

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epysqli 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed 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.

Eculizumab hu antikorp monoklonali umanizzat (IgG_{2/4κ}) prodott f'razza ta' ċelluli tal-ovarji tal-hamster Ċiniż (CHO, Chinese hamster ovary) permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Soluzzjoni ċara, bla kulur, pH 7.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epysqli 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).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Epysqli jrid jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa u taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti b'disturbi ematoloġiċi jew tal-kliewi.

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 tittiehed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li qed jagħti t-trattament. Infużjonijiet li jsiru mid-dar għandhom isiru minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat.

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' Epysqli mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat
- Fażi ta' manteniment: 900 mg ta' Epysqli mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 - 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) għall-hames ġimgħa, segwiti minn 900 mg ta' Epysqli mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) kull 14 $\pm$ jumejn (ara sezzjoni 5.1).

Sindrome Uremiku Emolitku atipiku (aHUS) fl-adulti

Il-kors ta' dożaġġ ta' aHUS għal pazjenti adulti (≥ 18 -il sena) jikkonsisti minn fażi inizjali ta' 4 ġimgħat segwita minn fażi ta' manteniment:

- Fażi inizjali: 900 mg ta' Epysqli mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
- Fażi ta' manteniment: 1,200 mg ta' Epysqli mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) għall-hames ġimgħa, segwiti minn 1,200 mg ta' Epysqli mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) kull 14 $\pm$ jumejn (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti pedjatriċi bil-PNH jew aHUS

Pazjenti pedjatriċi bil-PNH jew aHUS b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg jiġu ttrattati bir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-adulti.

F'pazjenti pedjatriċi bil-PNH jew aHUS b'piż tal-ġisem taħt 40 kg, il-kors tad-dożaġġ ta' Epysqli jikkonsisti minn:

Tabella 1: Doża ta' Epysqli għall-pazjenti pedjatriċi

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Fażi inizjali	Fażi ta' manteniment
30 sa < 40 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimgħatejn	900 mg f' ġimgħa 3; imbagħad 900 mg kull ġimgħatejn
20 sa < 30 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimgħatejn	600 mg f' ġimgħa 3; imbagħad 600 mg kull ġimgħatejn
10 sa < 20 kg	600 mg doża waħda f' ġimgħa 1	300 mg f' ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull ġimgħatejn
5 sa < 10 kg	300 mg doża waħda f' ġimgħa 1	300 mg f' ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull 3 ġimgħat

Epysqli ma ġiex studjat f'pazjenti b'PNH li jiżnu inqas minn 40 kg. Il-pożoloġija ta' Epysqli għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'PNH 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'Epysqli, 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.

Dożaġġ supplimentari ta' Epysqli hu meħtieġ fl-isfond ta' plazmaferesi (PP, *plasmapheresis*), skambju ta' plazma (PE, *plasma exchange*) jew infużjoni ta' plazma (PI, *plasma infusion*) ffrizata friska fl-istess hin kif deskritt hawn taħt:

Tip ta' intervent bil-plazma	L-iktar doża riċenti ta' Epysqli	Doża supplimentari ta' Epysqli ma' kull intervent PP/PE/PI	Meta tingħata doża supplimentari ta' Epysqli
------------------------------	----------------------------------	--	--

Plažmaferesi jew skambju ta' plażma	300 mg	300 mg għal kull plažmaferesi jew sessjoni ta' skambju ta' plażma	Fi żmien 60 minuta wara kull plažmaferesi jew skambju ta' plażma
	≥ 600 mg	600 mg għal kull plažmaferesi jew sessjoni ta' skambju ta' plażma	
Infużjoni ta' plażma ffrizata friska	≥ 300 mg	300 mg għal kull infużjoni ta' plażma ffrizata friska	60 minuta qabel kull infużjoni ta' plażma ffrizata friska

Taqsiriet: PP/PE/PI = plažmaferesi/skambju ta' plażma/infużjoni ta' plażma

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

L-iktar doża riċenti ta' Epysqli	Doża supplimentari ta' Epysqli	Meta tingħata doża supplimentari ta' Epysqli
≥ 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	

Taqkira: IVIg = immunoglobulina ġol-vini

Monitoraġġ tat-trattament

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' Epysqli hi rakkomandata li tkompli matul il-ħajja tal-pazjent, ħlief jekk it-twaqqif ta' Epysqli jkun klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' eculizumab ma gietx studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Epysqli m'għandux jingħata bħala push ġol-vina jew injezzjoni bolus. Epysqli 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' Epysqli 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.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk iseħħ avveniment avvers waqt l-ġoti ta' Epysqli, l-infużjoni tista' tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf fid-diskrezzjoni tat-

tabib. Jekk l-infużjoni tinghata aktar bil-mod, il-hin 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' emergenza 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 għas-sustanza attiva, għal prodotti taċ-ċelloli tas-CHO jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-terapija b'eculizumab m'għandhiex tinbeda f'pazjenti (ara sezzjoni 4.4):

- b'infezzjoni ta' *Neisseria meningitidis* mhux riżolta
- li ma jkunux imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* hlief 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.

Eculizumab mhux mistenni li jaffettwa l-komponent aplastiku tal-anemija f'pazjenti b'PNH.

Infezzjoni Meningokokkali

Minhabba l-mekkanizmu ta' kif jaġixxi, eculizumab 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 eculizumab, hlief jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b'eculizumab jiżboq ir-riskji li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdwu bit-trattament ta' eculizumab 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 kollha disponibbli, inklużi A, C, Y, W 135, u B, huma rakkomandati għall-prevenzjoni ta' serogruppi meningokokkali patoġeniċi komuni. Il-pazjenti jridu jitlaqqmu u jitlaqqmu mill-ġdid skont il-linji gwida mediċi nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.

It-tilqima tista' tattiv b'mod ulterjuri l-komplement. Bħala riżultat, pazjenti b'mard medjat mill-komplement, li jinkludi PNH u aHUS, jista' jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolisi (PNH) jew TMA (aHUS). 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 tinghata konsiderazzjoni għall-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici. Każijiet ta' infezzjonijiet meningokokkali serji jew fatali kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati b'eculizumab. Sepsis hija preżentazzjoni komuni ta' infezzjonijiet meningokokkali f'pazjenti ttrattati b'eculizumab (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'eculizumab mal-pazjenti u jaġthuhom Gwida għall-pazjent u kard tas-sigurtà tal-pazjent. (ara l-Fuljett ta' Tagħrif għal deskrizzjoni).

Infezzjonijiet Sistemici Ohra

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, it-terapija b'eculizumab għandha tingħata b'kawtela lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi. Il-pazjenti jista' jkollhom żieda fis-suxxettibbiltà 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-ghoti ta' eculizumab jista' jirriżulta f'reazzjonijiet tal-infużjoni jew f'immunogeniċità li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici jew ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu anafilassi). Fi provi klinici tal-prodott mediċinali ta' referenza, pazjent wiehed b'mijastenija gravis ġeneralizzata (generalised myasthenia gravis - gMG) refrattorja (0.9%) esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wasslet biex eculizumab kellu jitwaqqaf. Ebda pazjent bil-PNH jew aHUS ma esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wassal biex eculizumab kellu jitwaqqaf. L-ghoti ta' eculizumab għandu jitwaqqaf f'kull pazjent li jgħarrab reazzjonijiet severi għall-infużjoni u għandha tingħata terapija medika xierqa.

Immunogeniċità

L-antikorpi kontra eculizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'eculizumab. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni apparenti bejn l-iżvilupp ta' antikorpi u r-reazzjoni klinika jew episodji avversi.

Immunizzazzjoni

Qabel ma tinbeda terapija b'eculizumab, huwa rakkomandat li l-pazjenti jibdwu 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 eculizumab, hliet jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b'eculizumab jiżboq ir-riskju li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdwu it-trattament b'eculizumab inqas minn ġimagħtejn wara li jkunu rċievu tilqima meningokokkali tetravalenti, iridu jirċievu trattament b'antibijotiċi profilattiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Huwa rakkomandat li jingħataw il-vaċċini kontra s-serogrupperi disponibbli kollha, inklużi A, C, Y, W 135 u B għall-prevenzjoni ta' serogrupperi meningokokkali patoġeniċi komuni. 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 pnemokokkali, u jridu jimxu b'mod strett mar-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta' età.

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

Terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demmi

It-trattament b'eculizumab m'għandux ibiddel il-ġestjoni kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Monitoraġġ fil-Laboratorju tal-PNH

Il-pazjenti bil-PNH għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari, fosthom il-livelli ta' lactate dehydrogenase (LHD) fis-serum. Il-pazjenti bil-PNH li jkunu qegħdin jirċievu terapija b'eculizumab għandhom jiġu mmonitorjati wkoll għal emolisi intravaskulari billi jiġu

mkejlja l-livelli ta' LDH, u jista' jkollhom b'zonn agġustament tad-doża fi hdan l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' 14 ± 2 ġranet matul il-faži ta' manteniment (sa kull 12-il ġurnata).

Monitoraġġ tal-Laboratorju ta' aHUS

Pazjenti b'aHUS li jkunu qed jirċievu terapija b'eculizumab għandhom jiġu mmonitorjati għal mikroangjopatija permezz tal-ġhadd tal-plejtlits, LDH fis-serum u kreatinina fis-serum, u jista' jkollhom b'zonn ta' agġustament fid-doża fi żmien l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' $14 \pm$ jumejn matul il-faži ta' manteniment (għal sa kull 12-il jum).

Twaqqif tat-Trattament minhabba l-PNH

Jekk pazjenti jwaqqfu t-trattament b'eculizumab, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari serja. Emolisi serja hija identifikata minn livelli ta' LDH fis-serum oghla mill-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 minhabba trasfużjoni) f'ġimġha waħda jew anqas; livell tal-emoglobina ta' < 5 g/dL jew tnaqqis ta' > 4 g/dL f'ġimġha waħda jew anqas; angina; tibdil fl-istat mentali; zieda ta' 50 % fil-livell ta' kreatinina fis-serum; jew trombozi. Kwalunkwe pazjent li jwaqqaf eculizumab għandu jiġi mmonitorjat għal mill-anqas 8 ġimġhat biex jiġu rilevati emolisi serja u reazzjonijiet oħra.

Jekk ikun hemm emolisi serja wara li eculizumab jitwaqqaf, wiehed għandu jikkunsidra l-proċeduri/trattamenti li ġejjin: trasfużjoni tad-demem (ċelluli homor tad-demem ippakkjati), jew trasfużjoni ta' skambju jekk l-PNH RBC ikun $> 50\%$ tat-total taċ-ċelluli homor tad-demem biċ-ċitometrija tal-fluss; antikoagulazzjoni; kortikosteroidi; jew l-użu mill-ġdid ta' eculizumab. Fi provi kliniċi dwar il-PNH, 16-il pazjent waqqfu l-kors ta' trattament b'eculizumab. Ma kinetx osservata emolisi serja.

Twaqqif tat-Trattament għal aHUS

Kumplikazzjonijiet ta' mikroangjopatija trombotika (TMA) ġew osservati kmieni sa minn 4 ġimġhat u sa 127 ġimġha wara t-twaqqif tat-trattament b'eculizumab 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'eculizumab b'perjodu ta' follow-up medjan ta' 24 ġimġha. Hmistax-il kumplikazzjoni ta' mikroangjopatija trombotika (TMA) severa fi 12-il pazjent ġew osservati wara t-twaqqif tat-trattament, u 2 kumplikazzjonijiet ta' TMA severa sehhew f'2 pazjenti addizzjonali li rċievew kors imnaqqas ta' dożaġġ ta' eculizumab barra mill-kors ta' dożaġġ approvat (Ara Sezzjoni 4.2). Kumplikazzjonijiet ta' TMA severa sehhew fil-pazjenti irrISPettivament minn jekk dawn kellhomx mutazzjoni ġenetika identifikata, polimorfizmu ta' riskju għoli jew awtoantikorpi. Kumplikazzjonijiet mediċi serji addizzjonali sehhew f'dawn il-pazjenti, li jinkludu aggravament sever tal-funzjoni tal-kliwi, rikoveru l-isptar relatat mal-marda u l-progressjoni għal mard tal-kliwi fl-aħħar stadju li jkun jehtieg id-dijalisi. Minkejja l-bidu mill-ġdid ta' eculizumab wara t-twaqqif, il-progressjoni għal mard tal-kliwi fl-aħħar stadju sehhew f'pazjent wiehed.

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

Kumplikazzjonijiet severi ta' mikroangjopatija trombotika wara t-twaqqif tat-trattament jistgħu jiġu identifikati minn (i) kwalunkwe żewġ kejljiet, jew kejl ripetut ta' kwalunkwe wiehed minn dawn li ġejjin: tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlits ta' 25% jew iktar meta mqabbel jew mal-linja bażi jew mal-ġhadd massimu tal-ġhadd tal-plejtlits matul it-trattament b'eculizumab; zieda tal-kreatinina fis-serum ta' 25% jew iktar meta mqabbel mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b'eculizumab; jew, zieda 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 wiehed minn dawb li ġejjin: bidla fl-istat mentali jew puplesiji; anġina jew qtugħ ta' nifs; jew trombozi.

Jekk isehhu kumplikazzjonijiet severi ta' mikroanġjopatija trombotika wara t-twaqqif ta' eculizumab, wiehed għandu jikkunsidra l-bidu mill-ġdid tat-trattament b'eculizumab, 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.

Materjal edukattiv

It-tobba kollha li għandhom l-intenzjoni li jagħtu eculizumab 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'eculizumab mal-pazjenti u jagħtuhom il-Gwida għall-pazjent u l-Kard tal-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk jiżviluppaw deni, uġiġħ ta' ras akkompanjati minn deni u/jew għonq iebes jew sensitività għad-dawl, għandhom ifittxu immedjatement 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 0.47 g sodium f'kull 240 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 23.4 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Ladarba jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL (0.45 %) sodium chloride, dan il-prodott mediċinali fih 0.26 g sodium f'kull 240 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 12.8 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed 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 allergiċi.

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-ċitotossicità ta' rituximab dipendenti fuq il-komplement, eculizumab jista' jnaqqas l-effetti farmakodinamiċi mistennija ta' rituximab.

Skambju ta' plazma (PE, *plasma exchange*), plazmaferesi (PP, *plasmapheresis*), infużjoni ta' plazma (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 hin 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 mnaqqs ta' eculizumab.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

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 incertezzi. 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, eculizumab għandu jingħata lil nisa tqal jekk tassew ikun meħtieġ b'mod ċar biss.

Treddiġh

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddiġh ma hu mistenni peress li *data* limitata eżistenti tissuġġerixxi li eculizumab ma jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, minħabba l-limitazzjonijiet tad-*data* eżistenti, il-benefiċċji tat-treddiġh fuq l-iżvilupp u s-saħħa għandhom jiġu kkunsidrati flimkien mal-ħtieġa klinika tal-omm għal eculizumab u kwalunkwe avveniment avvers 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-hila biex issuq u thaddem magni

Eculizumab m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Tagħrif ta' sostenn dwar is-sikurezza ġie miksub minn 33 prova klinika kompluta li kienu jinkludu 1 555 pazjent esposti għal eculizumab f'popolazzjonijiet ta' mard medjat mill-komplement li jinkludu PNH, aHUS, gMG u Disturb ta' Newromajelite Optica Spectrum (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder - NMOSD). L-iktar reazzjoni avversa komuni kienet uġiġh 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 2 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 rrapportati bi frekwenza komuni ħafna ($\geq 1/10$) komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$) 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 2: 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-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Pnewmonja, Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, Bronkite, Nażofaringite, Infezzjoni fl-apparat urinarju, Herpes Orali	Infezzjoni meningokokkali ^b , Sepsis, Xokk settiku, Peritonite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' isfel, Infezzjoni fungali, Infezzjoni virali, Axxess ^a , Ċellulite, Influenza, Infezzjoni gastrointestinali, Ċistite, Infezzjoni, Sinusite, Infezzjoni ġenġivali	Infezzjoni b' Aspergillus ^c , Artrite batterika ^c , Infezzjoni gonokokkali fil-passaġġ ġenitourinarju, Infezzjoni ta' <i>Haemophilus</i> , Impetigo
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)				Melanoma malinna, Sindrome majelodisplastiku
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Anemija	Tromboċitopenija, Limfopenija	Emolisi*, Fattur ta' tagħqid ta' demm abnormali, Agglutinazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demem, 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, Disturbi fl-irqad	Ħolm abnormali
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament	Parestesija, Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Sinkope	
Disturbi fl-ghajnejn			Vista mċajpra,	Irritazzjoni fil-konguntiva
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Tinnite, Vertigini	
Disturbi fil-qalb			Palpitazzjoni	
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	Pressjoni għolja aċċellerata, Pressjoni baxxa, Fwawar, Disturbi fil-vini	Ematoma
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla, Uġiġħ orofaringeali,	Dispnea, Epistassi, Irritazzjoni tal-grizmejn, Kongestjoni nażali, Uġiġħ faringolaringeali, Rinorrea	

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi gastro-intestinali		Dijarea, Rimettar, Dardir Uġiġh addominali,	Stitikezza, Dispepsja, Distensjoni addominali,	Marda ta' rifluss gastroesofageali, Uġiġh ġengivali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Suffejra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx, Hakk, Alopecja	Urtikarja, Eritema, Tikek żgħar vjola fuq il-ġilda, Iperidrosi, Ġilda xotta, Dermatite	Depigmentazzjoni tal-ġilda,
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja, Mijalġja, Uġiġh fl-estremittajiet	Spažmi muskolari, Uġiġh fl-ghadam, Uġiġh fid-dahar, Uġiġh fl-ghonq	Trismus, Nefha fil-ġogi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria			Indeboliment tal-kliwi, Disurja, Ematurja	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Erezzjoni spontanja tal-pene	Disturb menstrwali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Deni, Gheja kbira, Mard qisu influwenza	Edema, Skonfort fis-sider, Astenja, Uġiġh fis-sider, Uġiġh fis-sit tal-infużjoni, Tertir ta' bard	Hruġ ta' fluwidu mis-sit tal-infużjoni, Parestesija fis-sit tal-infużjoni, Thoss is-shana
Investigazzjonijiet			Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase, Tnaqqis fl-ematokrit, Żieda fl-emoglobina	Riżultat pożittiv tat-test ta' Coombs ^c
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni marbuta mal-infużjoni		

Studji Inkluzi: Ażżma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomijsite (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 rewmatoidje (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-riglejn/dirghajn, Axxess fil-kolon, Axxess renali, Axxess taht il-ġilda, Axxess fis-sniien, Axxess tal-fwied, Axxess perirettali, axxess fir-rektum.

^b Infezzjoni meningokokkali tinkludi l-grupp ta' termini ppreferuti li ġejjin: Infezzjoni meningokokkali, Sepsis meningokokkali, Meningite meningokokkali.

^cADRs (Adverse drug reactions - Reazzjonijiet avversi għall-medicina) identifikati fir-rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fil-provi kliniċi kollha, l-aktar reazzjoni avversa serja kienet sepsis meningokokkali li hija preżentazzjoni komuni ta' infezzjonijiet meningokokkali f'pazjenti ttrattati b'eculizumab (ara sezzjoni 4.4).

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

Instabu antikorpi għal eculizumab fil-pazjenti. Bħalma jiġri b'kull proteina oħra hemm potenzjal ta' immunogeniċità.

Każijiet ta' emolisi kienu rrappurtati fl-isfond ta' doża ta' eculizumab li tinqabeż jew li ddum ma tittiehed fi prove kliniċi dwar PNH (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' kumplikazzjoni ta' mikoanġjografija trombotika ġew irrappurtati fl-isfond ta' doża ta' eculizumab li tinqabeż jew li ddum ma tittiehed fil-provi kliniċi dwar aHUS.

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. L-iktar reazzjoni avversa komuni rrappurtata f'pazjenti pedjatriċi kienet uġiġħ 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-profil ta' sigurtà fis-sottosets pedjatriċi differenti ta' età deheru simili.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Ma ġew irrappurtati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (< 65 sena) refrattarji għal gMG fl-istudju dwar eculizumab.

Pazjenti b'mard ieħor

Tagħrif dwar is-Sigurtà tal-Medicina minn Provi Kliniċi Oħra

Tagħrif ta' sostenn dwar is-sigurtà tal-medicina ġie miksub fi 12-il prova klinika 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 iddijanostikat bi glomerulonefropatija idjopatika tar-rita li esperjenza meningite meningokokkali. Reazzjonijiet avversi għall-medicina 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 2 fuq). L-ebda reazzjonijiet avversi speċifiċi ma tfaċċaw f'dawn il-provi kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. 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.

Eculizumab hu antikorp monoklonali rikombinanti IgG_{2/4κ} umanizzat li jeħel mal-proteina tal-komplement C5 umana u jimpedixxi l-attivazzjoni tal-komplement terminali. L-antikorp ta' eculizumab fih reġjuni kostanti umani u reġjuni ta' stabbiliment tal-komplementarità mill-ġrieden imlaqqma fuq ir-reġjuni varjabbli ta' katini ħfief u tqal tal-qafas uman. Eculizumab huwa kompost minn żewġ katini tqal tal-aċidu amminiku 448 u żewġ katini ħfief tal-aċidu amminiku 214 u għandu piż molekulari ta' madwar 148kDa.

Epysqli huwa magħmul f'sistema ta' espressjoni ta' razza ta' ċelluli CHO u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u ta' skambju tal-ijoni. Il-proċess ta' produzzjoni tas-sustanza attiva fil-medicina jinkludi wkoll inattivazzjoni virali speċifika u passi ta' tneħħija.

Epysqli huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Eculizumab, is-sustanza attiva f'Epysqli, 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-organizmi u t-tneħħija tal-kumpleksi immunitarji.

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

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' eculizumab 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'eculizumab.

Il-pazjenti kollha ttrattati b'eculizumab 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 biżżeġjed għal inibizzjoni essenzjalment shiħa ta' attività komplementari terminali.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Emoglobinurja Notturna Parossimali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' eculizumab 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'eculizumab 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 eculizumab. Fl-istudju 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. Eculizumab 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 jikkarakterizza l-istorja naturali ta' PNH f'pazjenti mhux ittrattati u r-riżultati kliniċi matul it-trattament b'eculizumab.

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' plejdlits ta' mill-anqas 100 000/mikrolitru ġew magħżula b'mod każwali għal eculizumab (n = 43) jew għal plaċebo (n = 44). Qabel l-għażla każwali, il-pazjenti kollha kienu sottoposti għal perjodu ta' osservazzjoni inizjali biex

tigi kkonfermata l-htieġa għat-trasfużjoni ta' ċelloli ħomor tad-demm u biex tigi 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-htieġa 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 kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi ta' riferiment komplew jiehdu dawn il-mediċini. Il-karatteristiċi prinċipali tal-linja bażi kienu bbilanċjati (ara Tabella 3).

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 rċeview eculizumab fuq perjodu ta' 52 ġimgħa. Il-medikazzjonijiet konkomitanti kienu jinkludu sustanzi anti-trombotiċi fi 63 % tal-pazjenti u kortikosteroidi sistemici f'40 % tal-pazjenti. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' riferiment jidhru f'Tabella 3.

Tabella 3: Demografiċi u karatteristiċi tal-Pazjenti f'C04-001 u C04-002

Parametru	C04-001		C04-002
	Plaċebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab 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)
Steroidi/trattamenti immunosoppressanti 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) ⁴
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'eculizumab kellhom emolisi mnaqqsa b'mod sinifikanti ($p < 0.001$) li rriżultat f'titjib fl-anemija kif indikat minn zieda fl-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u htieġa anqas għal trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm meta mqabbel mal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo (ara Tabella 4). 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'eculizumab, 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' eculizumab fuq l-episodji trombotiċi ma setgħux jiġu determinati. Fl-istudju SHEPHERD, 96 mis-97 pazjent irregistrat ikkompletaw l-istudju (pazjent wieħed miet wara episodju trombotiku). Tnaqqis fl-emolisi intravaskulari kif imkejjejl mill-livelli ta' LDH fis-serum kien sostnut għall-perjodu tat-

trattament u rriżulta f'evitar akbar ta' trasfużjonijiet, hteġa anqas għal trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm u anqas għeja. Ara Tabella 4.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja f'C04-001 u C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Plaċebo N = 44	Eculizumab N = 43	Valur – P	Eculizumab 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'eculizumab ġew irregistrati fi studju ta' estensjoni fuq perjodu twil (E05-001). Il-pazjenti kollha esperjenzaw tnaqqis fl-emolisi intravaskulari fuq perjodu totali ta' esponiment għal eculizumab li varja minn 10 sa 54 xahar. Kien hemm anqas episodji trombotiċi bit-trattament b'eculizumab milli matul l-istess perjodu ta' żmien qabel it-trattament. Madankollu, dan ir-riżultat deher fi studji kliniċi mingħajr kontrolli.

Madankollu, din is-sejba intweriet fi provi kliniċi mhux ikkontrollati.

Ir-registru PNH (M07-001) intuża biex jevalwa l-effikaċja ta' eculizumab 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 ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) u l-preżenza ta' sintomu(i) kliniċi relatati: għeja, emoglobinurija, uġiġħ addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), anemija (emoglobina ta' $< 100 \text{ g/L}$), każ vaskulari avvers maġġuri (li jinkludi trombozi), disfaġġija, jew disfunzjoni erettili.

Fir-Registru PNH, pazjenti ttrattati b'eculizumab ġew osservati li kelhom tnaqqis fl-emolisi u sintomi assoċjati. Wara 6 xhur, pazjenti ttrattati b'eculizumab 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 5). Barra minn hekk, 74% tal-pazjenti mingħajr storja medika ta' trasfużjoni u ttrattati b'eculizumab 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 5: Rizultati tal-effikaċja (Livell ta' LDH u FACIT-Gheja) f'pazjenti b'PNH bl-ebda storja medika ta' trasfuzjoni f'M07-001

M07-001	
Parametru	Eculizumab L-Ebda trasfuzjoni
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
Puntegġ FACIT-Gheja fil-linja bażi (medjan)	N=25 32
Puntegġ FACIT-Gheja fl-aħħar evalwazzjoni disponibbli (medjan)	N=31 44

FACIT-Gheja hu mkejjel fuq skala ta' 0-52, b'valuri oghla li jindikaw inqas gheja

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) wiehed f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti (C10-003) u 30 pazjent fi studju retrospektiv wiehed (C09-001r) intużaw biex jevalwaw l-effikaċja ta' eculizumab 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' $\leq 150 \times 10^9/L$ minkejja terapija b'PE/PI, u LDH u kreatinina fis-serum oghla 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/ġimġha għal mill-inqas 8 ġimġhat qabel l-ewwel doża). Il-pazjenti fiż-żewġ studji prospettivi ġew ittrattati b'eculizumab għal 26 ġimġha 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 oghla minn 5%.

Il-pazjenti rċievew tilqima meningokokkali qabel ma rċievew eculizumab jew irċievew trattament profilattika b'antibjotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Fl-istudji kollha, id-doża ta' eculizumab f'pazjenti adulti u adolexxenti b'aHUS kienet ta' 900 mg kull $7 \pm$ jumejn għal 4 ġimġhat, segwita minn 1 200 mg $7 \pm$ jumejn wara dan il-perjodu, imbagħad 1,200 mg kull $14 \pm$ jumejn għal kemm dam l-istudju. Eculizumab ingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 35 minuta. Il-kors ta' dożagġ f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti li kienu jiżnu inqas minn 40 kg ġie definit ibbażat fuq simulazzjoni farmakokinetika (PK) li identifika 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 shih, tibdil f'LDH, funzjoni tal-kliwi u kwalità tal-hajja. Stat mingħajr każijiet ta' TMA ġie definit in-nuqqas għal mill-inqas 12-il ġimġha 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 ġimġhat. Rispons TMA shih kien definit bħala normalizzazzjoni ematoloġika u tnaqqis ta' $\geq 25\%$ tal-kreatinina fis-serum sostnut f' ≥ 2 miżuri konsekuttivi għal ≥ 4 ġimġhat.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi jintwerew f'Tabella 6.

Tabella 6: Demografija u Karatteristiċi tal-Pazjenti f' C08-002A/B, C08-003A/B

Parametru	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ecilizumab N = 17	Ecilizumab 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' ecilizumab, medjan (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Għadd tal-plejtlits fil-linja bażi ($\times 10^9/L$), 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 irċiew ecilizumab għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara t-tlestija tal-perjodu inizjali ta' ta' 26 ġimgħa, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew jirċiew ecilizumab billi rreġistraw fi studju ta' estensjoni. Fi Studju C08-002A/B dwar aHUS, il-medjan tat-tul taż-żmien tat-terapija b'ecilizumab kien ta' madwar 100 ġimgħa (medda: ġimgħtejn sa 145 ġimgħa).

Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali u zieda fl-għadd tal-plejtlits meta mqabbel mal-linja bażi wara l-bidu ta' ecilizumab. Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha wara l-bidu ta' ecilizumab. Tabella 7 turi fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal Studju C08-002A/B dwar aHUS. Ir-rati kollha tal-punti aħharin ta' effikaċja tjebru jew inżammu matul is-sentejn ta' trattament. Rispons shiħ ta' TMA inżamm mill-pazjenti kollha li rrispondew. Meta t-trattament kompli għal aktar minn 26 ġimgħa, żewġ pazjenti addizzjonali kisbu u żammew rispons shiħ ta' TMA minhabba normalizzazzjoni ta' LDH (pazjent 1) u tnaqqis tal-kreatinina fis-serum (2 pazjenti).

Il-funzjoni tal-kliwi, kif imkejla minn eGFR, tjebet u baqgħet tiġi mantenuta matul it-terapija b'ecilizumab. Erba' mill-5 pazjenti li kienu jeħtieġu dijalisi meta dahl u fl-istudju, setgħu jwaqqfu d-dijalisi għal kemm damet it-trattament b'ecilizumab, u pazjent wiehed żviluppa ħtieġa għal dijalisi ġdida. Il-pazjenti rrapportaw titjib fil-kwalità tal-ħajja assoċjat mas-saħħa (QoL, *quality of life*).

Fi Studju C08-002A/B dwar aHUS, ir-risponsi għal ecilizumab 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 irċiew ecilizumab għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara t-tlestija tal-perjodu inizjali ta' trattament ta' 26 ġimgħa, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew jirċiew ecilizumab billi rreġistraw fi studju ta' estensjoni. Fi Studju C08-003A/B dwar aHUS, il-medjan tat-tul taż-żmien tat-terapija b'ecilizumab kien ta' madwar 114-il ġimgħa (medda: minn 26 sa 129 ġimgħa). Tabella 7 turi fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal Studju C08-003A/B dwar aHUS. Fi Studju C08-003A/B dwar aHUS, ir-risponsi għal ecilizumab 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' ecilizumab. Ir-rati kollha tal-punti aħharin ta' effikaċja tjebru jew inżammu matul is-sentejn ta' trattament. Rispons shiħ ta' TMA inżamm mill-pazjenti kollha li rrispondew. Meta t-trattament kompli għal aktar minn 26 ġimgħa, sitt pazjenti addizzjonali kisbu u żammew rispons shiħ ta' TMA minhabba tnaqqis tal-kreatinina fis-serum. L-ebda pazjent ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida b'ecilizumab. Il-funzjoni tal-kliwi, kif imkejla mill-medjan ta' eGFR, żdiedet matul it-terapija b'ecilizumab.

Tabella 7: Rizultati 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 gimgha	F'sentejn ¹	F'26 gimgha	F'sentejn ¹
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 <i>P</i>	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) <i>P</i> <0.0001	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) <i>P</i> <0.0001	0.23 (0.05, 1.09) 0 <i>P</i> <0.0001	0.23 (0.05, 1.09) 0 <i>P</i> <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 m ² : medjan (medda)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Titjib f'eGFR ta' ≥15 mL/min/1.73 m ² , 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 shih, 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' mikroangjopatija 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 zieda ta' LDH fis-serum, u kreatinina fis-serum 'il fuq mil-limiti ta' fuq tan-normal, mingħajr il-bżonn ta' dijaliżi 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 oġġla minn 5%. Wieħed u hamsin 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 8 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 8: Karatteristiċi tal-Linja Bażi ta' Riferiment għal Pazjenti Arwolati fl-Istudju aHUS C10-004

Parametru	Studju aHUS C10-004 N = 41
Żmien mid-dijanżosi 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 ($\times 10^9/L$), medjan (min, max)	125 (16, 332)
LDH fil-linja bażi (U/L), medjan (min, max)	375 (131, 3318)
eGFR fil-linja bażi ($mL/min/1.73m^2$), medjan (min, max)	10 (6, 53)

Pazjenti fi Studju aHUS C10-004 irċewew eculizumab għal minimu ta' 26 ġimgha. Wara li lestew il-perijodu tal-bidu ta' trattament ta' 26 ġimgha, 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 nbdiel it-terapija b'eculizumab. Eculizumab naqqas is-sinjali ta' attività ta' TMA permezz ta' parti komplimentari, kif muri b'żieda fl-għadd ta' plejtlits mil-linja bażi sa 26 ġimgha. F'aHUS C10-004, l-għadd ta' plejtlits medjan ($\pm SD$) żdied minn $119 \pm 66 \times 10^9/L$ fil-linja bażi għal $200 \pm 84 \times 10^9/L$ f'ġimgha waħda; Dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimgha (għadd ta' plejtlits medju ($\pm SD$) f'ġimgha 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Il-funzjoni tal-kliwi, kif imkejla b'eGFR, tjebet waqt terapija b'eculizumab. Għoxrin mill-24 pazjent li kienu jehtieġu dijalisi fil-linja bażi kienu kapaċi li jwaqqfu d- dijalisi matul it-trattament b'eculizumab. Tabella 9 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja għal studju aHUS C10-004.

Tabella 9: Riżultati ta' Effikaċja fi Studju Prospettiv aHUS C10-004

Parametru ta' Effikaċja	Studju aHUS C10- 004 (N = 41) Wara 26 ġimgha
Bidla fl-għadd ta' plejtlits sa ġimgha 26 ($10^9/L$)	111 (-122, 362)
Normalizzazzjoni Ematoloġika, n (%) Tul medjan ta' normalizzazzjoni ematoloġika, ġimghat (medda) ¹	36 (88) 46 (10, 74)
Rispons shiħ ta' TMA, n (%) Tul medjan ta' rispons ta' TMA shiħ, ġimghat (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'eculizumab ta' 50 ġimgha (medda: 13 sa 86 ġimgha).

Trattament aktar fit-tul b'eculizumab (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'eculizumab tkomplet 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-ahħar evalwazzjoni, 25 minn 41 pazjent (61%) kisbu titjib f'eGFR ta' ≥ 15 mL/min/1.73 m² mil-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

Emoglobinurija Notturna Parossimali

Total ta' 7 pazjenti pedjatriki 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), irċiew eculizumab 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-demem, u tendenza lejn titjib globali fil-funzjoni ġenerali. L-effikaċja tat-trattament b'eculizumab f'pazjenti pedjatriki 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 4 u 10).

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti pedjatriki b'PNH fi studju M07-005

	Medja (SD)	Valur P	
		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 PedsQL™4.0 generic core (pazjenti)	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa tal-iskala PedsQL™4.0 generic core (ġenituri)	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa ta' PedsQL™ għeja kbira multidimensjonali (pazjenti)	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa ta' PedsQL™ 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) irċiew eculizumab fi Studju C09- 001r dwar aHUS. Sebat u erbghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjoni jew awtoantikorp identifikati tal-fattur regolatorju komplementari. Iż-żmien medjan minn dijanjosi ta' aHUS sal-ewwel doża ta' eculizumab kien ta' 14-il xahar (medda <1, 110 xhur). Iż-żmien medjan minn manifestazzjoni kurrenti mikroangjopatija trombotika sal-ewwel doża ta' eculizumab kien ta' xahar (medda <1 sa 16-il xahar). Il-medjan tat-tul ta' żmien tat-terapija b'eculizumab 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 deheru konsistenti ma' dak li kien osservat f'pazjenti rreġistrati fl-Istudji importanti hafna dwar aHUS C08-002 u C08-003 (Tabella 7). L-ebda pazjent pedjatriku ma kien jehtieġ dijalisi ġdida matul it-trattament b'eculizumab.

Tabella 11: 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 Shih, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Rata ta' intervent kuljum b'TMA, medjan (medda)			
Qabel eculizumab	1 (0,2)	< 1 (0.07, 1.46)	< 1 (0, 2)
Meta ngħatat trattament b'eculizumab	< 1 (0, <1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Pazjenti b'titjib f'eGFR ta' ≥ 15 mL/min/1.73 m ² , 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-kliwi bit-trattament b'eculizumab (Tabella 11).

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-kliwi ma nbidlitx minhabba ħsara irriversibbli fil-kliwi fil-passat (Tabella 12).

Tabella 12: 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 Shih	7 (70)	0
Titjib f'eGFR ta' ≥ 15 mL/min/1.73 ²	7 (70)	0*

*Pazjent wiehed kiseb titjib f'eGFR wara trapjant tal-kliwi

Total ta' 22 pazjent pedjatriku u adolexxenti (bejn 5 xhur sa 17-il sena) irċewew eculizumab fl-Istudju aHUS C10-003.

Fl-Istudju C10-003, pazjenti li ġew arwolati fl-istudju kienu meħtieġa li jkollhom l-ghadd 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' dijaliżi 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 oġġla minn 5%. Hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom fattur regolatorju kumplimentari identifikat ta' mutazzjoni jew awto-antikorp. Total ta' 10 pazjenti rċewew PR/PI qabel għal eculizumab. Tabella 13 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 13: 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-dijanżosi 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 ($\times 10^9/L$) 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 ($mL/min/1.73 m^2$), medjan (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pazjenti f'aHUS C10-003 irċewew eculizumab għal minimu ta' 26 ġimġha. Wara li lestew il-perijodu tal-bidu ta' trattament ta' 26 ġimġha, il-maġġoranza tal-pazjenti għażlu li jissoktaw fuq id-dożaġġ kroniku. Tnaqqis tal-attività kumplimentari terminali kien osservat wara li nbdiet it-terapija b'eculizumab. Eculizumab naqqas is-sinjali ta' attività ta' TMA permezz ta' parti komplimentari, kif muri b'żieda fl-ghadd ta' plejtlits mil-linja bażi sa 26 ġimġha. L-ghadd ta' plejtlits medju ($\pm SD$) żdied minn $88 \pm 42 \times 10^9/L$ fil-linja bażi għal $281 \pm 123 \times 10^9/L$ f'ġimġha wahda; Dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimġha (ghadd ta' plejtlits medju ($\pm SD$) f'ġimġha 26: $293 \pm 106 \times 10^9/L$). Il-funzjoni tal-kliwi, kif imkejjet b'eGFR, tjeib waqt terapija b'eculizumab. Disgħa mill-11-il pazjent li kienu jeħtieġu dijaliżi fil-linja bażi ma kellhomx bżonn aktar id-dijaliżi 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 eculizumab 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 14 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja għal aHUS C10-003.

Tabella 14: Riżultati ta' Effikaċja fi Studju Prospettiv aHUS C10-003

Parametru ta' Effikaċja	Xahar 1 sa < 12- il sena (N = 18) Wara 26 ġimġha	Il-Pazjenti Kollha (N = 22) Wara 26 ġimġha
Normalizzazzjoni Ematoloġika Kompluta, n (%) Tul Medjan ta' normalizzazzjoni ematoloġika kompluta, ġimġhat (medda)	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)

Rispons għal TMA komplut, n (%) Tul medjan ta' rispons sħiħ ta' TMA komplut, ġimghat (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/ $1.73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Bidla f'eGFR (≥ 15 mL/min/ $1.73 \cdot m^2$) f' 26 ġimgha, 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 miftehna għal tagħrif miġbur (12 ta' Ottubru, 2012), b'tul medjan tat-terapija b'eculizumab ta' 44 ġimgha (medda: doża 1 sa 88 ġimgha).

Trattament aktar fit-tul b'eculizumab (medjan ta' 55 ġimgha li varja minn jum 1 sa 107 ġimgha) ġiet assoċjata ma' żieda fir-rata ta' titjib klinikament sinifikanti f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti b'aHUS. Meta t-trattament b'eculizumab tkomplet għal aktar minn 26 ġimgha, pazjent wiehed 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/ $1.73 m^2$ mil-linja bażi. L-ebda pazjent ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida b'eculizumab.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Farmakokinetika u metabolizmu tas-sustanza attiva

Bijotrasformazzjoni

L-antikorpi umani jgħaddu minn diġestjoni endocitotika fiċ-ċelluli tas-sistema retikuloendoteljali. Eculizumab fih biss aċidi amminiċi li jseħhu 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 eculizumab. Fi kliewi normali, l-antikorpi ma jiġux imneħħija u huma esklużi minn filtrazzjoni minħabba d-daqs tagħhom.

Parametri farmakokinetiċi

F'40 pazjent b'PNH, intuża mudell ta' kompartment wiehed 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 gurnata. 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 tal-ivelli minimi 'l fuq minn ≥ 35 mikrogramma/ML twassal tista' tghid għal imblokk totali ta' l-attività emolitika fil-maġġoranza tal-pazjenti b'PNH.

Twettqet it-tieni analiżi għal PK tal-popolazzjoni b' mudell kompartmentali 1 standard fuq *data* PK ta' doži multipli minn 37 pazjenti b'aHUS li kienu qed jirċievu l-kors rakkomandat ta' eculizumab fi studji C08-002A/B u C08-003A/B. F'dan mudell, it-tneħħija ta' eculizumab 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 rċeview il-programm ta' trattament rakkomandat ta' eculizumab f'aHUS C10-003. It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' eculizumab jiddependu mill-piż, li jiffirma l-bażi għal programm ta' trattament bażat fuq kategorija ta' piż f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2). Il-valuri ta' tneħħija ta' eculizumab 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 hdan 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' plazma. L-iskambju ta' plazma 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 eculizumab jingħata lil pazjenti b'aHUS [li jkunu qed jirċievu infużjoni jew skambju ta' plazma (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti kollha b'aHUS ittrattati b'eculizumab meta mogħti kif rakkomandat, urew tnaqqis mghaġel 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 u aHUS. L-attività farmakodinamika mkejla minn konċentrazzjonijiet ta' C5 hieles ta' < 0.5 µg/ML, hi korrelatata ma' imblokk essenzjalment komplet tal-attività komplementari terminali f'pazjenti b'PNH u aHUS.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma twettqux studji dedikati biex tiġi evalwata l-farmakokinetika ta' eculizumab 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 *datamigbura* minn studji dwar pazjenti b'PNH u aHUS uriet li l-ġeneru sesswali, ir-razza, l-età (xjuħ), jew il-preżenza ta' indeboliment /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) b'kors tad- doża bbażat fuq il-piż tal-ġisem. L-analiżi tal-PopPK uriet li għal PNH u aHUS, 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-ispeċifità ta' eculizumab għal C5 fis-serum uman kienet evalwata f'żewġ studji *in vitro*.

Ir-reattività ta' eculizumab mat-tessut kienet evalwata billi giet imkejla r-rabta ma' penil ta' 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 giet irrapportata f'muskolu mieles, muskolu mtarraz, u fl-epitelju tubulari prosimali tal-kliewi. Ma giet osservata l-ebda reattività inkroċjata mhux mistennija mat-tessut.

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

Fi studju ta' 26 ġimgħa dwar it-tossicità mwettaq fil-ġrieden b'antikorp sostitut dirett kontra C5 tal-ġrieden, it-trattament ma affettwat ebda parametru tat-tossicità 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 tigi evalwata s-sigurtà riproduttiva ta' imblokk ta' C5. Dawn l-istudji kienu jinkludu evalwazzjoni tal-fertilità u tal-iżvilupp bikri tal-embrijun, tossicità tal-iżvilupp, u żvilupp ta' qabel u ta' wara t-twelid.

Meta l-esponiment tal-omm għall-antikorp seħh waqt l-organogenezi, żewġ każijiet ta' displasja tar-retina u każ ta' ftuq taż-żokra kienu osservati fost 230 ferh imwiela minn ommijiet esposti għad-doża aktar għolja tal-antikorp (madwar 4 darbiet id-doża massima rakkomandata ta' eculizumab fil-bniedem, ibbażata fuq paragun tal-piż tal-ġisem); madankollu, l-esponiment ma ziedx it-telf tal-fetu jew il-mewt tal-frieh tat-twelid.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium hydrogen phosphate heptahydrate
Trehalose dihydrate
Polysorbate 80 (E 433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Qabel id-dilwizzjoni

3 snin f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Epysqli jista' jinħażen f'temperatura sa massimu ta' 30 °C għal perjodu wiehed ta' sa xahrejn, iżda m'għandhiex tinqabeż id-data ta' skadenza oriġinali. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoġġa lura fil-friġġ.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita għet murija għal kull dilwent kif ġej:

- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni bħala dilwent: 3 xhur f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C segwita minn sa 72 siegħa f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C)
- 5% glucose fl-ilma bħala dilwent: 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) wara t-tneħħija mill-frigġ

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C, sakemm ma tkunx saret dilwizzjoni f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna sa 30 °C qabel id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

30 mL ta' konċentrat f'kunjett (ħġieg ta' Tip I) b'tapp (lastku tal-butyl klorinat miksi), u sigill (aluminju) b'għatu li jinqala' bis-suba' (polypropylene).

Daqs ta' pakkett ta' kunjett wieħed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Qabel l-ġhoti, is-soluzzjoni ta' Epysqli 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 aseptiku.

Igħbed l-ammont totali ta' Epysqli mill-kunjett(i) billi tuża siringa sterilizzata.

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

Iddilwa Epysqli 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 % glucose fl-ilma, bħala d-dilwent.

Il-volum finali ta' soluzzjoni dilwita ta' 5 mg/mL huwa 60 mL għal doži ta' 300 mg, 120 mL għal doži ta' 600 mg, 180 mL għal doži ta' 900 mg u 240 mL għal doži 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 tithalla tishon għat-temperatura tal-kamra (sa 30 °C) 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-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
In-Netherlands

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1735/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIZJONI 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. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Patheon Biologics Australia Pty Ltd.
37 Kent Street,
Woolloongabba QLD 4102,
L-Awstralja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
In-Netherlands

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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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 kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba 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 jinkludu 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 trattati b'eculizumab jirċievu kard tal-pazjent

Noti li jfakkru lil dak li jkun dwar it-tilqima jintbagħtu lil dawk li jagħtu riċetta jew lill-ispiżjara li jkollhom l-intenzjoni li jordnaw/ibigħu Epysqli.

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

- Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott
- Fuljett ta' tagħrif għall-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 Epysqli

Il-materjali edukattivi għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jinkludu:

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

Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar kif għandhom jiktbu r-riċetta għandu jkun fiha dawn il-messaġġi ewlenin:

- It-trattament b'eculizumab iżżid ir-riskju ta' infezzjoni severa u sepsis, b'mod speċjali ta' *Neisseria meningitidis* u speċi oħra ta' *Neisseria* inkluż gonorrhea mifruxa.
- Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni meningokokkali.
- Il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu mlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* għimghatejn qabel jibda jingħata 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 tispjega lil pazjent/ġenitur/dawk li jieħdu ħsiebhom u li taċċerta ruhek li jkun qed jifhemu dak li qed tispjagħhom:
 - ir-riskji tat-trattament b'eculizumab
 - il-sinjali u sintomi ta' sepsis/infezzjoni severa u liema azzjoni għandha tittieħed
 - il-ħtieġa tal-gwidi għall-pazjent/ġenitur/persuna li tiegħu ħsieb il-pazjent u l-kontenut tagħhom
 - il-ħtieġa li jzommu fuqhom il-kard tal-pazjent u biex jgħidu lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li hu/hi qed jirċievu t-trattament b'eculizumab
 - il-ħtieġa 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-pazjent/ġenitur/persuni li jieħdu ħsiebhom għandu jkun fiha dawn il-messaġġi ewlenin:

- It-trattament b'eculizumab iżżid ir-riskju ta' infezzjoni severa, b'mod speċjali ta' *Neisseria meningitidis* u speċi oħra ta' *Neisseria* inkluż gonorrhea mifruxa.
- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni severa u l-ħtieġa li tikseb trattament medika urgenti.
- Il-kard tal-pazjent u l-ħtieġa li jzommu fuqhom u li jgħidu lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li huma qed jiġu ttrattati b'eculizumab.
- L-importanza ta' tilqima meningokokkali qabel it-trattament b'eculizumab u/jew biex 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 jiġu mlaqqma kontra pneumococcus u *Haemophilus influenzae* qabel jew fi żmien li jibda jingħata t-trattament b'eculizumab.
- Riskju ta' kumplikazzjonijiet mikroanġjopatiċi trombotiċi severi (f'aHUS) wara t-twaqqif/posponiment tal-ġhoti ta' eculizumab, is-sinjali u s-sintomi tagħhom u r-rakkomandazzjoni biex jikkonsultaw lil min jagħti r-riċetta qabel it-twaqqif/posponiment tal-ġhoti ta' eculizumab.

Il-Kard tal-pazjent għandu jkun fiha:

- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni u sepsis.
- Twissija biex tfittex trattament medika immedjata jekk is-sintomi t'hawn fuq ikunu preżenti.
- 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 dwar lil min jista' jikkuntattja professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jekk ikun irid jirċievi informazzjoni addizzjonali.

*Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq 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-ispizjar jiċċekkja jekk tilqima (mill-ġdid) kontra *Neisseria meningitidis* hiex meħtieġa għal pazjenti tiegħu/tagħha fuq eculizumab.*

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epysqli 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
eculizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunjett wiehed ta' 30 mL fih 300 mg ta' eculizumab (10 mg/mL)
Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li trid tiġi hija 5 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, tehalose dihydrate, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett ta' 30 mL (10 mg/mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jinghata ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Aqra l-fuljett biex tara ż-żmien kemm iddum tajba l-mediċina dilwita.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
In-Netherlands

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1735/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Epysqli 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
eculizumab
Jinghata ġol-vini wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

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

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

30 mL (10 mg/mL)

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Epysqli 300 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eculizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet 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 kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Epysqli u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Epysqli
3. Kif għandek tuża Epysqli
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Epysqli
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Epysqli u għalxiex jintuża

X'inhum Epysqli

Epysqli fih is-sustanza attiva eculizumab u tappartjeni għal klassi ta' mediċini msejha antikorpi monoklonali. Eculizumab jehel 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 Epysqli

Emoglobinurja Notturna Parossimali

Epysqli jintuża għall-trattament ta' pazjenti adulti u tfal b'ċertu tip ta' marda li taffettwa s-sistema tad-demm imsejha 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), gheja, diffikultà biex tiffunzjona, uġiġh, awrina skura, qtugħ ta' nifs, u emboli. Eculizumab 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

Epysqli jintuża wkoll għal trattament ta' pazjenti adulti u tfal b'ċertu tip ta' marda li taffettwa s-sistema tad-demm u l-kliewi msejha 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, gheja 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.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Epysqli

Tużax Epysqli

- Jekk inti allergiku għal eculizumab, proteini derivati minn prodotti tal-ġrieden, kellek reazzjoni allergika għal antikorpi monoklonali oħra, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk ma tkunx ġejt imlaqqam kontra infezzjoni meningokokkali hlief jekk tiehu 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'Epysqli tista' tnaqqas ir-reżistenza naturali tiegħek kontra l-infezzjonijiet, speċjalment kontra ċerti organiżmi li jikkawżaw infezzjoni meningokokkali (infezzjoni severa tal-kisja tal-mohħ u sepsis) u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria* inkluż gonorrhea mifruxa.

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tiehu Epysqli 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 hu 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 tehtieg miżuri supplimentari biex tevita infezzjoni.

Jekk tinsab f'riskju ta' gonorrhea, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel ma tuża din il-medicina.

Sintomi tal-infezzjoni meningokokkali

Minhabba l-importanza li jiġu identifikati u ttrattati malajr ċerti tipi ta' infezzjonijiet f'pazjenti li jirċievu Epysqli, inti se tinghata kard biex iġġorrha miegħek, li telenka sintomi speċifiċi ta' allarm. Din il-kard jisimha: "Kard tal-Pazjent".

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

- uġiġh ta' ras b'nawsja jew rimettar
- uġiġh ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes
- deni
- raxx
- konfużjoni
- uġiġh sever fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal tal-influwenza
- sensitività għad-dawl

Trattament għall-infezzjoni meningokokkali waqt l-ivvjagġar

Jekk tkun ser tivvjagġa 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 arrangamenti sabiex tinhareġ, bħala miżura preventiva, riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti żżomm miegħek. Jekk thoss xi sintomi fost daww imsemmija hawn fuq, inti għandek tiehu l-antibijotiċi kif preskritt. Ftakar li għandek tara tabib mill-aktar fis, anki jekk thossok ahjar wara li tkun ħadt l-antibijotiċi.

Infezzjonijiet

Qabel tibda tiehu Epysqli għarraf lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi infezzjonijiet.

Reazzjonijiet allergiċi

Epysqli fih proteina, u l-proteini jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi f'ċerti nies.

Tfal u adolexxenti

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

Anzjani

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

Mediċini oħra u Epysqli

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala, treddigh 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-ispizjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

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

Tqala/Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Epysqli m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Epysqli fih sodium

Ladarba tiġi dilwita b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, din il-mediċina fiha 0.47 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'240 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 23.4 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed 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 0.26 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'240 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 12.8 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tikkunsidra dan jekk inti fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

Epysqli 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-gisem ta' aktar minn 10 kg u hija ekwivalenti għal 1.32 mg/kg jew inqas fid-doża massima għal pazjenti pedjatriċi b'piż tal-gisem minn 5 sa < 10 kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandu xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża Epysqli

Mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-trattament b'Epysqli, it-tabib tiegħek se jagħti tilqima kontra l-infezzjoni meningokokkali jekk din ma tkunx inghatat qabel jew jekk it-tilqima ma tkunx għadha tgħodd. Jekk inti ġejt imlaqqam mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b'Epysqli, it-tabib tiegħek ser jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex inaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.

It-tabib tieghek se jaghti tilqima lit-it-tifel/tifla tieghek li jkollhom inqas minn 18-il sena kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnemokokkali skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta' età.

Struzzjonijiet għal użu korrett

It-trattament għandha tingħata mit-tabib tieghek jew fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa bl-infużjoni ta' dilwizzjoni tal-kunjett ta' Epysqli minn borża tad-dripp għal go tubu direttament f'wahda mill-vini tieghek. Huwa rakkomandat li l-bidu tat-trattament tieghek, li tissejjah il-faži inizjali, jestendi fuq 4 ġimgħat, segwiti minn faži ta' manteniment

Jekk tuża din il-medicina għal trattament ta' PNH

Għall-adulti

- **Faži Inizjali:**
Kull ġimgħa għall-ewwel erba' ġimgħat, it-tabib tieghek jaghtik infużjoni fil-vini ta' Epysqli dilwit. Kull infużjoni tkun tikkonsisti minn doża ta' 600 mg (2 kunjetti ta' 30 mL) li tiehu 25 - 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti).
- **Faži ta' Manteniment:**
 - Fil-hames ġimgħa, it-tabib tieghek għandu jaghtik infużjoni fil-vini ta' Epysqli dilwit f'doża ta' 900 mg (3 kunjetti ta' 30 mL) fuq perjodu ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti).
 - Wara l-hames ġimgħa, it-tabib tieghek għandu jaghtik 900 mg ta' Epysqli dilwit kull ġimgħtejn bħala trattament fuq perjodu fit-tul.

Jekk tuża din il-medicina għal trattament ta' aHUS

Għall-adulti:

- **Faži Inizjali:**
Kull ġimgħa għall-ewwel erba' ġimgħat, it-tabib tieghek ser jaghti infużjoni ġol-vini ta' Epysqli 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 tieghek) u ser tiehu 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti).
- **Faži ta' Manteniment:**
 - Fil-hames ġimgħa t-tabib tieghek ser jaghti infużjoni ġol-vini ta' Epysqli dilwit f'doża ta' sa 1,200 mg (4 kunjetti ta' 30 mL) fuq perjodu ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti).
 - Wara l-hames ġimgħa, it-tabib tieghek ser jaghti sa 1,200 mg ta' Epysqli dilwit kull ġimgħtejn bħala trattament fit-tul.

Għat-tfal u l-adolexxenti

Tfal u adolexxenti b'PNH u aHUS li jiżnu 40 kg u iżjed jiġu ttrattati bid-dożaġġ għall-adulti.

Tfal u adolexxenti b'PNH u aHUS u li jiżnu inqas minn 40 kg jehtieġu doża iktar baxxa ibbażat fuq kemm jiżnu. It-tabib tieghek ser jikkalkula dan.

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

Piż tal-Ġisem	Faži Inizjali	Faži ta' Manteniment
30 sa < 40 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimgħtejn	900 mg f'ġimgħa 3; imbagħad 900 mg kull ġimgħtejn
20 sa < 30 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimgħtejn	600 mg f'ġimgħa 3; imbagħad 600 mg kull ġimgħtejn

Piż tal-Ġisem	Fażi Inizjali	Fażi ta' Manteniment
10 sa < 20 kg	600 mg doża waħda f' ġimgħa 1	300 mg f' ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull ġimgħtejn
5 sa < 10 kg	300 mg doża waħda f' ġimgħa 1	300 mg f' ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull 3 ġimgħat

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

Jekk tiehu Epysqli aktar milli support

Jekk tissuspetta li bi żball ingħatajt doża akbar ta' Epysqli milli ordnat, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk tinsa appuntament biex tingħata Epysqli

Jekk tinsa appuntament, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih għal parir u ara s-sezzjoni ta' hawn taht "Jekk tieqaf tuża Epysqli"

Jekk tieqaf tiehu Epysqli għal PNH

L-interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament b'Epysqli 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 Epysqli jinkludu zieda fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmi tiegħek, li tista' tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demmi tiegħek (anemija),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun żvelt,
- Uġiġħ fis-sider, jew angina,
- Żieda fil-livell ta' kreatinina fis-serum tiegħek (problemi bil-kliwi), jew
- Trombozi (tagħqid tad-demmi).

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

Jekk tieqaf tuża Epysqli għal aHUS

Li tinterrompi jew ittemm it-trattament b'Epysqli 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 Epysqli jinkludu zieda fl-infjammazzjoni tal-plejtlits tiegħek, li tista' tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (tromboċitopenija),
- Żieda sinifikantifi fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmi,
- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliwi),
- Żieda fil-livell tas-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliwi),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun żvelt,
- Uġiġħ fis-sider, jew angina,
- Qtuġħ ta' nifs, jew
- Trombozi (embolu tad-demmi).

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-iktar effett sekondarju serju kienet sepsis meningokokkali (frekwenza mhux magħrufa [ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli]).

Jekk tesperjenza xi wiehed 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 hafna: jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10:

- uġiġħ ta' ras

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja), riħ komuni (nażofaringite), infezzjoni fis-sistema urinarka (infezzjoni fl-apparat urinarju)
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, (lewkoopemija), tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demmm li jista' jagħmel il-ġilda pallida u jikkaguna dghufija jew qtugħ ta' nifs
- diffikultà biex torqod
- sturdament, pressjoni għolja tad-demmm
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, uġiġħ fil-grizmejn (uġiġħ orofaringeali), bronkite, postumetti (herpes simplex)
- dijarea, rimettar, nawseja, uġiġħ ta' żaqq, raxx, telf ta' xagħar (alopecja); ġilda bil-ħakk (prurite)
- uġiġħ fil-ġogi (dirgħajn u riġlejn), uġiġħ fid-dirgħajn u fir-riġlejn
- deni (temperatura għolja), tertir ta' bard, tħossok għajjen (gheja kbira) mard bħal tal-influwenza.
- reazzjoni relatata mal-infużjoni

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw 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 ta' ċelluli ħomor tad-demmm (emolisi), relattivament ftit plejtlits fid-demmm (tromboċitopenija), tagħqid mhux normali tad-demmm, livell baxx ta' limfoċiti, li huma tip speċifiku ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfopenija), tħoss it-taħbit tal-qalb tiegħek
- reazzjoni allergika serja li tikkaguna diffikultà fit-tehid tan-nifs jew sturdament (reazzjoni anafilattika), sensittività eċċessiva
- nuqqas t'aptit
- dipressjoni, ansjetà, tibdil fil-burdata, disturb fl-irqad
- tneumnim f'parti minn ġismek (paraestesija), roġħda, disturbi fit-togħma (indeboliment fis-sens tat-togħma), ħass ħażin
- vista mċajpra
- tisfir fil-widnejn, vertiġini
- pressjoni tad-demmm għolja hafna li tiżviluppa malajr u tiġi f'daqqa, pressjoni tad-demmm baxxa, fwawar, disturb fil-vini
- dispnea (diffikultà biex tieħu n-nifs), l-imnieher jinfagar, imnieher miżdud (kongestjoni nażali), irritazzjoni tal-grizmejn, uġiġħ fil-grizmejn (uġiġħ faringolaringeali), imnieher joqtor (rinorrea)
- infjammazzjoni tal-peritoneu (it-tessut li jiksi l-biċċa l-kbira tal-organi taż-zaqq), stitikezza, skumdità fl-istonku wara ikla (dispepsja), distensjoni addominali
- urtikarja, ħmura tal-ġilda, ġilda xotta, tikek ħomor jew vjola taht il-ġilda, disturb fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, infjammazzjoni tal-ġilda

- buġhawwieġ muskolari, uġiġ muskolari, uġiġ fid-dahar u tal-ġhonq, uġiġ fl-ġhadam
- disturb fil-kliwi, diffikultà jew uġiġ meta qed tgħaddi l-awrina (disurja), demm fl-awrina
- erezzjoni spontanja tal-pene
- nefha (edema), skumdità tas-sider, thossok dġhajjef (astenja), uġiġ fis-sider, uġiġ fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard
- żieda fl-enzimi tal-fwied, tnaqqis tal-proporzjon tal-volum tad-demm li jkun okkupat miċ-ċelluli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demm li jgħorru l-ossigenu

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)
- tumor 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 minhabba attività eċċessiva tat-tirojde (mard ta' Grave)
- ħolm abnormali
- irritazzjoni tal-ġhajnejn
- tbengil
- influż tal-ikel lura mhux tas-soltu mill-istonku, uġiġ fil-ħanek
- sfurija tal-ġilda u/jew tal-ġhajnejn (suffejra)
- disturb fil-kulur tal-ġilda
- spażmu tal-muskolu tal-ħalq, nefha fil-ġogi
- disturb menstrwali
- tnixxija abnormali tal-medicina infuża minn ġol-vina, sensazzjoni abnormali fis-sit tal-infużjoni, tinħass shun

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Epysqli

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

Tużax din il-medicina 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.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C)

Tagħmlux fil-friza.

Il-kunjetti ta' Epysqli fil-pakkett originali jistgħu jitneħħew minn hażna fi friġġ **għal perjodu wieħed biss sa xahrejn** f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C), iżda mhux wara d-data ta' skadenza originali. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoggja lura fil-friġġ.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara d-dilwizzjoni, il-prodott għandu jintuża immedjatament fi żmien 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C jew f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C). Madankollu, jekk is-soluzzjoni tiġi ppreparata f'kondizzjonijiet azzettati (mingħajr mikrobi), tista' tinħażen fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C sa 3 xhur u għal 72 siegħa addizzjonali f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) meta tiġi dilwita ma' sodium

chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. 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 Epysqli

- Is-sustanza attiva hi eculizumab (300 mg/30 mL f'kunjett li jikkorrispondu għal 10 mg/mL).
 - Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - sodium dihydrogen phosphate monohydrate (ara sezzjoni 2 “Epysqli fih sodium”)
 - disodium hydrogen phosphate heptahydrate (ara sezzjoni 2 “Epysqli fih sodium”)
 - trehalose dihydrate
 - polysorbate 80
- Solvent: Ilma għall-injezzjonijiet
- Epysqli fih sodium u polysorbate 80. Ara sezzjoni 2.

Kif jidher Epysqli u l-kontenut tal-pakkett

Epysqli huwa ppreżentat bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (kunjett ta' 30 mL – pakkett ta' kunjett wiehed).

Epysqli hija soluzzjoni ċara u bla kulur.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar 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 elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Istruzzjonijiet dwar l-Użu għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa Maniġġar ta' Epysqli

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

1- Kif inhu fornuta Epysqli?

Kull kunjett ta' Epysqli 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.

Epysqli għandu jiġi ppreparat b'teknika asettika għall-ġhoti minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

- Eżamina viżwalment is-soluzzjoni ta' Epysqli għal frak u bdil fil-kulur.
- Iġbed l-ammont meħtieġ ta' Epysqli mill-kunjett(i) billi tuża siringa sterilizzata.
- Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal borża tal-infuzjoni.
- Iddilwa Epysqli għal konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/mL (il-konċentrazzjoni inizjali diviża bin-nofs) billi żżid l-ammont korrett ta' dilwent mal-borża tal-infuzjoni. Għal doži ta' 300 mg, uża 30 mL ta' Epysqli (10 mg/mL) u żid 30 mL ta' dilwent. Għal doži ta' 600 mg, uża 60 mL ta' Epysqli (10 mg/mL) u żid 60 mL ta' dilwent. Għal doži ta' 900 mg uża 90 mL ta' Epysqli u żid 90 mL ta' dilwent. Għal doži ta' 1 200 mg, uża 120 mL ta' Epysqli u żid 120 mL ta' dilwent. Il-volum finali ta' 5 mg/mL soluzzjoni dilwita ta' Epysqli huwa 60 mL għal doži ta' 300 mg, 120 mL għal doži ta' 600 mg, 180 mL għal doži ta' 900 mg jew 240 mL għal doži 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 % glucose fl-ilma.
- Hawwad b'mod ġentili l-borża tal-infuzjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita ta' Epysqli biex tiżgura tahlita sewwa tal-prodott mediċinali u d-dilwent.
- Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni dilwita għandha tithalla tishon għat-temperatura tal-kamra (sa 30 °C) billi tkun esposta għall-arja tal-ambjent.
- Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tissaħħan fil-microwave jew f'xi sors ieħor ta' shana għajr dak tat-temperatura tal-kamra.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jifdal f'kunjett billi.
- Soluzzjonijiet dilwiti ta' Epysqli jistgħu jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C jew f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) għal 24 siegħa wara li jitneħħa mill-frigġ. Madankollu, jekk is-soluzzjoni tiġi ppreparata f'kondizzjonijiet asettici (mingħajr mikrobi), tista' tinħażen fi frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C sa 3 xhur u għal 72 siegħa addizzjonali f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) meta tiġi dilwita ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

3- Kif jingħata

- Tagħtix Epysqli bħala *intravenous push* jew injezzjoni bolus.
- Epysqli għandu jingħata biss permezz ta' infużjoni fil-vini.
- Is-soluzzjoni dilwita ta' Epysqli 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-infuzjoni. Mhux meħtieġ li s-soluzzjoni dilwita ta' Epysqli 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-ġhoti ta' Epysqli, l-infużjoni tista' tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf fid-diskrezzjoni tat-tabib. Jekk l-infużjoni tingħata aktar bil-mod, il-hin 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 Hażna

Ahžen fi frigġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza. Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-kunjetti ta' Epysqli fil-pakkett oriġinali jistgħu jitneħħew minn hażna fi frigġ għal perjodu wieħed

biss sa xahrejn f' temperatura tal-kamra (sa 30 °C), iżda mhux wara d-data ta' skadenza originali. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoġġa lura fil-frigg.

Tużax din il-medicina 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.