

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Soliris 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Eculizumab hu antikorp monoklonali umanizzat (IgG_{2/4κ}) prodott f'razza ta' ċelluli NS0 permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

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.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- Emoglobinurja notturna parossimali (paroxymal nocturnal haemoglobinuria - PNH). L-evidenza ta' siwi kliniku tintwera f'pazjenti b'emolisi b'sintom(u/i) klini(ku/ċi) li jindikaw attività għolja tal-marda, irrispettivament mill-istorja medika ta' trasfużjonijiet (ara sezzjoni 5.1).
- Sindrome uremiku emolitku atipiku (atypical haemolytic uremic syndrome - aHUS). (ara sezzjoni 5.1).
- Mijastenija gravis refrattorja ġeneralizzata (gMG, *generalized myasthenia gravis*) f'pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar li huma pożittivi għall-antikorp tar-riċettur anti-acetylcholine (AChR, *anti-acetylcholine receptor*) (ara sezzjoni 5.1).

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

- Disturb ta' newromajelite optica spectrum (NMOSD, *Neuromyelitis optica spectrum disorder*) f'pazjenti li huma pożittivi għall-antikorp anti-aquaporin-4 (AQP4) bi progressjoni tal-marda li terġa' titfaċċa (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Požoloġija

Emoglobinurja Notturna Parossimali (PNH) fl-adulti

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

- Fażi inizjali: 600 mg ta' Soliris mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
- Fażi ta' manteniment: 900 mg ta' Soliris mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 - 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) għall-hames ġimgħa, segwiti minn 900 mg ta' Soliris 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), Mijastenija Gravis refrattorja ġeneralizzata (gMG) u Disturb ta' Newromajelite Optica Spectrum (NMOSD) fl-adulti

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

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

gMG refrattorja

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

Pazjenti pedjatriċi f'PNH, aHUS, jew gMG refrattorja:

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

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

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Fażi Inizjali	Fażi ta' Manteniment
30 sa < 40 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel 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

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

Dożaġġ supplimentari ta' Soliris hu mehtieġ fl-isfond ta' plażmaferesi (PP, *plasmapheresis*), skambju ta' plażma (PE, *plasma exchange*) jew infużjoni ta' plażma (PI, *plasma infusion*) ffrizata friska fl-istess ħin kif deskritt hawn taht:

Tip ta' Intervent bil-Plażma	L-Iktar Doża Riċenti ta' Soliris	Doża Supplimentari ta' Soliris Ma' Kull Intervent PP/PE/PI	Meta Tinghata Doża Supplimentari ta' Soliris
Plażmaferesi jew skambju ta' plażma	300 mg	300 mg għal kull plażmaferesi jew sessjoni ta' skambju ta' plażma	Fi żmien 60 minuta wara kull plażmaferesi jew skambju ta' plażma
	≥ 600 mg	600 mg għal kull plażmaferesi jew sessjoni ta' skambju ta' plażma	
Infużjoni ta' plażma 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 = plażmaferesi/skambju ta' plażma/infużjoni ta' plażma

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

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

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

Anzjani

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Is-soluzzjoni dilwita ta' Soliris għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 25 - 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuti) f'adulti u 1-4 sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena permezz ta' gravity feed, pompa tat-tip siringa, jew pompa tal-infużjoni. M'hemmx bżonn li tippoteġi s-soluzzjoni dilwita ta' Soliris mid-dawl waqt l-ġhoti lill-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk isehh avveniment avvers waqt l-ġhoti ta' Soliris, 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 saġhtejn fl-adulti u erba' sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

- b'infezzjoni ta' *Neisseria meningitidis* mhux riżolta
- li ma jkunux imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* ħlief jekk jirċievu trattament profilattika b'antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

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

Infezzjoni Meningokokkali

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

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

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

Infezzjonijiet Sistemici Ohra

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

Immunogeniċità

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

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

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

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

Immunizzazzjoni

Qabel ma tinbeda terapija b'Soliris, huwa rakkomandat li l-pazjenti b'PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD 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 għimagħtejn qabel ma jirċievu Soliris, hlief jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b'Soliris jiżboq ir-riskju li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdwu it-trattament b'Soliris inqas minn għimagħtejn wara li jkunu rċievu tilqima meningokokkali tetravalenti, iridu jirċievu trattament b'antibijotiċi profilattiċi adattati sa għimagħtejn wara t-tilqima. Huwa rakkomandat li jingħataw vaċċini kontra s-serogrupperi disponibbli kollha, inklużi A, C, Y u W 135 u B għall-prevenzjoni ta' serogrupperi meningokokkali komunement patogeniċi. 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, Ahus, gMG refrattorja u NMOSD jista' jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolisi (PNH), TMA (aHUS), aggravament ta' MG (gMG refrattorja) jew rikaduta (NMOSD). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

Terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demmi

It-trattament b'Soliris m'għandhiex tbiddel il-ġestjoni kontra l-koagulazzjoni tad-demmi.

Terapiji b'immunosoppressanti u anticholinesterase

gMG refrattorja

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

Disturb ta' Newromajelite Optica Spectrum

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

Monitoraġġ fil-Laboratorju ta' PNH

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

Monitoraġġ tal-Laboratorju ta' aHUS

mikroangjopatija permezz tal-ghadd tal-plejtlits, LDH fis-serum u kreatinina fis-serum, u jista' jkollhom bżonn ta' aġġustament fid-doża fi żmien l-iskeda tad-doża għal rakkomandata ta' $14 \pm$ jumejn matul il-fażi ta' manteniment (għal sa kull 12-il jum).

Twaqqif tat-Trattament għal PNH

Jekk pazjenti b'PNH iwaqqfu t-trattament b'Soliris, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari serja. Emolisi serja hija identifikata minn livelli ta' LDH fis-serum oghla mil-livell ta' qabel it-trattament, flimkien ma' xi waħda minn dawn li ġejjin: tnaqqis assolut ta' aktar minn 25% fid-daqs tal-klonu PNH (fin-nuqqas ta' dilwizzjoni minhabba trasfużjoni)

f'gimgha wahda jew anqas; livell tal-emoglobina ta' < 5 g/dL jew tnaqqis ta' > 4 g/dL f'gimgha wahda jew anqas; angina; tibdil fl-istat mentali; zieda ta' 50% fil-livell ta' kreatinina fis-serum; jew trombozi. Kwalunkwe pazjent li jwaqqaf Soliris għandu jiġi mmonitorjat għal mill-anqas 8 gimghat biex jiġu rilevati emolisi serja u reazzjonijiet oħra.

Jekk ikun hemm emolisi serja wara li Soliris jitwaqqaf, wiehded 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' Soliris. Fi studji kliniċi dwar il-PNH, 16-il pazjent waqqfu l-kors ta' trattament b'Soliris. Ma kinetx osservata emolisi serja.

Twaqqif tat-Trattament għal aHUS

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

Fi studji kliniċi dwar aHUS, 61 pazjent (21 pazjent pedjatriku) waqqfu t-trattament b'Soliris b'perjodu ta' follow-up medjan ta' 24 gimgha. 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' Soliris 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' Soliris wara t-twaqqif, il-progressjoni għal mard tal-kliwi fl-aħħar stadju sehhiet f'pazjent wiehded.

Jekk pazjenti b'aHUS iwaqqfu t-trattament b'Soliris, 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' Soliris.

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

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

Twaqqif tat-trattament għal gMG refrattorja:

L-użu ta' Soliris fit-trattament ta' gMG refrattorja ġie studjat biss fl-isfond ta' għoti kroniku. Pazjenti li ma jkomplux it-trattament b'Soliris għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' aggravament tal-marda.

Twaqqif tat-trattament għal NMOSD:

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

Materjal edukattiv

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sodium

Ladarba jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, dan il-prodott mediċinali fih 0.88 g sodium f'kull 240 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 44.0 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu 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 0.67 g sodium f'kull 240 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 33.5 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu 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-gisem ta' aktar minn 10 kg u huwa ekwivalenti għal 1.32 mg/kg jew anqas fid-doża massima għal pazjenti pedjatriċi b'piż tal-gisem minn 5 sa < 10 kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra 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 mnaqqa 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 treddigh

F'nisa li jistgħu joħorġu tqal, għandu jiġi 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 tossicità fetali jew fit-trabi tat-twelid. Madankollu, minhabba 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, Soliris għandu jingħata lil nisa tqal jekk tassew ikun meħtieġ b'mod ċar biss.

Treddigh

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddgħu ma hu mistenni peress li *data* limitata eżistenti tissuġġerixxi li eculizumab ma jgħix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, minhabba l-limitazzjonijiet tad-*data* eżistenti, il-benefiċċji tat-treddigh fuq l-iżvilupp u s-saħħa għandhom jiġu kkunsidrati flimkien mal-ħtieġa klinika tal-omm għal eculizumab u kwalunkwe effetti avversi potenzjali fuq it-tarbija mreda' 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

Soliris 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 studju kliniku li kienu jinkludu 1,555 pazjent esposti għal eculizumab f'popolazzjonijiet ta' mard medjat mill-komplement li jinkludu PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD. L-iktar reazzjoni avversa komuni kienet uġiġħ ta' ras (seħħet l-aktar fil-fażi inizjali tad-dożaġġ), u l-iktar reazzjoni avversa serja kienet infezzjoni meningokokkali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$)	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
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-dem u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Anemija	Tromboċitopenija, Limfopenija	Emolisi*, Fattur ta' tagħqid ta' demm abnormali, Agglutinazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-dem, Koagulopatija	
Disturbi fis-sistema immunitarja			Reazzjoni anafilattika Sensittività eċċessiva		
Disturbi fis-sistema endokrinarja				Marda ta' Grave	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Nuqqas t'aptit		
Disturbi psikjatriċi		Insomnija	Dipressjoni, Ansjetà, Tibdil fil-burdata, Disturb fl-irqad	Ħolm abnormali	
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament	Parestesija, Rogħda, Indeboliment fis-		

Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$)	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
			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		Soghla, Uġiġħ orofaringeali,	Dispnea, Epistassi, Irritazzjoni tal-grizmejn, Kongestjoni nażali, Uġiġħ faringolaringeali, Rinorrea		
Disturbi gastro-intestinali		Dijarea, Rimettar, Dardir Uġiġħ addominali,	Stitikezza, Dispepsja, Distensjoni addominali,	Marda ta' rifluss gastroesofageali, Uġiġħ ġenġivali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	Suffejra	Korriment fil-fwied ^d
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx, Hakk, Alopecja	Urtikarja, Eritema, Tikek żgħar vjola fuq il-ġilda, Iperidrozi, Ġilda xotta, Dermatite	Depigmentazzjoni tal-ġilda	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja, Mijalġja, Uġiġħ fl-estremajiet	Spažmi muskolari, Uġiġħ fl-ġhadam, Uġiġħ fid-dahar, Uġiġħ fl-ġhonq	Trismus, Nefha fil-ġogi	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka			Indeboliment tal-kliwi, Disurja, Ematurja		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Erezzjoni spontanja tal-pene	Disturb menstrwali	

Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$)	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
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-infuzjoni, Tertir ta' bard	Hruġ ta' fluwidu mis-sit tal-infuzjoni, Parestesija fis-sit tal-infuzjoni, Thoss is-sħana	
Investigazzjonijiet			Tnaqqis fl-ematokrit, Tnaqqis fl-emoglobina	Riżultat pożittiv tat-test ta' Coombs ^ε	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni marbuta mal-infuzjoni			

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 reumatoid (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-rettum.

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

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

^d Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data ta' wara t-tqeghid fis-suq disponibbli.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi kollha, l-aktar reazzjoni avversa serja kienet sepsis meningokokkali li hija preżentazzjoni komuni ta' infezzjonijiet meningokokkali f'pazjenti ttrattati b'Soliris (ara sezzjoni 4.4). Każijiet oħra ta' speci ta' *Neisseria* ġew irrappurtati inklużi sepsis b'*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* mhux speċifikati.

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti tfal u adolexxenti b'PNH (li kellhom minn 1 l sa inqas minn 18-il sena) li kienu inklużi fi Studju pedjatriku dwar PNH M07-005, il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'PNH. L-iktar reazzjoni avversa komuni rrappurtata f'pazjenti pedjatriki kienet uġiħ ta' ras.

F'pazjenti pedjatriki 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 pedjatriki differenti ta' età deheru simili.

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

Popolazzjoni anzjana

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

Pazjenti b'mard ieħor

Tagħrif dwar is-Sigurtà tal-Medicina minn Studji Kliniċi Ohra

Tagħrif ta' sostenn dwar is-sigurtà tal-medicina ġie miksub fi 12-il studju kliniku lesti li kienu jinkludu 934 pazjent esposti għal eculizumab f'popolazzjonijiet ta' mard ieħor għajr PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD. Kien hemm pazjent mhux imlaqqam 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 1 fuq). L-ebda reazzjonijiet avversi speċifiċi ma tfaċċaw f'dawn l-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott 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 mnizżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Eculizumab, l-ingredjent attiv f' Soliris, huwa inibitur tal-komplement terminali li jaqbad b' mod speċifiku mal-proteina komplementari C5 b' affinità kbira, u b' hekk jimpedixxi l-qasma tagħha f' C5a u C5b u jevita l-ġenerazzjoni tal-kumplex 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' Soliris.

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Emoglobinurja Notturna Parossimali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Soliris f' pazjenti b' PNH b' emodijalisi kienu evalwati fi studju *double-blind*, ikkontrollat bil-placebo, magħmul b' għażla każwali, fuq 26 ġimgħa (C04-001). Pazjenti PNH kienu ttrattati wkoll b' Soliris fi studju *single arm* ta' 52 ġimgħa (C04-002), u fi studju ta' estensjoni fuq perjodu fit-tul (E05-001). Il-pazjenti ngħataw tilqima meningokokkali qabel ma bdew jirċievu Soliris. Fl-istudji kollha, id-doża ta' eculizumab kienet 600 mg kull 7 ± 2 ġranet għal 4 ġimgħat, segwiti minn 900 mg 7 ± 2 ġranet wara, imbagħad 900 mg kull 14 ± 2 ġranet għat-tul tal-istudju. Soliris ingħata bħala infużjoni fil-vini fuq 25-45 minuta (35 minuta $\pm$ 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' Soliris.

Fl-istudju C04-001 (TRIUMPH), pazjenti PNH b'mill-anqas 4 trasfużjonijiet fl-aħħar 12-il xahar, konferma ċitometrika tal-fluss ta' mill-anqas 10% ċelluli PNH u b'għadd ta' plejtlits ta' mill-anqas 100,000/mikrolitru ġew magħżula b'mod każwali għal Soliris (n = 43) jew għal placebo (n = 44). Qabel l-għażla każwali, il-pazjenti kollha kienu sottoposti għal perjodu ta' osservazzjoni inizjali biex tiġi kkonfermata l-hteġa għat-trasfużjoni ta' ċelloli ħomor tad-demem u biex tiġi identifikata l-konċentrazzjoni ta' emoglobina (il-punt stabbilit) li kellha tiddefinixxi l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u r-riżultati tat-trasfużjoni għal kull pazjent. Il-punt stabbilit tal-emoglobina kien inqas minn jew ugwali għal 9 g/dL f'pazjenti bis-sintomi u anqas minn jew ugwali għal 7 g/dL f'pazjenti mingħajr sintomi. L-*endpoints* primarji tal-effikaċja kienu l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina (pazjenti li żammew konċentrazzjoni ta' emoglobina 'l fuq mill-punt stabbilit tal-emoglobina u evitaw kwalunkwe trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem għall-perjodu shih ta' 26 ġimgħa) u l-hteġa għat-trasfużjoni tad-demem. L-għeja u l-kwalità tal-hajja 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-demem f'PNH kien immonitorjat biċ-ċitometrija tal-fluss. Il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u kortikosteroidi sistemiċi fil-linja bażi ta' riferiment komplew jiehdu dawn il-mediċini. Il-karatteristiċi prinċipali tal-linja bażi kienu bbilanċjati (ara Tabella 2).

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

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

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

Fi TRIUMPH, il-pazjenti fl-istudju ttrattati b'Soliris kellhom emolisi mnaqqsa b'mod sinifikanti ($p < 0.001$) li rriżultat f'titjib fl-anemija kif indikat minn żieda fl-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u hteġa anqas għal trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demem meta mqabbel mal-pazjenti

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

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

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

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

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

Ir-reġistru PNH (M07-001) intuża biex jevalwa l-effikaċja ta' Soliris f'pazjenti b'PNH bl-ebda storja medika ta' trasfużjoni ta' RBC. Dawn il-pazjenti kellhom attività għolja tal-marda kif definit minn emolisi għolja ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) 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 trombożi), disfagiġja, jew disfunzjoni erettili.

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

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

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

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

Sindrome Uremiku Emolitku Atipiku

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

Studju C08-002A/B kien studju prospettiv, ikkontrollat, open-label, li ġabar pazjenti fil-fażi bikrija ta' aHUS b'evidenza ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' mikroanġjopatija trombotika b'għadd tal-plejtlits ta' $\leq 150 \times 10^9/L$ minkejja terapija b'PE/PI, u LDH u kreatinina fis-serum oġġla mil-limiti ta' fuq tan-normal.

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

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

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

normalizzazzjoni ematoloġika u tnaqqis ta' $\geq 25\%$ tal-kreatinina fis-serum sostnut f' ≥ 2 miżuri konsekuttivi għal ≥ 4 ġimgħat.
Il-karatteristiċi fil-linja bażi jintwerew f' Tabella 5.

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

Parametru	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Żmien mill-ewwel dijanjosi sal-iscreening f' xhur, medjan (min, max)	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
Żmien mill-manifestazzjoni TMA klinika kurrenti sal- screening f' xhur, medjan (min, max)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Numru ta' sessjonijiet PE/PI għal manifestazzjoni TMA klinika kurrenti, medjan (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Numru ta' sessjonijiet PE/PI fis-7 ijiem qabel l-ewwel doża ta' eculizumab, medjan (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Għadd tal-plejtlits fil-linja bażi ($\times 10^9/L$), 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 irċievew Soliris għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara t-tlestija tal-perjodu inizjali ta' ta' 26 ġimgħa, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew jirċievu Soliris billi rreġistraw fi studju ta' estensjoni. Fi Studju C08-002A/B dwar aHUS, il-medjan tat-tul taż-żmien tat-terapija b'Soliris kien ta' madwar 100 ġimgħa (medda: ġimgħtejn sa 145 ġimgħa). Gie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali u zieda fl-għadd tal-plejtlits meta mqabbel mal-linja bażi wara l-bidu ta' Soliris. Gie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha wara l-bidu ta' Soliris. Tabella 6 turi fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal Studju C08-002A/B dwar aHUS. Ir-rati kollha tal-punti aħharin ta' effikaċja tjiebu 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, tjiebet u baqgħet tiġi mantenuta matul it-terapija b'Soliris. Erba' mill-5 pazjenti li kienu jehtieġu dijalisi meta dahlu fl-istudju, setgħu jwaqqqu d-dijalisi għal kemm damet it-trattament b'Soliris, u pazjent wiehed żviluppa hteġa għal dijalisi ġdida. Il-pazjenti rappurtaw titjib fil-kwalità tal-ħajja assoċjat mas-saħħa (QoL, *quality of life*).

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

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

Fi Studju C08-003A/B dwar aHUS, ir-risponsi għal Soliris kienu simili f'pazjenti bi u mingħajr mutazzjonijiet identifikati fl-encoding tal-ġeni tal-proteini tal-fattur regolatorju komplementari. Gie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha wara l-bidu ta' Soliris. Ir-rati kollha tal-punti aħharin ta' effikaċja tjiebu 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 jehtieg dijali b' Soliris. Il-funzjoni tal-kliwi, kif imkejla mill-medjan ta' eGFR, żdiedet matul it-terapija b' Soliris.

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

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	F'26 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 ecilizumab, medjan (min, max) Rata ta' kuljum waqt ecilizumab, 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)

¹Fid-data li fiha ma baqgetx tinżamm l-informazzjoni (20 t' April 2012)

² Studju C08-002: 3 pazjenti rievew ESA li twaqqaf wara l-bidu ta' ecilizumab

³ Studju C08-003: 8 pazjenti rievew ESA li twaqqaf fi 3 minnhom matul it-terapija b' ecilizumab

Studju aHUS C10-004 kienu arwolati fih 41 pazjent li wrew sinjali ta' mikroangjopatija trombotika (TMA). Sabiex jikkwalifikaw għal arwolament, il-pazjenti kienu jehtiegu li jkollhom l-għadd ta' plejtlits < limitu ta' taht 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 oġhla minn 5%. Wiehed u hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom fattur regolatorju kumplimentari identifikat ta' mutazzjoni jew awto-antikorp. Total ta' 35 pazjent irrevew PR/PI qabel għal ecilizumab. Tabella 7 tagħti fil-qosor il-karatteristiċi kliniċi u ta' dawk marbuta mal-mard ewlenien u tal-linja bażi għal pazjenti arwolati f' aHUS C10-004.

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

Parametru	Studju aHUS C10-004 N = 41
Żmien mid-dijanjosi ta' aHUS sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max)	0.79 (0.03, 311)
Żmien mill-manifestazzjoni klinika ta' TMA attwali sal-ewwel doża tal-istudju (xhur), medjan (min, max)	0.52 (0.03, 19)
Għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' riferiment ($\times 10^9/L$), 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 irċevew Soliris għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara li lestew il-perijodu tal-bidu ta' trattament ta' 26 ġimgħa, il-maġġoranza tal-pazjenti għażlu li jissoktaw fuq id-dożaġġ kroniku.

Tnaqqis tal-attività kumplimentari terminali u żieda fl-għadd ta' plejtlits meta mqabbla mal-linja bażi kienu osservati wara li nbdiet it-terapija b'Soliris. Soliris naqqas is-sinjali ta' attività ta' TMA permezz ta' parti kumplimentari, kif muri b'żieda fl-għadd ta' plejtlits mil-linja bażi sa 26 ġimgħa. 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'ġimgħa waħda; Dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimgħa (għadd ta' plejtlits medju ($\pm$ SD) f'ġimgħa 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Il-funzjoni tal-kliwi, kif imkejla b'eGFR, tgiebet waqt terapija b'Soliris. Ghoxrin mill-24 pazjent li kienu jehtieġu dijalisi fil-linja bażi kienu kapaċi li jwaqqfu d-dijalisi matul it-trattament b'Soliris. Tabella 8 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja għal studju aHUS C10-004.

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

Parametru ta' Effikaċja	Studju aHUS C10-004 (N = 41) Wara 26 ġimgħa
Bidla fl-għadd ta' plejtlits sa ġimgħa 26 ($10^9/L$)	111 (-122, 362)
Normalizzazzjoni Ematoloġika, n (%)	36 (88)
Tul medjan ta' normalizzazzjoni ematoloġika, ġimgħat (medda) ¹	46 (10, 74)
Rispons shih ta' TMA, n (%)	23 (56)
Tul medjan ta' rispons ta' TMA shih, ġimgħat (medda) ¹	42 (6, 74)
Stat mingħajr avvenimenti ta' TMA, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
Rata ta' intervent ta' TMA ta' kuljum, medjan (medda)	
Qabel eculizumab	0.63 (0, 1.38)
Bi trattament b'eculizumab	0 (0, 0.58)

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

Trattament aktar fit-tul b'Soliris (medjan ta' 52 ġimgħa li varja minn 15 sa 126 ġimgħa) ġiet assoċjata ma' żieda fir-rata ta' titjib klinikament sinifikanti f'pazjenti adulti b'aHUS. Meta t-trattament b'Soliris 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-aħħar evalwazzjoni, 25 minn 41 pazjent (61%) kisbu titjib f'eGFR ta' $\geq 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ mil-linja bażi.

Mijastenija Gravis Ġeneralizzata Refrattorja

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

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

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

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

JEW

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

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

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

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

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

* Immunosoppressanti inkluzi, iżda mhux limitati għal, kortikosteroidi, azathioprine, mycophenolate, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, jew cyclophosphamide.

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

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

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

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

Punti Aħharin tal-Effikaċja: Bidla fil-punteġġ totali mil-linja bażi f'Ġimgha 26	Soliris (n=62) (SEM)	Plaċebo (n=63) (SEM)	Bidla f'Soliris relattiva għall-plaċebo – Differenza Medja LS (95% CI)	valur p (bl-użu ta' analiżi ta' kejl ripetut)
MG-ADL	-4.2 (0.49)	-2.3 (0.48)	-1.9 (-3.3, -0.6)	0.0058
QMG	-4.6 (0.60)	-1.6 (0.59)	-3.0 (-4.6, -1.3)	0.0006
MGC	-8.1 (0.96)	-4.8 (0.94)	-3.4 (-6.0, -0.7)	0.0134
MG-QoL-15	-12.6 (1.52)	-5.4 (1.49)	-7.2 (-11.5, -3.0)	0.0010

SEM = *Standard Error of the Mean* (Żball Standard tal-Medja) CI = *Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza), MGC = Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis Quality of Life 15.

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

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

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

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

Varjabbli	Statistik a	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Numru totali ta' pazjenti li rrappurtaw deterjorament kliniku	n (%)	15 (23.8)	6 (9.7)
Numru totali ta' pazjenti li kienu jehtieġu terapija ta' salvataġġ	n (%)	12 (19.0)	6 (9.7)

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

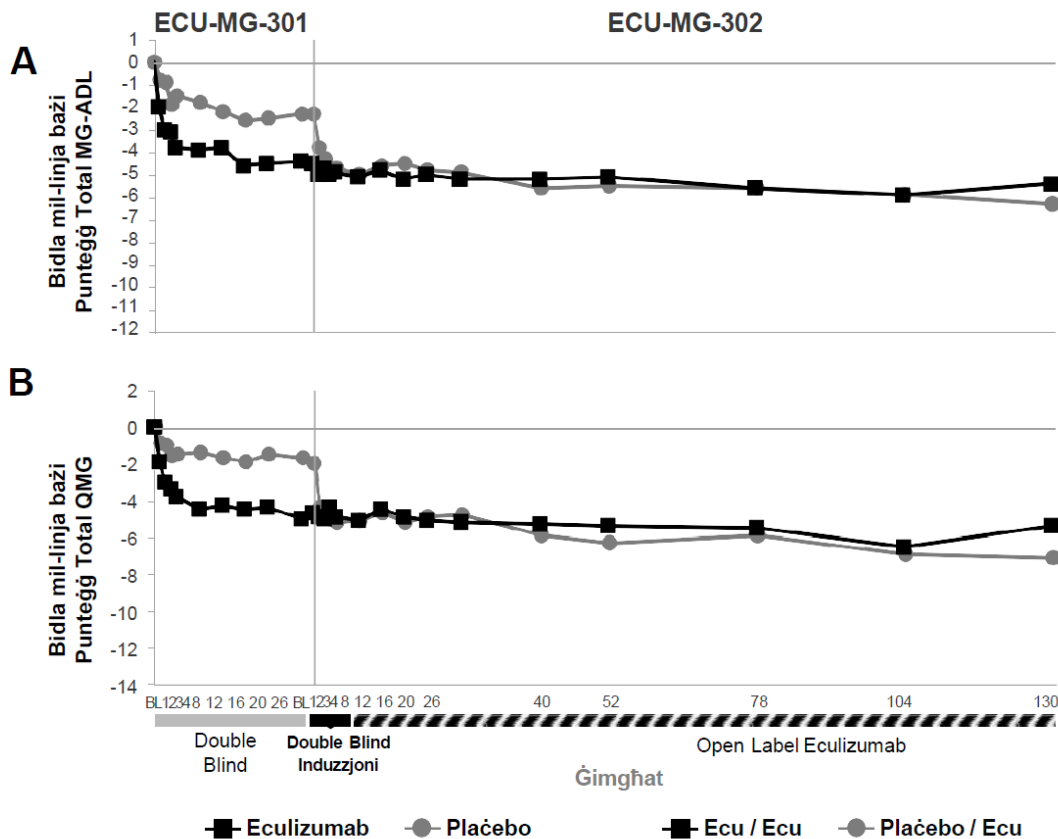


Figura 1: Tibdil medju mil-linja baži f'MG-ADL (1A) u QMG (1B) matul Studji ECU-MG-301 u ECU-MG-302

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

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

Disturb ta' Newromajelite Optica Spectrum

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

Studju ECU-NMO-301 kien studju ta' Fazi 3, double-blind, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-placebo, multi-ċentru dwar Soliris f'pazjenti b'NMOSD.

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

Il-pazjenti rċievew jew tilqima meningokokkali mill-inqas ġimagħtejn qabel ma bdew it-trattament b'Soliris, jew irċievew trattament profilattika b'antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Fil-programm ta' żvilupp kliniku ta' eculizumab għal NMOSD, id-doża ta' Soliris f'pazjenti adulti

b'NMOSD kienet ta' 900 mg kull 7 ± jumejn għal 4 ġimgħat, segwita minn 1 200 mg f'Ġimgħa 5± jumejn, imbagħad 1 200 mg kull 14 ± jumejn għat-tul tal-istudju. Soliris ingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 35 minuta.

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

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

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

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

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

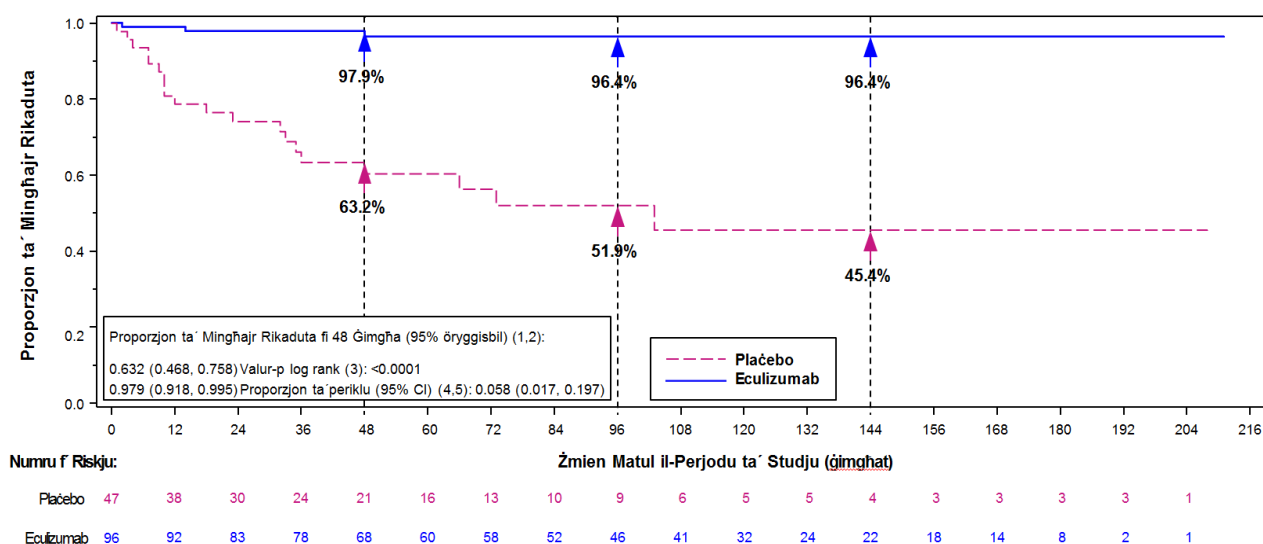


Figura 2: Stimi ta' Sopravivenza Kaplan-Meier għaż-Żmien għall-Ewwel Rikaduta Matul il-Prova Aġġudikata fi Studju ECU-NMO-301 - Sett Shih ta' Analizi

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

Analizzijiet stratifikati huma bbażati fuq erba' strata tal-għażla każwali:

(i) punteġġ baxx ta' EDSS meta l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (≤ 2.0), (ii) punteġġ għoli ta' EDSS (≥ 2.5 sa ≤ 7) u ma kinix irċiew trattament fil-passat meta l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, (iii) punteġġ għoli ta' EDSS (≥ 2.5 sa ≤ 7) u komplew bl-istess IST(s) mill-aħħar rikaduta fl-għażla każwali, (iv) punteġġ għoli ta' EDSS (≥ 2.5 sa ≤ 7) u bidliet fl-IST(s) mill-aħħar rikaduta fl-għażla każwali.

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

2 Abbażi tat-trasformazzjoni log-log komplementari.

3 Abbażi ta' test log-rank stratifikat.

4 Abbażi tal-mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox stratifikat.

5 Intervall ta' kunfidenza skont il-metodu Wald.

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

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

Tabella 13: Rata Annwalizzata tar-Rikaduta Matul il-Prova Aġġudikata fi Studju ECU-NMO-301 – Sett Shih ta' Analizi

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

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

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

Meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-plaċebo, il-pazjenti ttrattati b'Soliris kellhom rati annwalizzati mnaqqsa kemm ta' dhul fl-isptar (0.04 għal Soliris kontra 0.31 għall-plaċebo), ta' għoti ta'

kortikosteroidi għol-vina biex jiġu ttrattati rikaduti akuti (0.07 għal Soliris kontra 0.42 għal placebo), u ta' trattament bi skambju tal-plażma (0.02 għal Soliris kontra 0.19 għall-placebo).

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Emoglobinurija Notturna Parossimali

Total ta' 7 pazjenti 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 Soliris fi studju M07-005.

It-trattament b'eculizumab fil-kors propost ta' dożaġġ fil-popolazzjoni pedjatrika kienet assoċjata ma' tnaqqis tal-emolisi intravaskulari kif imkejla mil-livell ta' LDH fis-serum. Irriżultat ukoll fi tnaqqis notevoli jew l-eliminazzjoni ta' trasfużjonijiet tad-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 3 u 14).

Tabella 14: Riżultati tal-Effikaċja f'Pazjenti Pedjatriċi 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 Hielsa 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) irċivew Soliris 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' Soliris kien ta' 14-il xahar (medda <1, 110 xhur). Iż-żmien medjan minn manifestazzjoni kurrenti mikroangjopatija trombotika sal-ewwel doża ta' Soliris kien ta' xahar (medda <1 sa 16-il xahar). Il-medjan tat-tul ta' żmien tat-terapija b'Soliris kien ta' 16-il ġimgħa (medda 4 sa 70 ġimgħa) għal tfal ta' < sentejn (n=5) u 31 ġimgħa (medda 19 sa 63 ġimgħa) għal tfal li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena (n=10).

Globalment, ir-riżultati tal-effikaċja għal dawn il-pazjenti pedjatriċi deheru konsistenti ma' dak li kien osservat f'pazjenti rreġistrati fl-Istudji importanti hafna dwar aHUS C08-002 u C08-003 (Tabella 6). L-ebda pazjent pedjatriku ma kien jehtieg dijaliżi għidha matul it-trattament b'Soliris.

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

Parametru ta' Effikaċja	< sentejn (n=5)	Sentejn sa < 12- il sena (n=10)	< 12-il sena (n=15)
Pazjenti b'normalizzazzjoni fl- għadd tal-plejtlits, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Rispons TMA Shiħ, 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 nġhatat 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 mikroangjopatija trombotika (TMA) klinika severa kurrenti qabel eculizumab, kien hemm kontroll ta' TMA u titjib fil-funzjoni tal-kliwi bit-trattament b'eculizumab (Tabella 15).

F'pazjenti pedjatriċi b'tul ta' żmien itwal ta' manifestazzjoni mikroangjopatija 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 16).

Tabella 16: Riżultati tal-Effikaċja f'Pazjenti Pedjatriċi fi Studju C09-001r skont it-tul ta' żmien ta' manifestazzjoni mikroangjopatija 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 Shiħ	7 (70)	0
Titjib f'eGFR ta' ≥15 mL/min/1.73 ²	7 (70)	0*

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

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

Fl-Istudju C10-003, pazjenti li ġew arwolati fl-istudju kienu meħtieġa li jkollhom l-għadd ta' plejtlits < medda normali tal-limitu ta' taħt (LLN), evidenza ta' emolisi bħal zieda 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 oghla minn 5%. Hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom fattur regolatorju kumplimentari identifikat ta' mutazzjoni jew awto-antikorp. Total ta' 10 pazjenti rċevew PR/PI qabel għal eculizumab. Tabella 17 tagħti fil-qosor il-karatteristiċi kliniċi u ta' dawk marbuta mal-mard ewlenien u tal-linja bażi għal pazjenti arwolati f'aHUS C10-003.

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

Parametru	Xahar 1 sa < 12-il sena (N = 18)	Il-Pazjenti Kollha (N = 22)
Żmien mid-dijanjosi ta' aHUS sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max)	0.51 (0.03, 58)	0.56 (0.03, 191)
Żmien mill-manifestazzjoni klinika ta' TMA attwali sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max)	0.23 (0.03, 4)	0.20 (0.03, 4)
Għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' riferiment ($\times 10^9/L$) 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 irċevew Soliris 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 kien osservat wara li nbdiet it-terapija b'Soliris. Soliris naqqas is-sinjali ta' attività ta' TMA permezz ta' parti komplimentari, kif muri b'żieda fl-għadd ta' plejtlits mil-linja bażi sa 26 ġimgha. L-għadd 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'ġimgha waħda; Dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimgha (għadd ta' plejtlits medju ($\pm SD$) f'ġimgha 26: $293 \pm 106 \times 10^9/L$). Il-funzjoni tal-kliwi, kif imkejje b'eGFR, tjeib waqt terapija b'Soliris. 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 Soliris kienu simili f'pazjenti bi jew mingħajr mutazzjonijiet identifikati f'ġeni li jikkodifikaw protein ta' fattur regolatorju komplimentari jew awto-antikorpi għal fattur H. Tabella 18 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja għal aHUS C10-003.

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

Parametru ta' Effikaċja	Xahar 1 sa < 12-il sena (N = 18) Wara 26 ġimgħa	Il-Pazjenti Kollha (N = 22) Wara 26 ġimgħa
Normalizzazzjoni Ematoloġika Kompluta, n (%)	14 (78)	18 (82)
Tul Medjan ta' normalizzazzjoni ematoloġika kompluta, ġimgħat (medda)	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Rispons għal TMA komplut, n (%)	11 (61)	14 (64)
Tul medjan ta' rispons shiħ ta' TMA komplut, ġimgħat (medda) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stat Mingħajr Avvenimenti ta' TMA, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% CI	NA	77; 99
Rata ta' Intervent ta' TMA ta' kuljum, medjan (medda)	NA	0.4 (0, 1.7)
Qabel it-trattament b'eculizumab, medjan	NA	0 (0, 1.01)
Waqit it-trattament b'eculizumab, medjan	NA	
Titjib f'eGFR ≥ 15 mL/min/1.73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Bidla f'eGFR (≥ 15 mL/min/1.73•m ²) f' 26 ġimgħa, medjan (medda)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Titjib f'CKD b' ≥ 1 stadju, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stat ta' Mingħajr Avvenimenti PE/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stat ta' Mingħajr Avvenimenti ta' Dijalisi Ġdid, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% CI	NA	85;100

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

Trattament aktar fit-tul b'Soliris (medjan ta' 55 ġimgħa li varja minn jum 1 sa 107 ġimgħa) għet assoċjata ma' żieda fir-rata ta' titjib klinikament sinifikanti f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti b'aHUS. Meta t-trattament b'Soliris tkomplet għal aktar minn 26 ġimgħa, 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 m² mil-linja bażi. L-ebda pazjent ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida b'Soliris.

Mijastenija Gravis Ġeneralizzata Refrattorja

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

1. Trattament li ma rnexxiex ta' $\geq$ sena b'mill-inqas IST waħda, definit bħala: (i) Dgħufija persistenti b'indeboliment fl-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum, jew (ii) Aggravar tal-mijastenija gravis u/jew kriżi waqt it-trattament, jew (iii) Intolleranza għall-ISTs minħabba effett sekondarju jew kundizzjoni(jiet) komorbid(i).

2. Jehtieg PE jew IVIg ta' manteniment biex jiġu kkontrollati s-sintomi (jiġifieri, pazjenti li jehtiegu PE jew IVIg fuq bażi regolari għall-immaniġġjar tad-dghufija fil-muskoli mill-inqas kull 3 xhur matul l-aħħar 12-il xahar qabel l-iskrinjar).

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

Tabella 19: Demografika u Karatteristiċi tal-Pazjenti fi Studju ECU-MG-303

	Eculizumab (n = 11)	
Nisa	n (%)	9 (81.8%)
Tul ta' żmien ta' MG (żmien mid-dijanjożi ta' MG sad-data tal-ewwel għoti tal-mediċina tal-istudju [snin])	Medja (SD) Medjan (min, mass)	3.99 (2.909) 2.90 (0.1, 8.8)
Punteġġ MG-ADL fil-Linja Bażi	Medja (SD) Medjan (min, mass)	5.0 (5.25) 4.0 (0, 19)
Punteġġ QMG fil-Linja Bażi	Medja (SD) Medjan (min, mass)	16.7 (5.64) 15.0 (10, 28)
Klassifikazzjoni tal-MGFA fl-Iskrinjar	n (%)	
Ila		2 (18.2)
Iib		3 (27.3)
IIla		3 (27.3)
IIib		0
IVa		3 (27.3)
IVb		0
Pazjenti b'aggravar preċedenti tal-MG inkluża kriżi tal-MG minn meta saret id-dijanjożi	n (%)	
Le		4 (36.4)
Iva		7 (63.6)
Aggravar		6 (54.5)
Kriżi ta' MG		3 (27.3)
Terapija IVIg kronika mad-dhul fl-istudju	n (%)	
Iva		6 (54.5)
Le		5 (45.5)
Numru ta' terapiji immunosoppressanti fil-Linja Bażi	n (%)	
0		2 (18.2)
1		4 (36.4)
2		5 (45.5)
Pazjenti bi kwalunkwe terapija immunosoppressanti ^a fil-Linja Bażi	n (%)	
Kortikosteroidi		8 (72.7)
Azathioprine		1 (9.1)
Mycophenolate mofetil		2 (18.2)
Tacrolimus		3 (27.3)

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

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

Il-punt aħħari primarju għall-istudju ECU-MG-303 kien il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-QMG matul iż-żmien irrispettivament mit-terapija ta' salvataġġ. Il-pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Soliris

urew titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-puntegġi totali tal-QMG matul il-Perjodu ta' Trattament ta' Evalwazzjoni Primarja ta' 26 ġimgha. Ir-riżultati għall-punt aħħari primarju u dak ewlieni sekondarju fl-istudju ECU-MG-303 huma inklużi f'Tabella 20.

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

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

Punti Aħharin tal-Effikaċja: Bidla fil-Puntegġi Totali mil-Linja Bażi f'Ġimgha 26	Medja LS (SEM) 95% CI
QMG	-5.8 (1.2) (-8.40, -3.13) n ^a = 10
Puntegġi totali ta' MG-ADL	-2.3 (0.6) (-3.63, -1.03) n ^a = 10
Puntegġi totali ta' MGC	-8.8 (1.9) (-12.92, -4.70) n ^a = 10

^an huwa n-numru ta' pazjenti f'Ġimgha 26

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

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

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

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

Effikaċja fit-tul

Il-pazjenti kollha li lestew il-Perjodu ta' Trattament Primarju (N=10) daħlu fil-Perjodu ta' Estensjoni ta' sa 208 ġimghat ta' trattament. Żewġ pazjenti biss lestew il-Perjodu ta' Estensjoni. Tmien parteċipanti waqfu mill-istudju matul il-Perjodu ta' Estensjoni, inklużi 4 parteċipanti li mxew għal

Soliris jew Ultomiris disponibbli kummerċjalment jew ġew ittrasferiti għal studju pedjatriku iehor b'Ultomiris li għadu għaddej.

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

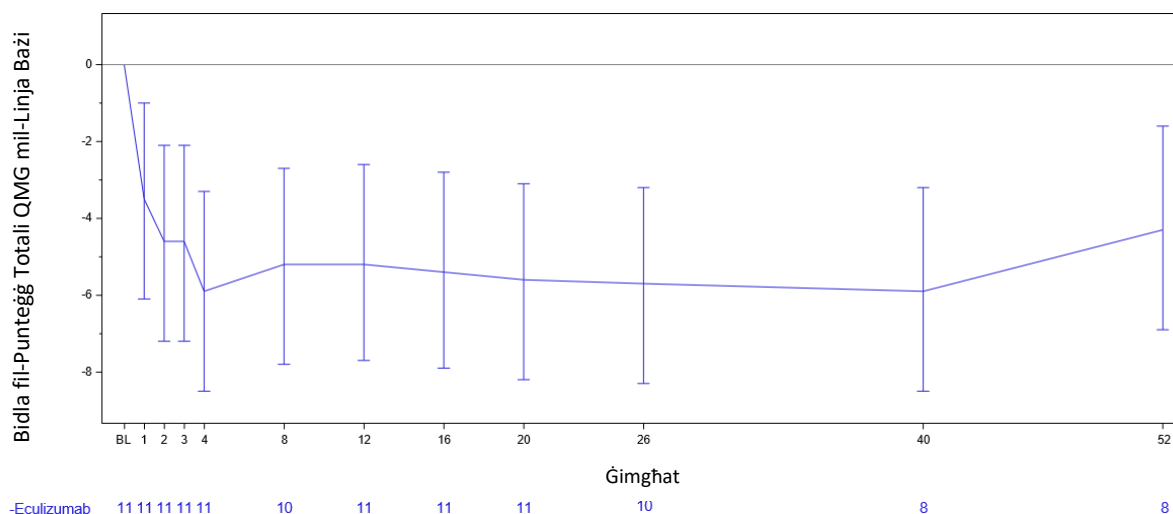


Figura 3: Bidla fil-Punteġġ Totali QMG mil-Linja Bażi (Medja LS u 95% CI) irrappurtat minn Terapija ta' Salvataġġ) matul Ġimgha 1 sa Ġimgha 52 bl-Użu ta' Mudell ta' Kejl Ripetut

Taqisriet: LS=Linja Kwadri; CI=Intervall ta' Kunfidenza.

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

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

Il-medja hija ugħali għal 0. Intużat struttura ta' kovarianza tas-simetrija tal-kompost.

Disturb ta' Newromajelite Optica Spectrum

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Farmakokinetika u Metaboliżmu tal-Medicina

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, pulmuni, jew gastrointestinali għal Soliris. Fi kliewi normali, l-antikorpi ma jiġux imneħħija u huma esklużi minn filtrazzjoni minhabba d-daqs taġġhom.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/farmakodinamika

F'40 pazjent b'PNH, intuża mudell ta' kompartment wieħed biex jiġu kkalkulati l-parametri farmakokinetiċi wara diversi dożi. It-tneħħija medja kienet ta' 0.31 ± 0.12 mL/siegħa/kg, il-volum medju tad-distribuzzjoni kien ta' 110.3 ± 17.9 mL/kg, u l-half-life medja tal-eliminazzjoni kienet ta'

11.3 ± 3.4-il 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 ta' livelli minimi 'l fuq minn ≥ 35 mikrogramma/mL twassal tista' tgħid għal imblokk totali tal-attività emolitika fil-maġġoranza tal-pazjenti b'PNH.

Twettqet it-tieni analiżi għal PK tal-popolazzjoni b'mudell kompartmentali 1 standard fuq *data* PK ta' doži multipli minn 37 pazjenti b'aHUS li kienu qed jirċievu l-kors rakkomandat ta' Soliris fi studji C08-002A/B u C08-003A/B. F'dan mudell, it-tneħħija ta' Soliris għal pazjent tipiku b'aHUS li jiżen 70 kg kienet ta' 0.0139 L/sieġha u l-volum tad-distribuzzjoni kien ta' 5.6 L. Il-half-life tal-eliminazzjoni kienet ta' 297 sieġha (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 rċewew il-programm ta' trattament rakkomandat ta' SOLIRIS f'aHUS C10-003. It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' Soliris jiddependu mill-piż, li jifforma l-bażi għal programm ta' trattament bażat fuq kategorija ta' piż f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2). Il-valuri ta' tneħħija ta' Soliris f'pazjenti pedjatriċi b'aHUS kienu 10.4, 5.3 u 2.2 mL/sieġha b'piż tal-ġisem ta' 70, 30 u 10 kg, rispettivament. Il-half-life ta' eliminazzjoni korrispondenti baqa' ma nbidilx fi ħdan il-medda ta' 349 sa 378 sieġha (madwar 14.5 sa 15.8 jiem).

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.3 Taghrif 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-kliwi. 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 ġimgha dwar it-tossiċità mwettaq fil-ġrieden b'antikorp sostitut dirett kontra C5 tal-ġrieden, it-trattament ma affettwat ebda parametru tat-tossiċità eżaminat. L-attività emolitika matul il-kors tal-istudju kienet imblokkata b'mod effettiv kemm fil-ġrieden nisa kif ukoll irġiel.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium phosphate monobasic (E 339)

Sodium phosphate dibasic (E 339)

Sodium chloride

Polysorbate 80 (E 433)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott 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 (butyl, silikonizzat), u sigill (aluminju) b'għatu li jinqala' bis-subsu (polypropylene).

Daqs ta' pakkett ta' kunjett wiehed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

Struzzjonijiet:

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

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

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

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

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

Hawwad 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 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-ġigijiet lokali.

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

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANZA

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/393/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Ġunju 2012

10. DATA TA' 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. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI 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. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Lonza Biologics Porriño, S.L.
C/ La Relba, s/n.
Porriño
Pontevedra 36400
Spanja

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
L-Irlanda

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
L-Irlanda

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment 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 jinkludi kard tal-pazjent ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali u jrid jimplementa programmi bħal dawn b'mod nazzjonali biex jiżgura li: Il-professjonisti kollha liċenzjati fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jistgħu jagħtu riċetta għal eculizumab jirċievu l-materjal edukattiv adattat. Il-pazjenti kollha li jkunu qed jiġu ttrattati b'eculizumab jirċievu kard tal-pazjent. Tfakkiriet għat-tilqim jintbagħtu lil min jagħti r-riċetta jew lill-ispizjara li jkollhom l-intenzjoni li jordnaw/ibigħu Soliris

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

- Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott
- Fuljett ta' tagħrif lill-pazjent
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Gwida għall-pazjent/genitur/persuni li jieħdu kura il-pazjenti
- Kard tal-pazjent
- Tfakkiriet għat-tilqim jintbagħtu lil min jagħti r-riċetta jew lill-ispizjara li behsiebhom jordnaw/ibigħu Soliris

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

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

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

- It-trattament b'eculizumab iżid ir-riskju ta' infezzjonijiet severi u sepsis, speċjalment ta' *Neisseria meningitidis* u speċi oħra ta' *Neisseria*, inkluż gonorrhea disseminata.
- Il-pazjenti kollha jridu jiġu mmonitorajti għal sinjali ta' infezzjoni meningokokkali.
- Il-htieġa li l-pazjenti jiġu mlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* ġimagħtejn qabel ma jirċievu eculizumab u/jew biex jirċievu profilassi antibijotika. Il-pazjenti jridu jitlaqqmu u jitlaqqmu mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.

- Il-htieġa li jiġi spjegat lill-pazjenti/ġenituri/persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti u jiġi żgurat li jifhmu:
 - ir-riskji tat-trattament b'eculizumab
 - is-sinjali u s-sintomi ta' sepsis/infezzjoni severa u x'azzjoni għandha tittiehed
 - il-gwidi tal-pazjent/ġenituri/persuni li jiehdu hsieb il-pazjent u l-kontenut tagħhom
 - il-htieġa li tingarr il-kard tal-pazjent u li kull professjonist tal-kura tas-saħħa jiġi infurmat li qed jirċievu trattament b'eculizumab
 - ir-rekwiżit għal tilqim u profilassi antibijotika u tilqim mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.

Il-materjali edukattivi għall-pazjenti/ġenituri/persuni li jiehdu hsieb lill-pazjenti għandhom jinkludu:

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Gwida għall-pazjent/ġenitur/persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti
- Kard tal-pazjent

Il-Gwida għall-pazjenti/ġenituri/persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

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

Il-Kard tal-pazjent għandu jkun fiha:

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

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta tal-Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Soliris 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Eculizumab

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

Kunnett wiehed ta' 30 mL fih 300 mg ta' eculizumab (10 mg/mL)

Eculizumab huwa antikorp monoklonali IgG_{2/4κ} umanizzat prodott f'razza ta' ċelluli NS0 b'teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ġol-vini.
Għandu jiġi dilwit qabel jintuża.
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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/393/001

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 - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I għal użu ta' darba****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Soliris 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Eculizumab
Jinghata ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għandu jiġi dilwit qabel jintuża.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

30 mL (10 mg/mL)

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Soliris 300 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eculizumab

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina 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 kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Soliris u għalxiex jintuża

X'inhum Soliris

Soliris fih is-sustanza attiva eculizumab u tappartjeni għal klassi ta' medicini msejja 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-ġhajnejn u s-sinsla tad-dahar.

Għalxiex jintuża Soliris

Emoglobinurja Notturna Parossimali

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

Sindrome Uremiku Emolitku Atipiku

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

Mijastenija Gravis Ġeneralizzata Refrattorja

Soliris jintuża wkoll biex jikkura pazjenti adulti u tfal minn 6 snin 'il fuq b'ċertu tip ta' mard li jaffettwa l-muskoli u li jissejjaħ Mijastenija Gravis Ġeneralizzata (gMG, *generalized Myasthenia Gravis*). F'pazjenti b'gMG, il-muskoli tagħhom jistgħu jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immuni, u dan jista' jwassal għal dgħufija qawwija fil-muskoli, moviment imfixxkel, qtugħ ta' nifs,

gheja estrema, riskju ta' aspirazzjoni, u attivitajiet tal-hajja ta' kuljum imxekkla hafna. Soliris jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-kapaċità tal-ġisem li jattakka u jeqred il-muskoli tiegħu stess biex itejjeb il-kontrazzjoni tal-muskoli, u b'hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u l-impatt tal-marda fuq l-attivitajiet tal-hajja ta' kuljum. Soliris hu indikat speċifikament għal pazjenti li jibqa' jkollhom is-sintomi minkejja trattament b'terapiji eżistenti oħra għal MG.

Disturbi ta' Newromajelite Optica Spectrum

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Soliris

Tużax Soliris

- 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 (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk ma tkunx ġejt imlaqqam kontra infezzjoni meningokokkali hlief jekk tiegħu antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.
- Jekk għandek infezzjoni meningokokkali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tiegħu Soliris biex tkun żgur li tirċievi tilqima kontra *Neisseria meningitidis*, organiżmu li jikkawża l-infezzjoni meningokokkali, qabel ma jew fi żmien li tkun ser tibda t-terapija, u 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 teħtieġ miżuri supplimentari biex tevita infezzjoni.

Jekk tinsab f'riskju ta' gonorrea, 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 Soliris, inti se tingħata 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:

- uġiġħ ta' ras b'nawsja jew rimettar
- uġiġħ ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes
- deni
- raxx

- konfużjoni
- ugiġh sever fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal tal-influwenza
- sensitività għad-dawl

Trattament għall-infezzjoni meningokokkali waqt l-ivvjaġġar

Jekk tkun ser tivvjaġġa f'reġjun remot fejn ma tkunx tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew fejn issib ruġiek 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 dawk imsemmija hawn fuq, inti għandek tiegħu l-antibijotiċi kif preskritt. Ftakar li għandek tara tabib mill-aktar fis, anki jekk thossok ahjar wara li tkun haadt l-antibijotiċi.

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet allergiċi

Soliris 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.

Persuni akbar fl-età

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

Mediċini oħra u Soliris

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, 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

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

Soliris fih sodium

Ladarba tiġi dilwita b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, din il-mediċina fiha 0.88 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'240 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 44 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu 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 0.67 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'240 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 33.5 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tikkunsidra dan jekk inti fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

Soliris fih polysorbate 80

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

3. Kif għandek tuża Soliris

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

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

Struzzjonijiet għal użu korrett

It-trattament għandha tingħata mit-tabib tiegħek jew fornitur iehor tal-kura tas-saħħa bl-infuzjoni ta' dilwizzjoni tal-kunjett ta' Soliris minn borża tad-dripp għal go tubu direttament f'wahda mill-vini tiegħek. Huwa rakkomandat li l-bidu tat-trattament tiegħek, 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 tiegħek jagħtik infużjoni fil-vini ta' Soliris dilwit. Kull infużjoni tkun tikkonsisti minn doża ta' 600 mg (2 kunjetti ta' 30 mL) li tiegħu 25 - 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
- Faži ta' Manteniment:
 - Fil-hames ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu jagħtik infużjoni fil-vini ta' Soliris dilwit f'doża ta' 900 mg (3 kunjetti ta' 30 mL) fuq perjodu ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
 - Wara l-hames ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu jagħtik 900 mg ta' Soliris dilwit kull ġimagħtejn bħala trattament fuq perjodu fit-tul.

Jekk tuża din il-medicina għal trattament ta' aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD

Għall-adulti:

- Faži Inizjali:
Kull ġimgħa għall-ewwel erba' ġimgħat, it-tabib tiegħek ser jagħti infużjoni ġol-vini ta' Soliris dilwit. Kull infużjoni se tkun tikkonsisti minn doża sa 900 mg (1 sa 3 kunjetti ta' 30 mL, skont l-età u l-piż tal-ġisem tiegħek) u ser tiegħu 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
- Faži ta' Manteniment:
 - Fil-hames ġimgħa t-tabib tiegħek ser jagħti infużjoni ġol-vini ta' Soliris dilwit f'doża ta' sa 1,200 mg (4 kunjetti ta' 30 mL) fuq perjodu ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
 - Wara l-hames ġimgħa, it-tabib tiegħek ser jagħti sa 1,200 mg ta' Soliris dilwit kull ġimagħtejn bħala trattament fit-tul.

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

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

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

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

Persuni li jkollhom skambju ta' plazma jistgħu jirċievu doži addizzjonali ta' Soliris.

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

Jekk tiehu Soliris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa appuntamenti biex tingħata Soliris

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

Jekk tieqaf tiehu Soliris għal PNH

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

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

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

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

Jekk tieqaf tuża Soliris għal aHUS

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

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

- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (tromboċitopenija),
- Żieda sinifikantifi fil-qerda taċ-ċelluli homor tad-demm,
- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliwi),
- Żieda fil-livell tas-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliwi),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun żvelt,

- Uġiġh fis-sider, jew angina,
- Qtuġh ta' nifs, jew
- Trombożi (embolu tad-demm).

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

Jekk tieqaf tuża Soliris għal gMG refrattorja

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

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

Jekk tieqaf tiehu Soliris għal NMOSD

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina 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' Soliris qabel it-trattament.

L-iktar effett sekondarju serju kienet sepsis meningokokkali.

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: uġiġh ta' ras

- uġiġh ta' ras

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja), riħ komuni (nażofaringite), infezzjoni fis-sistema urinaria (infezzjoni fl-apparat urinarju)
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, (lewkenija), tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demm li jista' jagħmel il-gilda pallida u jikkawża dgħufija jew qtuġh ta' nifs
- diffikultà biex torqod
- sturdament, pressjoni għolja tad-demm
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, uġiġh fil-grizmejn (uġiġh orofaringeali), bronkite, postumetti (herpes simplex)
- dijarea, rimettar, nawseja, uġiġh ta' żaqq, raxx, telf ta' xagħar (alopecja); gilda bil-ħakk (prurite)
- uġiġh fil-gogi (dirgħajn u riġlejn), uġiġh fid-dirgħajn u fir-riġlejn
- deni (temperatura għolja), tertir ta' bard, tħossok għajjen (gheja kbira) mard bħal tal-influenza
- reazzjoni relatata mal-infuzjoni

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-sniien (axxess), infezzjoni tal-ħanek
- qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (emolisi), relattivament f'tit plejtlits fid-demmm (tromboċitopenija), tagħqid mhux normali tad-demmm, livell baxx ta' limfoċiti, li huma tip speċifiku ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfopenija), thoss it-taħbit tal-qalb tiegħek
- reazzjoni allergika serja li tikkaguna diffikultà fit-tehid tan-nifs jew stordament (reazzjoni anafilattika), sensittività eċċessiva
- nuqqas t'apetit
- dipressjoni, ansjetà, tibdil fil-burdata, disturb fl-irqad
- tnemnim f'parti minn ġismek (paraestesija), roghda, disturb fit-togħma (indeboliment fis-sens tat-togħma), ħass ħażin
- vista mċajpra
- tisfir fil-widnejn, vertiġini
- pressjoni tad-demmm għolja ħafna li tiżviluppa malajr u tiġi f'daqqa, pressjoni tad-demmm baxxa, fwawar, disturb fil-vini
- dispnea (diffikultà biex tieħu n-nifs), l-imnieher jinfaġar, imnieher miżdud (kongestjoni nażali), irritazzjoni tal-grizmejn, uġiġħ fil-grizmejn (uġiġħ faringolarinġeali), imnieher joqtor (rinorrea)
- infjammazzjoni tal-peritonew (it-tessut li jiksi l-biċċa l-kbira tal-organi taż-żaq), stitikezza, skumdità fl-istonku wara ikla (dispepsja), distensjoni addominali
- żieda fl-enzimi tal-fwied
- urtikarja, ħmura tal-ġilda, ġilda xotta, tikek ħomor jew vjola taht il-ġilda, disturb fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, infjammazzjoni tal-ġilda
- bughawwieġ muskolari, uġiġħ muskolari, uġiġħ fid-dahar u tal-ghonq, uġiġħ fl-ghadam
- disturb fil-kliewi, diffikultà jew uġiġħ meta qed tgħaddi l-awrina (disurja), demm fl-awrina
- erezzjoni spontanja tal-pene
- nefha (edema), skumdità tas-sider, thossok dgħajjef (astenja), uġiġħ fis-sider, uġiġħ fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard
- tnaqqis tal-proporzjon tal-volum tad-demmm li jkun okkupat miċ-ċelluli ħomor tad-demmm, tnaqqis fil-proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigħnu

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-demmm ħomor (emolisi), tagħqid taċ-ċelluli, fattur mhux normali tat-tagħqid tad-demmm, tagħqid tad-demmm mhux normali
- mard minħabba attività eċċessiva tat-tirojde (mard ta' Grave)
- ħolm abnormali
- irritazzjoni tal-ghajnejn
- tbengil
- influż tal-ikel lura mhux tas-soltu mill-istonku, uġiġħ fil-ħanek
- sfurija tal-ġilda u/jew tal-ghajnejn (suffeġra)
- disturb tal-kulur tal-ġilda
- spażmu tal-muskolu tal-ħalq, nefha fil-ġogi
- disturb menstrwali
- tnixxija abnormali tal-medicina infuza minn gol-vina, sensazzjoni abnormali fis-sit tal-infużjoni, tinħass shun

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

- korrimment fil-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Soliris

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.

Ahžen fi friġġ (2°C - 8°C)

Tagħmlux fil-friża.

Il-kunjetti ta' Soliris fil-pakkett oriġinali jistgħu jitnehhew minn hażna fi friġġ **għal perjodu wiehed biss sa 3 ijiem**. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoġġa lura fil-friġġ.

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

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Soliris

- Is-sustanza attiva hija eculizumab (300 mg/30 mL f'kunjett li jikkorrispondu għal 10 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - sodium phosphate monobasic (E 339)
 - sodium phosphate dibasic (E 339)
 - sodium chloride
 - polysorbate 80 (E 433) (origini veġetali)Solvent: ilma għall-injezzjonijiet
- Soliris fih sodium u polysorbate 80. Ara sezzjoni 2.

Kif jidher Soliris u l-kontenut tal-pakkett

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

Soliris hija soluzzjoni ċara u bla kulur.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Franza

Manifattur

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North,
Dublin 15
D15 R925
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf.: +46 0 8 557 727 50

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

España

Alexion Pharma Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 272 30 05

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +46 0 8 557 727 50

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB

Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <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' Soliris

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

1- Kif inhu fornut Soliris?

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

2- Qabel ma Jingħata

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

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

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

3- Kif jingħata

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

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk ikun hemm episodju avvers waqt l-ghoti ta' Soliris, 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 jaqbez is-sagħtejn f'pazjenti adulti u erba' sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena.

4- Immaniġġar Speċjali u Hażna

Ahžen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza. Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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