ effikaċja għal aHUS C10-003.

**Tabella 18: Riżultati ta’ Effikaċja fi Studju Prospettiv aHUS C10-003**

| **Parametru ta’ Effikaċja** | Xahar 1 sa < 12-il sena  (N = 18)  Wara 26 ġimgħa | Il-Pazjenti Kollha  (N = 22)  Wara 26 ġimgħa |
| --- | --- | --- |
| Normalizzazzjoni Ematoloġika Kompluta, n (%)  Tul Medjan ta’ normalizzazzjoni ematoloġika kompluta, ġimgħat (medda) | 14 (78)  35 (13, 78) | 18 (82)  35 (13, 78) |
| Rispons għal TMA komplut, n (%)  Tul medjan ta’ rispons sħiħ ta’ TMA komplut, ġimgħat (medda) 1 | 11 (61)  40 (13, 78) | 14 (64)  37 (13, 78) |
| Stat Mingħajr Avvenimenti ta’ TMA, n (%)  95% CI | 17 (94)  NA | 21 (96)  77; 99 |
| Rata ta’ Intervent ta’ TMA ta’ kuljum, medjan (medda)  Qabel it-trattament b’eculizumab, medjan  Waqt it-trattament b’ecukizumab, medjan | NA  NA | 0.4 (0, 1.7)  0 (0, 1.01) |
| Titjib f’eGFR ≥ 15 mL/min/ 1.73•m2, n (%) | 16 (89) | 19 (86) |
| Bidla f’eGFR (≥ 15 mL/min/1.73•m2) f’26 ġimgħa, medjan (medda) | 64 (0,146) | 58 (0, 146) |
| Titjib f’CKD b’≥ 1 stadju, n (%) | 14/16 (88) | 17/20 (85) |
| Stat ta’ Mingħajr Avvenimenti PE/PI, n (%)  Stat ta’ Mingħajr Avvenimenti ta’ Dijalisi Ġdid, n (%)  95% CI | 16 (89)  18 (100)  NA | 20 (91)  22 (100)  85;100 |

1 sad-data miftehma għal tagħrif miġbur (12 ta’ Ottubru, 2012), b’tul medjan tat-terapija b’Soliris ta’ 44 ġimgħa (medda: doża 1 sa 88 ġimgħa).

Trattament aktar fit-tul b’Soliris (medjan ta’ 55 ġimgħa li varja minn jum 1 sa 107 ġimgħa) ġiet assoċjata ma’ żieda fir-rata ta’ titjib klinikament sinifikanti f’pazjenti pedjatriċi u adolexxenti b’aHUS. Meta t-trattament b’Soliris tkompliet għal aktar minn 26 ġimgħa, pazjent wieħed addizzjonali (68% tal-pazjenti b’kollox) kiseb Rispons Komplet għal TMA u żewġ pazjenti addizzjonali (91% tal-pazjenti b’kollox) kisbu normalizzazzjoni ematoloġika. Fl-aħħar evalwazzjoni, 19 minn 22 pazjent (86%) kisbu titjib f’eGFR ta’ ≥ 15 mL/min/1.73 m2 mil-linja bażi. L-ebda pazjent ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida b’Soliris.

*Mijastenija Gravis Ġeneralizzata Refrattorja*

Total ta’ 11-il pazjent pedjatriku b’gMG refrattorja rċivew Soliris fl-istudju ECU‑MG‑303. Il-piż tal-ġisem medjan (medda) tal-pazjenti ttrattati kien 59.7 kg (37.2 sa 91.2 kg) fil-linja bażi, u l-età medjana (medda) kienet 15-il sena (12 sa 17-il sena) fl-iskrinjar. Il-pazjenti kollha inklużi fl-istudju kienu pazjenti b’gMG refrattorja li kellhom wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin:

1. Trattament li ma rnexxiex ta’ ≥ sena b’mill-inqas IST waħda, definit bħala: (i) Dgħufija persistenti b’indeboliment fl-attivitajiet tal-ħajja ta’ kuljum, jew (ii) Aggravar tal-mijastenija gravis u/jew kriżi waqt it-trattament, jew (iii) Intolleranza għall-ISTs minħabba effett sekondarju jew kundizzjoni(jiet) komorbid(i).
2. Jeħtieġ PE jew IVIg ta’ manteniment biex jiġu kkontrollati s-sintomi (jiġifieri, pazjenti li jeħtieġu PE jew IVIg fuq bażi regolari għall-immaniġġjar tad-dgħufija fil-muskoli mill-inqas kull 3 xhur matul l-aħħar 12-il xahar qabel l-iskrinjar).

Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti pedjatriċi b’gMG refrattorja rreġistrati fl-istudju ECU‑MG‑303 huma deskritti f’Tabella 19.

| Tabella 19: Demografika u Karatteristiċi tal-Pazjenti fi Studju ECU-MG-303 | | |
| --- | --- | --- |
|  | Eculizumab (n = 11) | |
| Nisa | n (%) | 9 (81.8%) |
| Tul ta’ żmien ta’ MG (żmien mid-dijanjożi ta’ MG sad-data tal-ewwel għoti tal-mediċina tal-istudju [snin]) | Medja (SD)  Medjan (min, mass) | 3.99 (2.909)  2.90 (0.1, 8.8) |
| Punteġġ MG-ADL fil-Linja Bażi | Medja (SD)  Medjan (min, mass) | 5.0 (5.25)  4.0 (0, 19) |
| Punteġġ QMG fil-Linja Bażi | Medja (SD)  Medjan (min, mass) | 16.7 (5.64)  15.0 (10, 28) |
| Klassifikazzjoni tal-MGFA fl-Iskrinjar IIa  IIb  IIIa  IIIb  IVa  IVb | n (%) | 2 (18.2)  3 (27.3)  3 (27.3)  0  3 (27.3)  0 |
| Pazjenti b’aggravar preċedenti tal-MG inkluża kriżi tal-MG minn meta saret id-dijanjożi  Le  Iva  Aggravar  Kriżi ta’ MG | n (%) | 4 (36.4)  7 (63.6)  6 (54.5)  3 (27.3) |
| Terapija IVIg kronika mad-dħul fl-istudju  Iva  Le | n (%) | 6 (54.5)  5 (45.5) |
| Numru ta’ terapiji immunosoppressanti fil-Linja Bażi  0 1 2 | n (%) | 2 (18.2)  4 (36.4)  5 (45.5) |
| Pazjenti bi kwalunkwe terapija immunosoppressantia fil-Linja Bażi n (%)  Kortikosterojdi  Azathioprine  Mycophenolate mofetil  Tacrolimus | n (%) | 8 (72.7)  1 (9.1)  2 (18.2)  3 (27.3) |

a It-terapiji immunosoppressanti kienu jinkludu kortikosterojdi, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, mycophenolate mofetil, jew tacrolimus. L-ebda pazjent ma rċieva cyclosporine, cyclophosphamide, jew methotrexate fil-Linja Bażi.

Taqsiriet: IVIg = immunoglobulina ġol-vini; mass = massimu; MG = mijastenija gravis; MG‑ADL = profil tal-Attivitajiet tal-Għajxien ta’ Kuljum b’Myasthenia Gravis; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; min = minimu; QMG = punteġġ Kwantitattiv tal-Mijastenija Gravis għas-severità tal-marda; SD = devjazzjoni standard

Il-punt aħħari primarju għall-istudju ECU‑MG‑303 kien il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-QMG matul iż-żmien irrispettivament mit-terapija ta’ salvataġġ. Il-pazjenti pedjatriċi ttrattati b’Soliris urew titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-QMG matul il-Perjodu ta’ Trattament ta’ Evalwazzjoni Primarja ta’ 26 ġimgħa. Ir-riżultati għall-punt aħħari primarju u dak ewlieni sekondarju fl-istudju ECU-MG-303 huma inklużi f’Tabella 20.

L-effikaċja tat-trattament b’Soliris f’pazjenti pedjatriċi b’gMG refrattorja kienet konsistenti ma’ dik osservata f’pazjenti adulti b’gMG refrattorja rreġistrati fl-istudju importanti ħafna ECU‑MG‑301 (Tabella 10).

Tabella 20: Riżultati ta’ Effikaċja fi Studju ECU-MG-303

|  |  |
| --- | --- |
| Punti Aħħarin tal-Effikaċja: Bidla fil-Punteġġ Totali mil-Linja Bażi f’Ġimgħa 26 | Medja LS (SEM)  95% CI |
| QMG | -5.8 (1.2)  (-8.40, -3.13) na = 10 |
| Punteġġ totali ta’ MG-ADL | -2.3 (0.6)  (-3.63, -1.03) na = 10 |
| Punteġġ totali ta’ MGC | -8.8 (1.9)  (-12.92, -4.70) na = 10 |

an huwa n-numru ta’ pazjenti f’Ġimgħa 26

Taqsiriet: CI = intervall ta’ kunfidenza;LS = l-inqas kwadri; MG-ADL = profil tal-Attivitajiet tal-Għajxien ta’ Kuljum b’Myasthenia Gravis; MGC = Myasthenia Gravis Composite: QMG = punteġġ Kwantitattiv tal-Mijastenija Gravis għas-severità tal-marda; SEM = żball standard tal-medja; VAS = skala analoga viżwali

Fl-istudju ECU-MG-303, persuna li rrispondiet b’mod kliniku fil-punteġġi totali ta’ QMG u MG-ADL kienet iddefinita bħala persuna li kellha titjib ta’ mill-inqas 5 punti u 3 punti mil-linja bażi, rispettivament. Il-proporzjon ta’ persuni li rrispondew b’mod kliniku fil-punteġġi totali ta’ QMG u MG-ADL f’Ġimgħa 26 irrispettivament mit-terapija ta’ salvataġġ kien ta’ 70% u 50%, rispettivament. L-10 pazjenti li temmew iż-żjara tagħhom f’Ġimgħa 26 kisbu status imtejjeb tal-Istatus ta’ Wara l-Intervent tal-MGFA (MGFA‑PIS) f’Ġimgħa 26. Seba’ (70%) pazjenti kisbu manifestazzjoni minima tal-gMG refrattorja f’Ġimgħa 26.

Ġie osservat avveniment ta’ deterjorament kliniku (kriżi ta’ MG) f’pazjent wieħed (9.1%) matul il-Perjodu ta’ Trattament ta’ Evalwazzjoni Primarja li kien jeħtieġ terapija ta’ salvataġġ (PE) li ngħatat bejn iż-żjarat tal-istudju f’Ġimgħa 22 u Ġimgħa 24. B’riżultat ta’ dan u minħabba d-deċiżjoni tat-tabib, dan il-pazjent ma kellux valutazzjonijiet tal-QMG, MG-ADL jew valutazzjonijiet oħrajn tal-effikaċja wara Ġimgħa 20 u ma daħalx fil-perjodu ta’ estensjoni. 2 pazjenti oħra esperjenzaw deterjorazzjonijiet kliniċi (kriżi tal-MG) waqt il-Perjodu ta’ Estensjoni li kienu jeħtieġu terapija ta’ salvataġġ (PE u IVIg għad-deterjorazzjoni klinika f’każ wieħed u IVIg u 2 trattamenti supplimentari b’eculizumab fit-tieni każ).

Matul il-perjodu kollu tal-istudju f’pazjenti pedjatriċi b’gMG refrattorja (studju ECU-MG-303), 4 minn 11-il pazjent (36.4%) naqqsu d-doża ta’ kuljum tagħhom ta’ IST jew it-terapija b’anticholinesterase minħabba titjitb fis-sintomi tal-MG. Pazjent addizzjonali (9.1%) naqqas u sussegwentament żied id-doża tiegħu ta’ kuljum waqt il-Perjodu ta’ Estensjoni minħabba sintomi tal-MG li marru għall-aħjar u li marru għall-agħar, rispettivament, u pazjent wieħed beda trattament ġdid bil-kortikosterojdi minħabba sintomi tal-MG li marru għall-agħar.

**Effikaċja fit-tul**

Il-pazjenti kollha li lestew il-Perjodu ta’ Trattament Primarju (N=10) daħlu fil-Perjodu ta’ Estensjoni ta’ sa 208 ġimgħat ta’ trattament. Żewġ pazjenti biss lestew il-Perjodu ta’ Estensjoni. Tmien parteċipanti waqfu mill-istudju matul il-Perjodu ta’ Estensjoni, inklużi 4 parteċipanti li mxew għal Soliris jew Ultomiris disponibbli kummerċjalment jew ġew ittrasferiti għal studju pedjatriku ieħor b’Ultomiris li għadu għaddej.

Il-pazjenti żammew ir-rispons b’mod konsistenti matul l-istudju, li kien ta’ daqs simili għal dak irrappurtat matul il-perjodu ta’ trattament inizjali.

A graph with blue lines

Description automatically generated

Ġimgħat

Bidla fil-Punteġġ Totali QMG mil-Linja Bażi

**Figura 3: Bidla fil-Punteġġ Totali QMG mil-Linja Bażi (Medja LS u 95% CI) irrispettivament minn Terapija ta’ Salvataġġ) matul Ġimgħa 1 sa Ġimgħa 52 bl-Użu ta’ Mudell ta’ Kejl Ripetut**

Taqsiriet: LS=l-Inqas Kwadri; CI=Intervall ta’ Kunfidenza.

Nota: Il-linja bażi hija definita bħala l-valur ta’ evalwazzjoni li kien disponibbli l-aħħar qabel l-ewwel infużjoni bil-mediċina tal-istudju.

Nota: L-istimi huma bbażati fuq l-MMRM li kien jinkludi t-termini taż-żjara u l-valur fil-linja bażi.

Il-medja hija ugwali għal 0. Intużat struttura ta’ kovarjanza tas-simetrija tal-kompost.

*Disturb ta’ Newromajelite Optica Spectrum*

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’Soliris f’wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta’ NMOSD (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Farmakokinetika u Metaboliżmu tal-Mediċina

*Bijotrasformazzjoni*

L-antikorpi umani jgħaddu minn diġestjoni endoċitotika fiċ-ċelluli tas-sistema retikuloendoteljali. Eculizumab fih biss aċidi amminiċi li jseħħu b’mod naturali u ma fih ebda metaboliti attivi magħrufa. L-antikorpi umani huma katabolizzati l-aktar minn enzimi lisożomali għal peptidi żgħar u aċidi amminiċi.

*Eliminazzjoni*

Ma sarux studji speċifiċi biex jiġu evalwati r-rotot ta’ tneħħija/eliminazzjoni mill-fwied, kliewi, pulmun, jew gastrointestinali għal Soliris. Fi kliewi normali, l-antikorpi ma jiġux imneħħija u huma esklużi minn filtrazzjoni minħabba d-daqs tagħhom.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/farmakodinamika

F’40 pazjent b’PNH, intuża mudell ta’ kompartiment wieħed biex jiġu kkalkulati l-parametri farmakokinetiċi wara diversi dożi. It-tneħħija medja kienet ta’ 0.31 ± 0.12 mL/siegħa/kg, il-volum medju tad-distribuzzjoni kien ta’ 110.3 ± 17.9 mL/kg, u l-*half-life* medja tal-eliminazzjoni kienet ta’ 11.3 ± 3.4-il ġurnata. L-istat fiss jintlaħaq fi żmien 4 ġimgħat bl-użu ta’ korsijiet tad-dożaġġ għal adulti b’PNH.

F’pazjenti b’PNH, l-attività farmakodinamika tikkorrelata direttament mal-konċentrazzjonijiet ta’ eculizumab fis-serum u ż-żamma ta’ livelli minimi ‘l fuq minn ≥ 35 mikrogramma/mL twassal tista’ tgħid għal imblokk totali tal-attività emolitika fil-maġġoranza tal-pazjenti b’PNH.

Twettqet it-tieni analiżi għal PK tal-popolazzjoni b’mudell kompartimentali 1 standard fuq *data* PK ta’ dożi multipli minn 37 pazjenti b’aHUS li kienu qed jirċievu l-kors rakkomandat ta’ Soliris fi studji C08‑002A/B u C08-003A/B. F’dan mudell, it-tneħħija ta’ Soliris għal pazjent tipiku b’aHUS li jiżen 70 kg kienet ta’ 0.0139 L/siegħa u l-volum tad-distribuzzjoni kien ta’ 5.6 L. Il-half-life tal-eliminazzjoni kienet ta’ 297 siegħa (madwar 12.4 ijiem).

It-tieni mudell għal popolazzjoni PK kien applikat għat-tagħrif PK għal doża multipla minn 22 pazjent pedjatriku b’aHUS li rċevew il-programm ta’ trattament rakkomandat ta’ SOLIRIS f’aHUS C10-003. It‑tneħħija u l-volum ta’ distribuzzjoni ta’ Soliris jiddependu mill-piż, li jifforma l-bażi għal programm ta’ trattament bażat fuq kategorija ta’ piż f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2). Il-valuri ta’ tneħħija ta’ Soliris f’pazjenti pedjatriċi b’aHUS kienu 10.4, 5.3 u 2.2 mL/siegħa b’piż tal-ġisem ta’ 70, 30 u 10 kg, rispettivament. Il-half-life ta’ eliminazzjoni korrispondenti baqa’ ma nbidilx fi ħdan il-medda ta’ 349 sa 378 siegħa (madwar 14.5 sa 15.8 jiem).

It-tneħħija u l-half-life ta’ eculizumab ġew evalwati wkoll waqt interventi ta’ skambju ta’ plażma. L‑iskambju ta’ plażma rriżulta fi tnaqqis ta’ madwar 50% fil-konċentrazzjonijiet ta’ eculizumab wara intervent ta’ siegħa b’intervent u l-half-life tal-eliminazzjoni ta’ eculizumab tnaqqas għal 52.4 sigħat. Dożaġġ supplimentari hu rakkomandat meta Soliris jingħata lil pazjenti b’aHUS [li jkunu qed jirċievu infużjoni jew skambju ta’ plażma (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti kollha b’aHUS ittrattati b’Soliris meta mogħti kif rakkomandat, urew tnaqqis mgħaġel u sostnut fl-attività komplementari terminali. F’pazjenti b’aHUS, l-attività farmakodinamika tikkorrela direttament mal-konċentrazzjonijiet ta’ eculizumab fis-serum u l-manteniment tal-inqas livelli ta’ madwar 50-100 mikrogramma/mL jwasslu essenzjalment f’imblokk sħiħ ta’ attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha b’aHUS.

Il-parametri PK huma konsistenti fost il-popolazzjonijiet tal-pazjenti b’PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD. L-attività farmakodinamika mkejla minn konċentrazzjonijiet ta’ C5 ħieles ta’ < 0.5 mikrogramma/mL, hi korrelatata ma’ imblokk essenzjalment komplet tal-attività komplementari terminali f’pazjenti b’PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD.

*Popolazzjonijiet Speċjali*

Ma twettqux studji dedikati biex tiġi evalwata l-farmakokinetika ta’ Soliris f’popolazzjonijiet speċjali ta’ pazjenti identifikati skont il-ġeneru sesswali, razza, età (xjuħ), jew il-preżenza ta’ indeboliment renali jew tal-fwied. L-analiżi tal-PK fil-popolazzjoni (PopPK) fuq *data* miġbura minn studji dwar pazjenti b’PNH, aHUS, gMG u NMOSD uriet li l-ġeneru sesswali, ir-razza, l-età (xjuħ), jew il-preżenza ta’ indeboliment tal-funzjoni renali jew epatika ma nfluwenzawx il-PK ta’ eculizumab.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta’ eculizumab ġiet evalwata fi Studju M07-005 f’pazjenti pedjatriċi b’PNH (li kellhom minn 11 sa inqas minn 18-il sena), fi Studji C08-002, C08-003, C09-001r u C10-003 fil-pazjenti pedjatriċi b’aHUS (li kellhom minn xahrejn sa inqas minn 18-il sena), u fi Studju ECU-MG-303 f’pazjenti pedjatriċi b’gMG refrattorja (li kellhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena) b’kors tad-doża bbażat fuq il-piż tal-ġisem. L-analiżi tal-PopPK uriet li għal PNH, aHUS, gMG refrattorja, u NMOSD, il-piż tal-ġisem kien kovarjant sinifikanti li kien jeħtieġ dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem għall-pazjenti pedjatriċi.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

L-ispeċifiċità ta’ eculizumab għal C5 fis-serum uman kienet evalwata f’żewġ studji *in vitro*.

Ir-reattività ta’ eculizumab mat-tessut kienet evalwata billi ġiet imkejla r-rabta ma’ penilta’ 38 tessut uman. L-espressjoni C5 fil-panil tat-tessut uman eżaminat f’dan l-istudju hija konsistenti ma’ rapporti ppubblikati tal-espressjoni C5, billi C5 ġiet irrapportata f’muskolu mieles, muskolu mtarraz, u fl‑epitelju tubulari prosimmali tal-kliewi. Ma ġiet osservata l-ebda reattività inkroċjata mhux mistennija mat-tessut.

Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b’eculizumab minħabba n-nuqqas ta’ attività farmakoloġika fi speċi mhux umani.

Fi studju ta’ 26 ġimgħa dwar it-tossiċità mwettaq fil-ġrieden b’antikorp sostitut dirett kontra C5 tal‑ġrieden, it-trattament ma affettwat ebda parametru tat-tossiċità eżaminat. L-attività emolitika matul il-kors tal-istudju kienet imblokkata b’mod effettiv kemm fil-ġrieden nisa kif ukoll irġiel.

Ma kienu osservati ebda effetti marbuta mat-trattament jew effetti avversi fi studji tat-tossikoloġija riproduttiva fi ġrieden b’antikorp sostitut li jimpedixxi l-komplement terminali, li kien utilizzat sabiex tiġi evalwata s-sigurtà riproduttiva ta’ imblokk ta’ C5. Dawn l-istudji kienu jinkludu evalwazzjoni tal-fertilità u tal-iżvilupp bikri tal-embrijun, tossiċità tal-iżvilupp, u żvilupp ta’ qabel u ta’ wara t-twelid.

Meta l-esponiment tal-omm għall-antikorp seħħ waqt l‑organoġenesi, żewġ każijiet ta’ displasja tar-retina u każ ta’ ftuq taż-żokra kienu osservati fost 230 ferħ imwielda minn ommijiet esposti għad-doża aktar għolja tal-antikorp (madwar 4 darbiet id-doża massima rakkomandata ta’ Soliris fil-bniedem, ibbażata fuq paragun tal-piż tal-ġisem); madankollu, l‑esponiment ma żiedx it-telf tal-fetu jew il-mewt tal-frieħ tat-twelid.

Ma sarux studji fuq l-annimali biex jiġi evalwat il-potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku ta’ eculizumab.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Sodium phosphate monobasic (E 339)

Sodium phosphate dibasic (E 339)

Sodium chloride

Polysorbate 80 (E 433)

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

30 xahar.

Wara dilwizzjoni, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika ġiet murija għal 24 siegħa f’temperatura ta’ 2°C – 8°C.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Il-kunjetti ta’ Soliris fil-pakkett oriġinali jistgħu jitneħħew minn ħażna fi friġġ **għal perjodu wieħed biss sa 3 ijiem**. Fl-aħħar ta’ dan il-perjodu, il-prodott jista’ jitpoġġa lura fil-friġġ.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinal, ara sezzjoni 6.3.

* 1. **In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

30 mL ta’ konċentrat f’kunjett (ħġieġ ta’ Tip I) b’tapp (butyl, silikonizzat), u siġill (aluminju) b’għatu li jinqala’ bis-suba’(polypropylene).

Daqs ta’ pakkett ta’ kunjett wieħed

* 1. **Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta’ Soliris għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak jew telf fil-kulur. Tużax jekk ikun hemm evidenza ta’ frak jew telf fil-kulur.

*Struzzjonijiet:*

Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandhom isiru skont regoli ta’ prattika tajba, b’mod partikolari fir‑rigward asettiku.

Iġbed l-ammont totali ta’ Soliris mill-kunjett(i) billi tuża siringa sterilizzata.

Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal ġo borża tal-infużjoni.

Iddilwa Soliris għal konċentrazzjoni finali ta’ 5 mg/mL b’żieda mal-borża ta’ infużjoni billi tuża sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew 5% dextrose fl-ilma, bħala d-dilwent.

Il-volum finali ta’ soluzzjoni dilwita ta’ 5 mg/mL huwa 60 mL għal dożi ta’ 300 mg, 120 mL għal dożi ta’ 600 mg, 180 mL għal dożi ta’ 900 mg u 240 mL għal dożi ta’ 1 200 mg. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Ħawwad b’mod ġentili l-borża tal-infużjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita biex tiżgura taħlita sewwa tal‑prodott mediċinali u d-dilwent.

Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni dilwita għandha titħalla tisħon għat-temperatura tal-kamra billi tkun esposta għall-arja tal-ambjent.

Armi kull porzjon li jifdal f’kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

FRANZA

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/07/393/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta’ Ġunju 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta’ Ġunju 2012

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu/.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effETTIV tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.  
35 Tuas South Avenue 6   
Singapore 637377

Lonza Biologics Porriño, S.L.

C/ La Relba, s/n.

Porriño

Pontevedra 36400

Spanja

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park

Blanchardstown Road North

Dublin 15

D15 R925

L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5UA

Ir-Renju Unit

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park

Blanchardstown Road North

Dublin 15

D15 R925

L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal‑Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

**Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

**Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*

**Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiftiehem dwar id-dettalji ta’ materjal edukattiv li jinkludi kard tal-pazjent ma’ kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali u jrid jimplimenta programmi bħal dawn b’mod nazzjonali biex jiżgura li: Il-professjonisti kollha liċenzjati fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jistgħu jagħtu riċetta għal eculizumab jirċievu l-materjal edukattiv adattat. Il-pazjenti kollha li jkunu qed jiġu ttrattati b’eculizumab jirċievu kard tal-pazjent. Tfakkiriet għat-tilqim jintbagħtu lil min jagħti r-riċetta jew lill-ispiżjara li jkollhom l-intenzjoni li jordnaw/ibigħu Soliris

Il-materjal edukattiv għandu jiġi maqbul mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali u għandu jkun fih dawn li ġejjin:

* Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott
* Fuljett ta’ tagħrif lill-pazjent
* Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
* Gwida għall-pazjent/ġenitur/persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti
* Kard tal-pazjent
* Tfakkiriet għat-tilqim jintbagħtu lil min jagħti r-riċetta jew lill-ispiżjara li beħsiebhom jordnaw/ibigħu Soliris

**Il-materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jinkludi:**

* Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
* Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

**Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jordnaw il-mediċina għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:**

* It-trattament b’eculizumab iżid ir-riskju ta’ infezzjonijiet severi u sepsis, speċjalment ta’ *Neisseria meningitidis* u speċi oħra ta’ *Neisseria*, inkluż gonorrea disseminata.
* Il-pazjenti kollha jridu jiġu mmonitorajti għal sinjali ta’ infezzjoni meningokokkali.
* Il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu mlaqqma kontra Neisseria meningitidis ġimagħtejn qabel ma jirċievu eculizumab u/jew biex jirċievu profilassi antibijotika. Il-pazjenti jridu jitlaqqmu u jitlaqqmu mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.
* Il-ħtieġa li jiġi spjegat lill-pazjenti/ġenituri/persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti u jiġi żgurat li jifhmu:
  + ir-riskji tat-trattament b’eculizumab
  + is-sinjali u s-sintomi ta’ sepsis/infezzjoni severa u x’azzjoni għandha tittieħed
  + il-gwidi tal-pazjent/ġenituri/persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent u l-kontenut tagħhom
  + il-ħtieġa li tinġarr il-kard tal-pazjent u li kull professjonist tal-kura tas-saħħa jiġi infurmat li qed jirċievu trattament b’eculizumab
  + ir-rekwiżit għal tilqim u profilassi antibijotika u tilqim mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.

**Il-materjali edukattivi għall-pazjenti/ġenituri/persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjenti għandhom jinkludu:**

* Fuljett ta’ tagħrif għall-pazjent
* Gwida għall-pazjent/ġenitur/persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti
* Kard tal-pazjent

**Il-Gwida għall-pazjenti/ġenituri/persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:**

* It-trattament b’eculizumab iżid ir-riskju ta’ infezzjonijiet severa, speċjalment *Neisseria meningitidis* u speċi oħra ta’ *Neisseria*, inkluż gonorrea disseminata.
* Sinjali u sintomi ta’ infezzjoni severa u l-ħtieġa li tinkiseb kura medika urġenti.
* Il-kard tal-pazjent u l-ħtieġa li jżommuha fuqhom, u li jgħidu lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa li jkun qed jittrattahom li huma qed jiġu ittrattati b’eculizumab.
* L-importanza ta’ tilqima meningokokkali qabel it-trattament b’eculizumab u/jew li jirċievu profilassi antibijotika.
* Il-pazjent irid jitlaqqam u jitlaqqam mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.
* Il-ħtieġa li t-tfal jitlaqqmu kontra pneumococcus u *Haemophilus influenzae* qabel it-trattament b’eculizumab*.*
* Riskju ta’ kumplikazzjonijiet mikroanġopatiċi trombotiċi (f’aHUS) wara t-twaqqif/posponiment ta’ għotejit ta’ eculizumab, is-sinjali u s-sintomi tagħhom u r-rakkomandazzjoni biex jiġi kkonsultat min jagħti r-riċetta qabel it-twaqqif/posponiment ta’ għotjiet ta’ eculizumab.

Il-Kard tal-pazjent għandu jkun fiha:

* Sinjali u sintomi ta’ infezzjoni u sepsis.
* Twissija biex wieħed ifittex kura medika immedjata jekk ikunu preżenti s-sinjali u s-sintomi ta’ hawn fuq.
* Dikjarazzjoni li l-pazjent ikun qed jirċievi eculizumab.
* Dikjarazzjoni li l-pazjent irid jitlaqqam jew jitlaqqam mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.
* Id-dati tat-tilqima u tat-tilqima mill-ġdid għandhom jiġu inklużi fuq il-kard tal-pazjent.
* Dettalji ta’ kuntatt fejn professjonist tal-kura tas-saħħa jista’ jirċievi informazzjoni addizzjonali.

*L-MAH għandu jibgħat noti kull sena biex ifakkar lil dawk li jagħtu riċetta jew spiżjara li jkunu ordnaw/ibiegħu eculizumab* sabiex dak li jagħti r-riċetta/l-ispiżjar jiċċekkja jekk *tilqima (mill-ġdid) kontra Neisseria meningitidis hiex meħtieġa għal pazjenti tiegħu/tagħha fuq eculizumab.*

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**Tikketta tal-Kartuna**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Soliris 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Eculizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wieħed ta’ 30 mL fih 300 mg ta’ eculizumab (10 mg/mL)

Eculizumab huwa antikorp monoklonali IgG2/4κ umanizzat prodott f’razza ta’ ċelluli NS0 b’teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li trid tiġi hija 5 mg/mL.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Sodium bħala chloride, phosphate dibasic, phosphate monobasic, polysorbate 80 u ilma għall‑injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett ta’ 30 mL (10 mg/mL)

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Għall-użu ġol-vini.

Għandu jiġi dilwit qabel jintuża.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

Wara d-dilwizzjoni, il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien 24 siegħa.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/07/393/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**Kunjett tal-ħġieġ ta’ Tip I għal użu ta’ darba**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Soliris 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Eculizumab

Jingħata ġol-vini

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għandu jiġi dilwit qabel jintuża.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

30 mL (10 mg/mL)

**6. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Soliris 300 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

eculizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il‑ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.

* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**:

1. X’inhu Soliris u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Soliris

3. Kif għandek tuża Soliris

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Soliris
2. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Soliris u gћalxiex jintuża**

**X’inhu Soliris**

Soliris fih is-sustanza attiva eculizumab u tappartjeni għal klassi ta’ mediċini msejħa antikorpi monoklonali. Eculizumab jeħel ma’ u jimpedixxi proteina speċifika fil-ġisem li tikkawża l‑infjammazzjoni u b’hekk jimpedixxi lis-sistemi ta’ ġismek milli jattakkaw u jeqirdu ċelluli vulnerabbli tad-demm, kliewi, muskoli jew nervituri tal-għajnejn u s-sinsla tad-dahar.

**Għalxiex jintuża Soliris**

**Emoglobinurja Notturna Parossimali**

Soliris jintuża għalt-trattament ta’ pazjenti adulti u tfal b’ċertu tip ta’ marda li taffettwa s-sistema tad-demm imsejħa Emoglobinurja Notturna Parossimali (PNH, *Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria*). Il-pazjenti li għandhom PNH, iċ-ċelluli ħomor tad-demm tagħhom jistgħu jinqerdu li jista’ jwassal għal livelli baxxi tad-demm (anemija), għeja, diffikultà biex tiffunzjona, uġigħ, awrina skura, qtugħ ta’ nifs, u emboli. Ezulizumab jista’ jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred iċ‑ċelluli tad-demm vulnerabbli b’PNH tiegħu stess.

**Sindrome Uremiku Emolitku Atipiku**

Soliris jintuża wkoll għal trattament ta’ pazjenti adulti u tfal b’ċertu tip ta’ marda li taffettwa s-sistema tad-demm u l‑kliewi msejħa Sindromu Uremiku Emolitku atipiku (aHUS, *atypical Haemolytic Uremic Syndrome*). F’pazjenti b’aHUS, iċ-ċelluli tal-kliewi u tad-demm tagħhom, li jinkludu l-plejtlits, jistgħu jkunu infjammati, u dan jista’ jwassal għal għadd baxx ta’ ċelluli fid-demm (tromboċitopenija u anemija), tnaqqis jew telf tal-funzjoni tal-kliewi, emboli tad‑demm, għeja u diffikultà fil-funzjonament. Eculizumab jista’ jimblokka r-rispons infjammatorju tal‑ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred iċ-ċelluli vulnerabbli tad-demm u tal-kliewi tiegħu stess.

**Mijastenija Gravis Ġeneralizzata Refrattorja**

Soliris jintuża wkoll biex jikkura pazjenti adulti u tfal minn 6 snin 'il fuq b’ċertu tip ta’ mard li jaffettwa l-muskoli u li jissejjaħ Mijastenija Gravis Ġeneralizzata (gMG, *generalized Myasthenia Gravis*). F’pazjenti b’gMG, il-muskoli tagħhom jistgħu jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immuni, u dan jista’ jwassal għal dgħufija qawwija fil-muskoli, moviment imfixkel, qtugħ ta’ nifs, għeja estrema, riskju ta’ aspirazzjoni, u attivitajiet tal-ħajja ta’ kuljum imxekkla ħafna. Soliris jista’ jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-kapaċità tal-ġisem li jattakka u jeqred il-muskoli tiegħu stess biex itejjeb il-kontrazzjoni tal-muskoli, u b’hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u l-impatt tal-marda fuq l-attivitajiet tal-ħajja ta’ kuljum. Soliris hu indikat speċifikament għal pazjenti li jibqa’ jkollhom is-sintomi minkejja trattament b’terapiji eżistenti oħra għal MG.

**Disturbi ta’ Newromajelite Optica Spectrum**  
Soliris jintuża wkoll biex jiġu ttrattati pazjenti adulti b’ċertu tip ta’ marda li taffettwa b’mod predominanti n-nervituri tal-għajnejn u s-sinsla tad-dahar imsejħa Disturb ta’ Newromajelite Optica Spectrum (NMOSD, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*). F’pazjenti b’NMOSD, in-nerv tal-għajnejn u s-sinsla tad-dahar tagħhom jiġu attakkati u ssirilhom il-ħsara mis-sistema immuni, li jista’ jwassal għal telf ta’ dawl f’għajn waħda jew fit-tnejn li huma, dgħufija jew paraliżi fir-riġlejn jew fid-dirgħajn, spażmi bl-uġigħ, telf ta’ sensazzjoni, u attivitajiet tal-ħajja ta’ kuljum imxekkla ħafna. Soliris jista’ jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-kapaċità tal-ġisem li jattakka u jeqred in-nervituri tal-għajnejn u l-ispina tad-dahar tiegħu stess, u b’hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u l-impatt tal-marda fuq l-attivitajiet tal-ħajja ta’ kuljum.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Soliris**

**Tużax Soliris**

* Jekk inti allerġiku għal eculizumab, proteini derivati minn prodotti tal‑ġrieden, kellek reazzjoni allerġika għal antikorpi monoklonali oħra, jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
* Jekk ma tkunx ġejt imlaqqam kontra infezzjoni meningokokkali ħlief jekk tieħu antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta’ infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.
* Jekk għandek infezzjoni meningokokkali.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Twissija ta’ infezzjonijiet meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta’ *Neisseria***

It-trattament b’Soliris tista’ tnaqqas ir-reżistenza naturali tiegħek kontra l-infezzjonijiet, speċjalment kontra ċerti organiżmi li jikkawżaw infezzjoni meningokokkali (infezzjoni severa tal-kisja tal-moħħ u sepsis) u infezzjonijiet oħra ta’ *Neisseria* inkluż gonorrea mifruxa.

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tieħu Soliris biex tkun żgur li tirċievi tilqima kontra *Neisseria meningitidis*, organiżmu li jikkawża l-infezzjoni meningokokkali, qabel ma jew fi żmien li tkun ser tibda t-terapija, u ħu antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta’ infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam,. Aċċerta ruħek li t‑tilqima tiegħek kurrenti kontra l-infezzjoni meningokokkali tkun aġġornata. Għandek tkun taf ukoll li t-tilqim jista’ ma jevitax din it-tip ta’ infezzjoni. Konformi ma’ rakkomandazzjonijiet nazzjonali, it-tabib tiegħek jista’ jikkunsidra li teħtieġ miżuri supplimentari biex tevita infezzjoni.

Jekk tinsab f’riskju ta’ gonorrea, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tuża din il-mediċina.

Sintomi tal-infezzjoni meningokokkali

Minħabba l-importanza li jiġu identifikati u ttrattati malajr ċerti tipi ta’ infezzjonijiet f’pazjenti li jirċievu Soliris, inti se tingħata kard biex iġġorrha miegħek, li telenka sintomi speċifiċi ta’ allarm. Din il-kard jisimha: “Kard tal-Pazjent”.

Jekk tħoss xi wieħed minn dawn is-sintomi, inti għandek iċċempel minnufih lit-tabib tiegħek:

**-** uġigħ ta’ ras b'nawsja jew rimettar

- uġigħ ta’ ras b'għonq iebes jew dahar iebes

- deni

- raxx

- konfużjoni

- uġigħ sever fil-muskoli flimkien ma’ sintomi bħal tal-influwenza

- sensittività għad-dawl

Trattament għall-infezzjoni meningokokkali waqt l-ivvjaġġar

Jekk tkun ser tivvjaġġa f’reġjun remot fejn ma tkunx tista’ tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew fejn issib ruħek għal xi żmien li ma tistax tirċievi trattament medika, it-tabib tiegħek jista’ jagħmel arranġamenti sabiex tinħareġ, bħala miżura preventiva, riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti żżomm miegħek. Jekk tħoss xi sintomi fost dawk imsemmija hawn fuq, inti għandek tieħu l-antibijotiċi kif preskritt. Ftakar li għandek tara tabib mill-aktar fis, anki jekk tħossok aħjar wara li tkun ħadt l-antibijotiċi.

**Infezzjonijiet**

Qabel tibda tieħu Soliris għarraf lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi infezzjonijiet.

**Reazzjonijiet allerġiċi**

Soliris fih proteina, u l-proteini jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi f’ċerti nies.

**Tfal u adolexxenti**

Pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena jridu jiġu mlaqqma kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnewmokokkali.

**Persuni akbar fl-età**

M’hemm l-ebda prekawzjonijiet speċjali meħtieġa għalt-trattament ta’ pazjenti li għandhom minn 65 sena u aktar.

**Mediċini oħra u Soliris**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tuża xi mediċini oħra.

**Tqala, treddigħ u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

*Nisa li jistgħu joħorġu tqal*

L-użu ta’ kontraċettiv effettiv matul it-trattament u sa 5 xhur wara t-trattament għandu jiġi kkunsidrat f’nisa li jistgħu joħorġu tqal.

*Tqala/Treddigħ*

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Soliris m’għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**Soliris fih sodium**

Ladarba tiġi dilwita b’soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, din il-mediċina fiha 0.88 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f’240 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 44 % tal-ammont massimu rakkomandat ta’ sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tikkunsidra dan jekk inti fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

Ladarba tiġi dilwita b’soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 4.5 mg/mL (0.45 %) sodium chloride, din il-mediċina fiha 0.67 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f’240 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 33.5 % tal-ammont massimu rakkomandat ta’ sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tikkunsidra dan jekk inti fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

**Soliris fih polysorbate 80**

Din il-mediċina fiha 6.6 mg ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett (kunjett ta’ 30 mL) li hija ekwivalenti għal 0.66 mg/kg jew inqas fid-doża massima għal pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi b’piż tal-ġisem ta’ aktar minn 10 kg u hija ekwivalenti għal 1.32 mg/kg jew inqas fid-doża massima għal pazjenti pedjatriċi b’piż tal-ġisem minn 5 sa < 10 kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandu xi allerġiji magħrufa.

**3. Kif gћandek tuża Soliris**

Mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-trattament b’Soliris, it-tabib tiegħek se jagħti tilqima kontra l-infezzjoni meningokokkali jekk din ma tkunx ingħatat qabel jew jekk it-tilqima ma tkunx għadha tgħodd. Jekk inti ġejt imlaqqam mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b’Soliris, it-tabib tiegħek ser jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex inaqqas ir-riskju ta’ infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.  
It-tabib tiegħek se jagħti tilqima lit-it-tifel/tifla tiegħek li jkollhom inqas minn 18-il sena kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnewmokokkali skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta’ età.

**Struzzjonijiet għal użu korrett**

It-trattament għandha tingħata mit-tabib tiegħek jew fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa bl-infużjoni ta’ dilwizzjoni tal-kunjett ta’ Soliris minn borża tad-dripp għal ġo tubu direttament f’waħda mill-vini tiegħek. Huwa rakkomandat li l-bidu tat-trattament tiegħek, li tissejjaħ il-fażi inizjali, jestendi fuq 4 ġimgħat, segwiti minn fażi ta’ manteniment

Jekk tuża din il-mediċina għal trattament ta’ PNH

Għall-adulti:

* Fażi Inizjali:

Kull ġimgħa għall-ewwel erba’ ġimgħat, it-tabib tiegħek jagħtik infużjoni fil-vini ta’ Soliris dilwit**.** Kull infużjoni tkun tikkonsisti minn doża ta’ 600 mg (2 kunjetti ta’ 30 mL) li tieħu 25 ‑ 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).

* Fażi ta’ Manteniment:
* Fil-ħames ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu jagħtik infużjoni fil-vini ta’ Soliris dilwit f’doża ta’ 900 mg (3 kunjetti ta’ 30 mL) fuq perjodu ta’ 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
* Wara l-ħames ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu jagħtik 900 mg ta’ Soliris dilwit kull ġimagħtejn bħala trattament fuq perjodu fit-tul.

Jekk tuża din il-mediċina għal trattament ta’ aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD

Għall-adulti:

* Fażi Inizjali:

Kull ġimgħa għall-ewwel erba’ ġimgħat, it-tabib tiegħek ser jagħti infużjoni ġol-vini ta’ Soliris dilwit.Kull infużjoni se tkun tikkonsisti minn doża sa 900 mg (1 sa 3 kunjetti ta’ 30 mL, skont l-età u l-piż tal-ġisem tiegħek) u ser tieħu 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).

* Fażi ta’ Manteniment:
* Fil-ħames ġimgħa t-tabib tiegħek ser jagħti infużjoni ġol-vini ta’ Soliris dilwit f’doża ta’ sa 1,200 mg (4 kunjetti ta’ 30 mL) fuq perjodu ta’ 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
* Wara l-ħames ġimgħa, it-tabib tiegħek ser jagħti sa 1,200 mg ta’ Soliris dilwit kull ġimagħtejn bħala trattament fit-tul.

Tfal u adolexxenti b’PNH, aHUS jew gMG refrattorja u li jiżnu 40 kg u iżjed jiġu ttrattati bid-dożaġġ għall-adulti.

Tfal u adolexxenti b’PNH, aHUS jew gMG refrattorja u li jiżnu inqas minn 40 kg jeħtieġu doża iktar baxxa ibbażat fuq kemm jiżnu. It-tabib tiegħek ser jikkalkula dan.

Għat-tfal u adolexxenti b’PNH u aHUS li jkollhom inqas minn 18-il sena:

| **Piż tal-Ġisem** | **Fażi Inizjali** | **Fażi ta’ Manteniment** |
| --- | --- | --- |
| 30 sa < 40 kg | 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimagħtejn | 900 mg f’ġimgħa 3; imbagħad 900 mg kull ġimagħtejn |
| 20 sa < 30 kg | 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimagħtejn | 600 mg f’ġimgħa 3; imbagħad 600 mg kull ġimagħtejn |
| 10 sa < 20 kg | 600 mg doża waħda f’ġimgħa 1 | 300 mg f’ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull ġimagħtejn |
| 5 sa < 10 kg | 300 mg doża waħda f’ġimgħa 1 | 300 mg f’ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull 3 ġimgħat |

Persuni li jkollhom skambju ta’ plażma jistgħu jirċievu dożi addizzjonali ta’ Soliris.

Wara kull infużjoni, inti se tkun immonitorjat għal madwar siegħa. L-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek għandhom jiġu osservati bir-reqqa.

**Jekk tieħu Soliris aktar milli suppost**

Jekk tissuspetta li bi żball ingħatajt doża akbar ta’ Soliris milli ordnat, jekk jogħġbok ikkuntattja lit‑tabib tiegħek għal parir.

**Jekk tinsa appuntament biex tingħata Soliris**

Jekk tinsa appuntament, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih għal parir u ara s-sezzjoni ta’ hawn taħt “Jekk tieqaf tuża Soliris”

**Jekk tieqaf tieħu Soliris għal PNH**

L-interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament b’Soliris jistgħu jikkawżaw lis-sintomi tal-PNH tiegħek biex jerġgħu jitfaċċaw b’mod aktar sever. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-effetti sekondarji possibbli u jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek ikun irid jimmonitorjak mill-viċin għal mill-inqas 8 ġimgħat.

Ir-riskji jekk twaqqaf Soliris jinkludu żieda fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demm tiegħek, li tista’ tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm tiegħek (anemija),

- Konfużjoni jew tibdil f’kemm tkun żvelt,

- Uġigħ fis-sider, jew anġina,

- Żieda fil-livell ta’ kreatinina fis-serum tiegħek (problemi bil-kliewi), jew

- Trombożi (tagħqid tad-demm).

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

**Jekk tieqaf tuża Soliris għal aHUS**

Li tinterrompi jew ittemm it-trattament b’Soliris jista’ jikkawża s-sintomi tiegħek ta’ aHUS li jerġgħu jitfaċċaw. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u jispjegalek ir-riskji. It-tabib tiegħek ser ikun irid jimmonitorjak mill-qrib.

Ir-riskji li twaqqaf Soliris jinkludu żieda fl-infjammazzjoni tal-plejtlits tiegħek, li tista’ tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (tromboċitopenija),

- Żieda sinifikantifi fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demm,

- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliewi),

- Żieda fil-livell tas-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi),

- Konfużjoni jew tibdil f’kemm tkun żvelt,

- Uġigħ fis-sider, jew anġina,

- Qtugħ ta’ nifs, jew

- Trombożi (embolu tad-demm).

Jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

**Jekk tieqaf tuża Soliris għal gMG refrattorja**

Li tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b’Soliris, jista’ jikkawża li s-sintomi tiegħek ta’ gMG jirritornaw. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Soliris. It-tabib tiegħek se jiddiskutu l-effetti sekondarji u r-riskji possibbli miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib ukoll.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**Jekk tieqaf tieħu Soliris għal NMOSD**  
Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b’Soliris tista’ tikkawża li n-NMOSD tiegħek taggrava u sseħħ rikaduta. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Soliris. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji u r-riskji possibbli miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib ukoll.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’ kulħadd. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-effetti sekondarji possibbli u jiddiskuti miegħek ir-riskji u l-benefiċċji ta’ Soliris qabel it-trattament.

L-iktar effett sekondarju serju kienet sepsis meningokokkali.

Jekk tesperjenza xi wieħed mis-sintomi ta’ infezzjoni meningokokkali (ara sezzjoni 2 Twissija ta’ infezzjonijiet meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta’ *Neisseria*), għandek tinforma t-tabib tiegħek minnufih.

Jekk m’intix ċert x'inhuma l-effetti sekondarji ta’ hawn isfel, staqsi lit-tabib tiegħek biex jispjegahomlok.

**Komuni ħafna:** jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10: uġigħ ta’ ras

* uġigħ ta’ ras

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

* infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja), riħ komuni (nażofarinġite), infezzjoni fis-sistema urinarja (infezzjoni fl-apparat urinarju)
* għadd baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm, (lewkopenija), tnaqqis fl-għadd ta’ ċelloli tad-demm li jista’ jagħmel il-ġilda pallida u jikkaġuna dgħufija jew qtugħ ta’ nifs
* diffikultà biex torqod
* sturdament, pressjoni għolja tad-demm
* infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, uġigħ fil-griżmejn (uġigħ orofarinġeali), bronkite, postumetti (herpes simplex)
* dijarea, rimettar, nawseja, uġigħ ta’ żaqq, raxx, telf ta’ xagħar (alopeċja); ġilda bil-ħakk (prurite)
* uġigħ fil-ġogi (dirgħajn u riġlejn), uġigħ fid-dirgħajn u fir-riġlejn
* deni (temperatura għolja), tertir ta’ bard, tħossok għajjien (għeja kbira) mard bħal tal-influwenza
* reazzjoni relatata mal-infużjoni

**Mhux komuni:** jistgħujaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100:

* infezzjoni severa (infezzjoni meningokokkali), sepsis, xokk settiku, infezzjoni virali, infezzjoni fil-parti t’isfel tal-passaġġ respiratorju, influwenza fl-istonku (infezzjoni gastrointestinali), ċistite
* infezzjoni, infezzjoni fungali, akkumulazzjoni ta’ materja (axxess), tip ta’ infezzjoni tal-ġilda (ċellulite), influwenza, sinusite, infezzjoni fis-snien (axxess), infezzjoni tal-ħanek
* qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demm (emolisi), relattivament ftit plejtlits fid-demm (tromboċitopenija), tagħqid mhux normali tad-demm, livell baxx ta’ limfoċiti, li huma tip speċifiku ta’ ċelluli bojod tad-demm (limfopenija), tħoss it‑taħbit tal-qalb tiegħek
* reazzjoni allerġika serja li tikkaġuna diffikultà fit-teħid tan-nifs jew stordament (reazzjoni anafilattika), sensittività eċċessiva
* nuqqas t’aptit
* dipressjoni, ansjetà, tibdil fil-burdata, disturb fl-irqad
* tnemnim f’parti minn ġismek (paraestesija), rogħda, disturbi fit-togħma (indeboliment fis-sens tat-togħma), ħass ħażin
* vista mċajpra
* tisfir fil-widnejn, vertiġini
* pressjoni tad-demm għolja ħafna li tiżviluppa malajr u tiġi f’daqqa, pressjoni tad-demm baxxa, fwawar, disturb fil-vini
* dispnea (diffikultà biex tieħu n-nifs), l-imnieħer jinfaġar, imnieħer miżdud (konġestjoni nażali), irritazzjoni tal-griżmejn, uġigħ fil-griżmejn (uġigħ faringolarinġeali), imnieħer joqtor (rinorrea)
* infjammazzjoni tal-peritonew (it-tessut li jiksi l-biċċa l-kbira tal-organi taż-żaqq), stitikezza, skumdità fl-istonku wara ikla (dispepsja), distensjoni addominali
* żieda fl-enzimi tal-fwied
* urtikarja, ħmura tal-ġilda, ġilda xotta, tikek ħomor jew vjola taħt il-ġilda, disturb fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, infjammazzjoni tal-ġilda
* bugħawwieġ muskolari, uġigħ muskolari, uġigħ fid-dahar u tal-għonq, uġigħ fl-għadam
* disturb fil-kliewi, diffikultà jew uġigħ meta qed tgħaddi l-awrina (disurja), demm fl-awrina
* erezzjoni spontanja tal-pene
* nefħa (edema), skumdità tas-sider, tħossok dgħajjef (astenja), uġigħ fis-sider, uġigħ fis-sit tal-infużjoni, tertir ta’ bard
* tnaqqis tal-proporzjon tal-volum tad-demm li jkun okkupat miċ-ċelluli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demm li jġorru l-ossiġnu

**Rari**: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f’1,000

* infezzjoni minn moffa (infezzjoni ta’ *Aspergillus*), infezzjoni fuq il-ġog (artrite batterika), infezzjoni ta’ *Haemophilus*, impetigo, mard batteriku b’imxija sesswali (gonorrea)
* tumur tal-ġilda (melanoma), disturb tal-mudullun
* qerda ta’ ċelluli tad-demm ħomor (emolisi), tagħqid taċ-ċelluli, fattur mhux normali tat-tagħqid tad-demm, tagħqid tad-demm mhux normali
* mard minħabba attività eċċessiva tat-tirojde (mard ta’ Grave)
* ħolm abnormali
* irritazzjoni tal-għajnejn
* tbenġil
* influss tal-ikel lura mhux tas-soltu mill-istonku, uġigħ fil-ħanek
* sfurija tal-ġilda u/jew tal-għajnejn (suffejra)
* disturb tal-kulur tal-ġilda
* spażmu tal-muskolu tal-ħalq, nefħa fil-ġogi
* disturb menstruwali
* tnixxija abnormali tal-mediċina infuża minn ġol-vina, sensazzjoni abnormali fis-sit tal-infużjoni, tinħass sħun

**Mhux magħruf:** ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli:

* korriment fil-fwied

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Soliris**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u t-tikketta tal-kunjett wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C)

Tagħmlux fil-friża.

Il-kunjetti ta’ Soliris fil-pakkett oriġinali jistgħu jitneħħew minn ħażna fi friġġ **għal perjodu wieħed biss sa 3 ijiem**. Fl-aħħar ta’ dan il-perjodu, il-prodott jista’ jitpoġġa lura fil-friġġ.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Wara d-dilwizzjoni, il-prodott għandu jintuża immedjatament fi żmien 24 siegħa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Soliris**

* Is-sustanza attiva hija eculizumab (300 mg/30 mL f’kunjett li jikkorrispondu għal 10 mg/mL).
* Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- sodium phosphate monobasic (E 339)

- sodium phosphate dibasic (E 339)

- sodium chloride

- polysorbate 80 (E 433) (oriġini veġetali)

Solvent: ilma għall-injezzjonijiet

* Soliris fih sodium u polysorbate 80. Ara sezzjoni 2.

**Kif jidher Soliris u l-kontenut tal-pakkett**

Soliris huwa ppreżentat bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (kunjett ta’ 30 mL – pakkett ta’ 1).

Soliris hija soluzzjoni ċara u bla kulur.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Franza

**Manifattur**

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5UA

Ir-Renju Unit

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park

Blanchardstown Road North,

Dublin 15

D15 R925

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Alexion Pharma Belgium  Tél/Tel: +32 0 800 200 31 | **Lietuva**  UAB AstraZeneca Lietuva  Tel: +370 5 2660550 | |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Teл.: +359 24455000 | **Luxembourg/Luxemburg**  Alexion Pharma Belgium  Tél/Tel: +32 0 800 200 31 | |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 | |
| **Danmark**  Alexion Pharma Nordics AB  Tlf.: +46 0 8 557 727 50 | **Malta**  Alexion Europe SAS  Tel: +353 1 800 882 840 | |
| **Deutschland**  Alexion Pharma Germany GmbH  Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300 | **Nederland**  Alexion Pharma Netherlands B.V.  Tel: +32 (0)2 548 36 67 | |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | **Norge**  Alexion Pharma Nordics AB  Tlf: +46 (0)8 557 727 50 | |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**  Alexion Pharma Austria GmbH  Tel: +41 44 457 40 00 | |
| **España**  Alexion Pharma Spain, S.L.U.  Tel: +34 93 272 30 05 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 | |
| **France**  Alexion Pharma France SAS  Tél: +33 1 47 32 36 21 | | **Portugal**  Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal  Tel: +34 93 272 30 05 | |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 | |
| **Ireland**  Alexion Europe SAS  Tel: +353 1 800 882 840 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 | |
| **Ísland**  Alexion Pharma Nordics AB  Sími: +46 0 8 557 727 50 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 | |
| **Italia**  Alexion Pharma Italy srl  Tel: +39 02 7767 9211 | | **Suomi/Finland**  Alexion Pharma Nordics AB  Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50 | |
| **Κύπρος**  Alexion Europe SAS  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  Alexion Pharma Nordics AB  Tel: +46 0 8 557 727 50 | |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  | |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’.**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini https://www.ema.europa.eu/. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Istruzzjonijiet dwar l-Użu għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa**

**Maniġġar ta’ Soliris**

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

**1- Kif inhu fornut Soliris?**

Kull kunjett ta’ Soliris fih 300 mg ta’ sustanza attiva fi 30 mL ta’ soluzzjoni tal-prodott.

**2- Qabel ma Jingħata**

Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandhom jitwettqu skont regoli ta’ prattika tajba, b’mod partikolari fir-rigward asettiku.

Soliris għandu jiġi ppreparat b’teknika asettika għall-għoti minn professjonist tal-kura tas‑saħħa kkwalifikat.

* Eżamina viżwalment is-soluzzjoni ta’ Soliris għal frak u bdil fil-kulur.
* Iġbed l-ammont meħtieġ mill-kunjett(i) billi tuża siringa sterilizzata.
* Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal borża tal-infużjoni.
* Iddilwa Soliris għal konċentrazzjoni finali ta’ 5 mg/mL (il-konċentrazzjoni inizjali diviża bin-nofs) billi żżid l-ammont korrett ta’ dilwent mal-borża tal-infużjoni. Għal dożi ta’ 300 mg, uża 30 ml ta’ Soliris (10 mg/mL) u żid 30 mL ta’ dilwent. Għal dożi ta’ 600 mg, uża 60 mL ta’ Soliris (10 mg/mL) u żid 60 mL ta’ dilwent. Għal dożi ta’ 900 mg uża 90 mL ta’ Soliris u żid 90 mL ta’ dilwent. Għal dożi ta’ 1 200 mg uża 120 mL ta’ Soliris u żid 120 mL ta’ dilwent. Il-volum finali ta’ 5 mg/mL soluzzjoni dilwita ta’ Soliris huwa 60 mL għal dożi ta’ 300 mg, 120 mL għal dożi ta’ 600 mg, 180 mL għal dożi ta’ 900 mg jew 240 mL għal dożi ta’ 1 200 mg.
* Id-dilwenti huma Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, Sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% dextrose fl-Ilma.
* Ħawwad b’mod ġentili l-borża tal-infużjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita ta’ Soliris biex tiżgura taħlita sewwa tal-prodott mediċinali u d-dilwent.
* Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni dilwita għandha titħalla tisħon għat-temperatura tal-kamra [18°C – 25°C] billi tkun esposta għall-arja tal-ambjent.
* Is-soluzzjoni dilwita m’għandhiex tissaħħan fil-microwave jew f’xi sors ieħor ta’ sħana għajr dak tat‑temperatura tal-kamra.
* Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jifdal f’kunjett.
* Soluzzjonijiet dilwiti ta’ Soliris jistgħu jinħażnu f’temperatura ta’ 2°C – 8°C sa 24 siegħa qabel ma jingħataw.

**3- Kif jingħata**

* Tagħtix Soliris bħala *intravenous push* jew injezzjoni bolus.
* Soliris għandu jingħata biss permezz ta’ infużjoni fil-vini.
* Is-soluzzjoni dilwita ta’ Soliris għandha tingħata b’infużjoni fil-vini fuq medda ta’ 25 sa 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) f’adulti u f’1-4 sigħat f’pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena permezz ta’ *gravity feed*, pompa t-tip ta’ siringa, jew pompa tal-infużjoni. Mhux meħtieġ li s‑soluzzjoni dilwita ta’ Soliris tiġi protetta mid-dawl waqt li tkun qiegħda tingħata lill-pazjent.

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk ikun hemm episodju avvers waqt l-għoti ta’ Soliris, l-infużjoni tista’ tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf fid-diskrezzjoni tat-tabib. Jekk l-infużjoni tingħata aktar bil-mod, il-ħin totali tal-infużjoni ma jistax jaqbeż is-sagħtejn f’pazjenti adulti u erba’ sigħat f’pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena.

**4- Immaniġġar Speċjali u Ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl. Il‑kunjetti ta’ Soliris fil-pakkett oriġinali jistgħu jitneħħew minn ħażna fi friġġ **għal perjodu wieħed biss sa 3 ijiem**. Fl-aħħar ta’ dan il-perjodu, il-prodott jista’ jitpoġġa lura fil-friġġ.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ skadenza li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u t-tikketta tal-kunjett wara ‘JIS’. Id-data ta’ skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.