

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ultomiris 300 mg/3 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ultomiris 1 100 mg/11 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ultomiris huwa formulazzjoni ta' ravulizumab, magħmul fil-koltura taċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Ultomiris 300 mg/3 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' 3 mL fih 300 mg ta' ravulizumab (100 mg/mL).
Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li għandha tingħata permezz ta' infużjoni tkun ta' 50 mg/mL.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Sodium (4.6 mg għal kull kunjett ta' 3 mL)

Ultomiris 1 100 mg/11 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' 11 mL fih 1 100 mg ta' ravulizumab (100 mg/mL).
Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li għandha tingħata permezz ta' infużjoni tkun ta' 50 mg/mL.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Sodium (16.8 mg għal kull kunjett ta' 11 mL)

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' 30 mL fih 300 mg ta' ravulizumab (10 mg/mL).
Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li għandha tingħata permezz ta' infużjoni tkun ta' 5 mg/mL.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Sodium (115 mg għal kull kunjett ta' 30 mL)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL konċentrati għal soluzzjoni għall-infużjoni

Soluzzjoni trasluċida, ta' kulur ċar għal safrani, b'pH ta' 7.4.

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Soluzzjoni ċara għal trasluċida, ta' kulur kemxejn bajdani, b'pH ta' 7.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Emoglobinurija notturna parossimali (PNH, *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*)

Ultomiris huwa indikat fit-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'piż tal-gisem ta' 10 kg jew aktar b'PNH:

- f'pazjenti b'emolisi b'sintomu(i) kliniku(iċi) indikattiv(i) ta' attività ta' mard għolja.
- f'pazjenti li huma klinikament stabbli wara li ġew ittrattati b'eculizumab għal mill-inqas l-aħħar 6 xhur.

Sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS, *atypical haemolytic uremic syndrome*)

Ultomiris huwa indikat fit-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'piż tal-gisem ta' 10 kg jew aktar b'aHUS li qatt ma kellhom trattament b'inibitur tal-komplement jew li ilhom jirċievu eculizumab għal mill-inqas 3 xhur u li hemm evidenza li jirrispondu għal eculizumab.

Myasthenia gravis ġeneralizzata (gMG, *generalised myasthenia gravis*)

Ultomiris huwa indikat bħala zieda ma' terapija standard għat-trattament ta' pazjenti adulti b'gMG li huma pożittivi għal antikorpi tar-riċettur kontra acetylcholine (AChR, *anti-acetylcholine receptor*).

Disturb tal-ispettru tan-newromijelite ottika (NMOSD, *Neuromyelitis optica spectrum disorder*)

Ultomiris huwa indikat fit-trattament ta' pazjenti adulti b'NMOSD li huma pożittivi għall-antikorpi kontra aquaporin 4 (AQP4, *aquaporin 4*) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ravulizumab għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa u taħt is-superviżjoni ta' tabib esperjenzat fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'disturbi ematoloġiċi, renali, newromuskolari, jew newroinfjammatorji.

Pożoloġija

Pazjenti adulti b'PNH, aHUS, gMG jew NMOSD

Il-kors tad-dożaġġ rakkomandat jikkonsisti minn doża qawwija tal-bidu segwita minn doża tal-manteniment, li tingħata minn infużjoni fil-vina. Id-doži li għandhom jingħataw huma skont il-piż tal-gisem tal-pazjent, kif inhu muri f'Tabella 1. Għal pazjenti adulti (li jkollhom ≥ 18 -il sena), doži tal-manteniment għandhom jingħataw f'intervall ta' darba kull 8 ġimgħat, li jibdew ġimgħtejn wara l-għoti tad-doża qawwija tal-bidu.

L-iskeda tad-dożaġġ tista' tvarja okkażjonalment b' ± 7 jjiem tal-jum tal-infużjoni skedat (minbarra għall-ewwel doża ta' manteniment ta' ravulizumab), iżda d-doża sussegwenti għandha tingħata skont l-iskeda oriġinali.

Tabella 1: Kors ta' dożaġġ ta' ravulizumab ibbażat fuq il-piż tal-ġisem għal pazjenti adulti b'piż tal-ġisem ta' 40 kg jew aktar

Medda tal-piż tal-ġisem (kg)	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Doża ta' manteniment (mg)*	Intervall bejn id-dożaġġi
≥ 40 sa < 60	2,400	3,000	Kull 8 ġimgħat
≥ 60 sa < 100	2,700	3,300	Kull 8 ġimgħat
≥ 100	3,000	3,600	Kull 8 ġimgħat

*L-ewwel doża ta' manteniment tingħata ġimgħtejn wara d-doża qawwija tal-bidu

L-istruzzjonijiet tal-bidu tat-ttrattament fil-pazjenti li huma naïve għat-ttrattament inibitur tal-komplement jew li se jaqilbu t-ttrattament minn formulazzjoni ta' soluzzjoni ta' eculizumab jew ravulizumab għal injezzjoni għal taħt il-ġilda huma murija fit-Tabella 2.

Tabella 2: Struzzjonijiet għall-bidu tat-ttrattament b'ravulizumab

Popolazzjoni	Doża qawwija tal-bidu ta' ravulizumab fil-vina bbażata fuq il-piż	Hin tal-ewwel doża ta' manteniment ta' ravulizumab għal ġol-vina ibbażata fuq il-piż
Bħalissa mhumiex fuq ttrattament b'ravulizumab jew eculizumab	Fil-bidu tat-ttrattament	Ġimgħtejn wara d-doża qawwija tal-bidu għal ġol-vina ta' ravulizumab
Bħalissa ttrattati b'eculizumab	Fil-hin tad-doża ta' eculizumab skedata li jmiss	Ġimgħtejn wara d-doża qawwija tal-bidu għal ġol-vina ta' ravulizumab
Bħalissa ttrattati bil-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab*	Mhux applikabbli	Ġimgħa wara l-aħħar doża ta' manteniment għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab

*Pazjenti adulti bil-PNH jew aHUS biss

Pazjenti pedjatriċi b'PNH jew aHUS

Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg

Dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati skont ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-adulti (Ara Tabella 1).

Pazjenti pedjatriċi bil-piż tal-ġisem minn ≥ 10 kg sa < 40 kg

Id-doži bbażati fuq il-piż u l-intervalli tad-dosaġġ għal pazjenti pedjatriċi minn ≥ 10 kg sa < 40 kg qed jintwerew fit-Tabella 3.

Għal pazjenti li jkunu qed jaqilbu minn eculizumab għal ravulizumab, id-doża qawwija tal-bidu ta' ravulizumab għandha tingħata ġimgħtejn wara l-aħħar infużjoni ta' eculizumab, u mbagħad id-doži ta' manteniment jingħataw skont il-kors ta' dożaġġ ibbażat fuq il-piż muri fit-Tabella 3, li jibdedw ġimgħtejn wara l-ghoti tad-doża qawwija tal-bidu.

Tabella 3: Kors ta' dożaġġ ta' ravulizumab ibbażat fuq il-piż tal-ġisem għal pazjenti pedjatriċi b'PNH jew aHUS li jiżnu inqas minn 40 kg

Medda ta' piż tal-ġisem (kg)	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Doża ta' manteniment (mg)*	Intervall bejn id-dożaġġi
≥ 10 sa < 20	600	600	Kull 4 ġimgħat
≥ 20 sa < 30	900	2,100	Kull 8 ġimgħat
≥ 30 sa < 40	1,200	2,700	Kull 8 ġimgħat

*L-ewwel doża ta' manteniment tingħata ġimgħtejn wara d-doża qawwija tal-bidu

Ravulizumab ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi b'PNH li jiżnu inqas minn 30 kg. Il-pożoloġija rakkomandata għal dawn il-pazjenti hija bbażata fuq il-pożoloġija użata għal pazjenti pedjatriċi b'aHUS, fuq il-bażi tad-*data* farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD, *pharmacokinetic/pharmacodynamic*) disponibbli f'pazjenti b'aHUS u PNH ittrattati b'ravulizumab.

PNH hija marda kronika u t-trattament b'ravulizumab huwa rakkomandat li jkompli tul il-ħajja kollha tal-pazjent, ħlief jekk it-twaqqif ta' ravulizumab ikun klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

F'aHUS, it-trattament b'ravulizumab biex ifejjaq il-manifestazzjonijiet ta' mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*) għandu jidm għal perjodu minimu ta' 6 xhur, u wara li jgħaddu s-6 xhur it-tul tat-trattament għandu jiġu kkunsidrat għal kull pazjent fuq bażi individwali. Pazjenti li qegħdin f'riskju ogħla għal biex terġa' titfaċċa TMA, skont kif iddeterminat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa kuranti (jew indikat klinikament), jistgħu jkunu jeħtieġu terapija kronika (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti adulti b'gMG jew NMOSD, it-trattament b'ravulizumab ġie studjat biss fil-kuntest tal-ġhotti kroniku (ara sezzjoni 4.4).

Ravulizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'gMG bi Klassi V tal-MGFA.

Dożaġġ supplimentari wara t-trattament bi skambju ta' plażma (PE, plasma exchange), plażmafereżi (PP, plasmapheresis), jew immunoglobulina li tingħata ġol-vina (IVIg, intravenous immunoglobulin) Skambju ta' plażma (PE), plażmafereżi (PP) u immunoglobulina li tingħata ġol-vina (IVIg) intwerew li jnaqqsu l-livelli ta' ravulizumab fis-serum. Hija meħtieġa doża supplimentari ta' ravulizumab fil-kuntest ta' PE, PP jew IVIg (Tabella 4).

Tabella 4: Doża supplimentari ta' ravulizumab wara PP, PE, jew IVIg

Medda tal-piż tal-ġisem (kg)	Id-doża ta' ravulizumab l-aktar riċenti (mg)	Doża supplimentari (mg) wara kull intervent ta' PE jew PP	Doża supplimentari (mg) wara t-tlestija ta' ċiklu ta' IVIg
≥ 40 sa < 60	2,400	1,200	600
	3,000	1,500	
≥ 60 sa < 100	2,700	1,500	600
	3,300	1,800	
≥ 100	3,000	1,500	600
	3,600	1,800	
Hin tad-doża supplimentari ta' ravulizumab		Fi żmien 4 sigħat wara kull intervent ta' PE jew PP	Fi żmien 4 sigħat wara t-tlestija taċ-ċiklu ta' IVIg

Taqsiriet: IVIg = immunoglobulina li tingħata ġol-vina (*intravenous immunoglobulin*), kg = kilogramma (*kilogram*), PE = skambju ta' plażma (*plasma exchange*), PP = plażmafereżi (*plasmapheresis*)

Qlib tat-trattament minn formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab għal formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab

Fil-fażi ta' manteniment, il-pazjenti adulti bil-PNH jew aHUS ttrattati bil-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab għandhom il-possibbiltà li jaqilbu għall-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab mat-tabib li qed jagħtihom it-trattament. Għal rakkomandazzjoni ta' pożoloġija dwar id-doża ta' manteniment għal taħt il-ġilda, ara sezzjoni 4.2 ta' *Ultomiris* soluzzjoni għall-injezzjoni fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott tal-cartridge (SmPC).

L-istruzzjonijiet dwar il-bidu tat-trattament tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab f'pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab huma murija f'Tabella 5.

Tabella 5: Struzzjonijiet dwar il-bidu tat-trattament tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab (pazjenti adulti bil-PNH jew aHUS)

Popolazzjoni	Doża qawwija tal-bidu għal ġol-vina ta' ravulizumab ibbażata fuq il-piż	Hin tal-ewwel doża ta' manteniment għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab ta' 490mg
Bħalissa ttrattata b'formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab	Mhux applikabbli	8 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' manteniment għal ġol-vina ta' ravulizumab

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'PNH, aHUS, gMG, jew NMOSD li jkollhom 65 sena u aktar. M'hemm l-ebda evidenza li tindika li huma meħtieġa xi prekawzjonijiet speċjali għat-trattament ta' popolazzjoni ġerjatrika – għalkemm l-esperjenza b' ravulizumab f'pazjenti anzjani b'PNH, aHUS, jew NMOSD fl-istudji kliniċi hija limitata.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ravulizumab ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku; madanakollu data farmakokinetika tissuggerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ravulizumab fit-tfal b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 10 kg b'PNH jew aHUS ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 4.8 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ravulizumab fit-tfal b'gMG jew NMOSD ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal infużjoni għal ġol-vina biss. Il-konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni mhuwiex maħsub għal amministrazzjoni għal taħt il-ġilda.

Dan il-prodott mediċinali jrid jingħata permezz ta' filtru ta' 0.2 µm u m'għandux jingħata bħala push għal ġol-vina jew injezzjoni bolus.

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux jithallat ma' Ultomiris 300 mg/3 mL jew 100 mg/11 mL konċentrati għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Ultomiris 300 mg/3 mL u 100 mg/11 mL konċentrati għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ultomiris konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa ppreżentat f'kunjetti ta' 3 mL u 11 mL (100 mg/mL) u jrid jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' 50 mg/mL. Wara d-dilwizzjoni, Ultomiris għandu jingħata permezz ta' infużjoni għal ġol-vina bl-użu ta' pompa tat-tip siringa jew pompa tal-infużjoni fuq perjodu minimu ta' bejn 0.17 u 1.3 sigħat (10 sa 75 minuta) skont il-piż tal-ġisem (ara Tabella 6 u Tabella 7 hawn taħt).

Tabella 6: Rata tal-ghoti tad-doża għal Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL koncentratu għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sighat)	Doża ta' manteniment (mg)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sighat)
≥ 10 sa < 20 ^b	600	45 (0.8)	600	45 (0.8)
≥ 20 sa < 30 ^b	900	35 (0.6)	2,100	75 (1.3)
≥ 30 sa < 40 ^b	1,200	31 (0.5)	2,700	65 (1.1)
≥ 40 sa < 60	2,400	45 (0.8)	3,000	55 (0.9)
≥ 60 sa < 100	2,700	35 (0.6)	3,300	40 (0.7)
≥ 100	3,000	25 (0.4)	3,600	30 (0.5)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament

^b Għal indikazzjonijiet b'PNH u aHUS biss.

Tabella 7: Rata ta' għoti tad-doża għal doži supplimentari ta' Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL koncentratu għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda tal-Piż tal-Ġisem (kg) ^a	Doża supplimentari ^b (mg)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sighat)
≥ 40 sa < 60	600	15 (0.25)
	1,200	25 (0.42)
	1,500	30 (0.5)
≥ 60 sa < 100	600	12 (0.20)
	1,500	22 (0.36)
	1,800	25 (0.42)
≥ 100	600	10 (0.17)
	1,500	15 (0.25)
	1,800	17 (0.28)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament.

^b Irreferi għal Tabella 4 għall-għażla tad-doża supplimentari ta' ravulizumab

Ultomiris 300 mg/30 mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ultomiris koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa pprezentat f'kunjett ta' 30 mL (10 mg/mL) u jrid jiġi dilwit għal koncentrazzjoni finali ta' 5 mg/mL. Wara d-dilwizzjoni, Ultomiris għandu jingħata permezz ta' infużjoni għal ġol-vina bl-użu ta' pompa tat-tip siringa jew pompa tal-infużjoni fuq perjodu minimu ta' bejn 0.4 u 3.3 sigħat (22 sa 194 minuta) skont il-piż tal-ġisem (ara Tabella 8 u Tabella 9 hawn taħt).

Tabella 8: Rata tal-ghoti tad-doża għal Ultomiris 300 mg/30 mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sighat)	Doża ta' manteniment (mg)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sighat)
≥ 10 sa < 20 ^b	600	113 (1.9)	600	113 (1.9)
≥ 20 sa < 30 ^b	900	86 (1.5)	2,100	194 (3.3)
≥ 30 sa < 40 ^b	1,200	77 (1.3)	2,700	167 (2.8)
≥ 40 sa < 60	2,400	114 (1.9)	3,000	140 (2.3)
≥ 60 sa < 100	2,700	102 (1.7)	3,300	120 (2.0)
≥ 100	3,000	108 (1.8)	3,600	132 (2.2)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament

^b Għal indikazzjonijiet b'PNH u aHUS biss.

Tabella 9: Rata ta' ghoti tad-doża għal doži supplimentari ta' Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda tal-piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża supplimentari ^b (mg)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 40 sa < 60	600	30 (0.5)
	1,200	60 (1.0)
	1,500	72 (1.2)
≥ 60 sa < 100	600	23 (0.4)
	1,500	60 (1.0)
	1,800	65 (1.1)
≥ 100	600	22 (0.4)
	1,500	60 (1.0)
	1,800	65 (1.1)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament.

^b Irreferi għal Tabella 4 għall-għażla tad-doża supplimentari ta' ravulizumab

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti b'infezzjoni mhux imfejqja ta' *Neisseria meningitidis* fil-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti li bħalissa ma jkunux imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* ħlief jekk ma jirċevux trattament profilattiku b'antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima (ara sezzjoni 4.4).

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.

Infezzjoni meningokokkali serja

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, l-użu ta' ravulizumab iżid is-suxxettibilità tal-pazjent għall-infezzjoni meningokokkali/sepsi (*Neisseria meningitidis*). Tista' ssejtn marda meningokokkali minhabba kwalunkwe serogrupp (ara sezzjoni 4.8). Biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni, il-pazjenti kollha jridu jitlaqqmu għal kontra infezzjonijiet meningokokkali mill-inqas ġimagħtejn qabel ma jinbeda ravulizumab sakemm ir-riskju li tkun imdewma t-terapija b'ravulizumab ma jiżboqx ir-riskju li wieħed jiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdew it-trattament b'ravulizumab inqas minn ġimagħtejn wara li jirċievu tilqima meningokokkali, iridu jirċievu trattament b'antibijotiċi profilattiki xierqa sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Il-vaċċini kontra s-serogruppi A, C, Y, W135 u B, fejn disponibbli, huma rakkomandati għall-prevenzjoni ta' serogruppi meningokokkali patoġeniċi b'mod komuni. Il-pazjenti jridu jitlaqqmu jew jitlaqqmu mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali għall-użu tat-tilqim. Jekk il-pazjent ikun qed jiġi maqlub minn trattament b'eculizumab, it-tobba għandhom jivverifikaw li t-tilqima meningokokkali hija attwali skont il-linji gwida nazzjonali għall-użu tat-tilqim.

It-tilqima tista' ma tkunx suffiċjenti biex tipprevjeni infezzjoni meningokokkali. Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil gwida uffiċjali dwar l-użu kif suppost ta' mediċini antibatterjali. Każijiet ta' infezzjonijiet meningokokkali/sepsi serji jew fatali kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'ravulizumab u f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-komplement terminali. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali bikrija ta' infezzjoni meningokokkali u sepsi, evalwati immedjatament jekk tkun issuspettata l-infezzjoni, u ttrattati b'antibijotiċi adattati. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati

dwar dawn is-sinjali u s-sintomi, u għandhom jittiehdu l-passi biex ifittxu kura medika immedjatement. It-tobba għandhom jipprovdu lill-pazjenti fuljett ta' tagħrif għall-pazjenti u Kard tal-pazjent.

Immunizzazzjoni

Qabel ma tinbeda t-terapija b'ravulizumab, huwa rakkomandat li l-pazjenti jibdedw it-tilqim skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim.

It-tilqima tista' tattiva b'mod ulterjuri l-komplement. Bħala riżultat, pazjenti b'mard medjat mill-komplement jista' jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

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

Infezzjonijiet sistemici oħra

Terapija b'ravulizumab għandha tingħata b'attenzjoni lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi. Ravulizumab jimblokka l-attivazzjoni tal-komplement terminali; għalhekk, il-pazjenti jista' jkollhom aktar suxxettibbiltà għal infezzjonijiet ikkawżati minn speċi ta' *Neisseria* u batterji inkapsulati. Infezzjonijiet serji bi speċi ta' *Neisseria* (minbarra *Neisseria meningitidis*), inkluż infezzjonijiet gonokokkali mxerrda, kienu rrappurtati.

Il-pazjenti għandhom jiġu pprovduti informazzjoni permezz tal-Fuljett ta' Tagħrif sabiex ikollhom aktar għarfien tal-infezzjonijiet serji potenzjali u s-sinjali u s-sintomi tagħhom. It-tobba għandhom jagħtu pariri lill-pazjenti dwar kif jevitaw il-gonorrea.

Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni

L-għoti ta' ravulizumab jista' jirriżulta f'reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni u reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluża anafilassi (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' reazzjoni sistemika marbuta mal-infuzjoni, jekk ikun hemm sinjali ta' nuqqas ta' stabbiltà kardjovaskolari jew kompromissjoni respiratorja, l-amministrazzjoni ta' ravulizumab għandha tiġi interrotta u għandhom jiġu mibdija l-mizuri ta' appoġġ ix-xierqa.

Twaqqif tat-trattament għal PNH

Jekk pazjenti b'PNH iwaqqfu t-trattament b'ravulizumab, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari serja, li tkun identifikata minn żieda fil-livelli ta' LDH (lactate dehydrogenase) flimkien ma' tnaqqis f'daqqa fid-daqs tal-klonu ta' PNH jew fl-emoglobina, jew jekk jitfaċċaw mill-gdid sintomi bħal gheja kbira, emoglobinurija, uġiġh addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), avveniment vaskulari avvers maġġuri (inkluż trombozi), bliġh anormali, jew disfunzjoni erettili. Kull pazjent li jwaqqaf ravulizumab għandu jiġi mmonitorjat għal mill-inqas 16-il ġimgha biex jiġu identifikati l-emolisi u reazzjonijiet oħra. Jekk isehħu sinjali u sintomi ta' emolisi wara t-twaqqif, inkluż żieda fl-LDH, wiehed għandu jikkunsidra li jerga' jibda t-trattament b'ravulizumab.

Twaqqif tat-trattament għal aHUS

M'hemm l-ebda *data* speċifika dwar it-twaqqif ta' ravulizumab. Fi studju prospettiv ta' osservazzjoni li dam sejjer fit-tul, it-twaqqif tat-trattament bl-inibitur C5 tal-komplement (eculizumab) wassal għal rata ta' 13.5 darbiet oghla ta' rikorrenza ta' TMA u wera tendenza ta' funzjoni renali mnaqqsa meta mqabbel ma' pazjenti li komplew it-trattament.

Jekk hu meħtieġ li l-pazjenti jieqfu mit-trattament b'ravulizumab, huma għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' TMA fuq bażi kontinwa. Madankollu, il-monitoraġġ jista' ma jkunx biżżejjed biex ibassar jew jipprevjeni komplikazzjoniet severi ta' TMA.

Il-komplikazzjonijiet ta' TMA wara t-twaqqif tat-trattament jistgħu jiġu identifikati jekk tiġi osservata xi waħda minn dawn li ġejjin:

- Mill-inqas tnejn mir-rizultati tal-laboratorju osservati simultanjament li ġejjin: tnaqqis ta' 25% jew iktar fl-għadd tal-plejtlits meta mqabbel jew mal-linja bażi jew mal-għadd massimu tal-plejtlits matul it-trattament b'ravulizumab; zieda ta' 25% jew iktar fil-krejinina fis-serum meta mqabbla mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b'ravulizumab; jew, zieda ta' 25% jew iktar f'LDH fis-serum meta mqabbel mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b'ravulizumab (ir-rizultati għandhom jiġu kkonfermati b'kejl sekondarju)
- xi wieħed mis-sintomi ta' TMA li ġejjin: bidla fl-istatus mentali jew aċċessjonijiet jew manifestazzjonijiet ta' TMA oħrajn li seħħew barra l-kliwi inkluż anormalitajiet kardjovaskulari, perikardite, sintomi gastrointestinali/dijarea; jew trombozi.

Jekk iseħħu komplikazzjonijiet ta' TMA wara li jitwaqqaf it-trattament b'ravulizumab, wieħed għandu jikkunsidra li jerga' jibda t-trattament b'ravulizumab u jibda bid-doża qawwija tal-bidu u d-doża ta' manteniment (ara sezzjoni 4.2).

Twaqqif tat-trattament għal gMG

Peress li gMG hija marda kronika, il-pazjenti li jibbenefikaw minn trattament b'ravulizumab li jwaqqfu t-trattament għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi tal-marda sottostanti. Jekk iseħħu sintomi ta' gMG wara t-twaqqif, wieħed għandu jikkunsidra li jerga' jibda t-trattament b'ravulizumab.

Twaqqif tat-trattament għal NMOSD

Peress li NMOSD hija marda kronika, il-pazjenti li jibbenefikaw minn trattament b'ravulizumab li jwaqqfu t-trattament għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' rikaduta tal-marda. Jekk iseħħu sintomi ta' rikaduta ta' NMOSD wara t-twaqqif, wieħed għandu jikkunsidra li jerga' jibda t-trattament b'ravulizumab.

Bidla minn eculizumab għal ravulizumab

F'pazjenti b'gMG li ma jkollhomx rispons għall-kors ta' dożaġġ approvat ta' eculizumab, it-trattament b'ravulizumab mhuwiex irrakkomandat.

Kontenut tas-sodium

Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL konċentrati għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ladarba jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, dan il-prodott mediċinali fih 0.18 g sodium f'kull 72 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 9.1% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ladarba jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, dan il-prodott mediċinali fih 2.65 g sodium f'kull 720 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 133% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Abbażi ta' effett inibitorju potenzjali ta' ravulizumab fuq iċ-ċitotossicità dipendenti mill-komplement ta' rituximab, ravulizumab jista' jnaqqas l-effetti farmakodinamiċi mistennija ta' rituximab.

Ara sezzjoni 4.2 għal gwida f'każ ta' trattament b'PE, PP, jew IVIg fl-istess hin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi waqt it-ttrattament u sa 8 xhur wara t-ttrattament.

Tqala

M'hemmx *data* klinika dwar l-użu ta' ravulizumab f'nisa tqal.

Ma ġewx imwettqa studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva b'ravulizumab, ara sezzjoni 5.3. Twettqu studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva fil-ġrieden bl-użu tal-molekula murine surrogate BB5.1, li evalwaw l-effett ta' imblokk ta' C5 fuq is-sistema riproduttiva. Ma ġew identifikati l-ebda tossicitajiet riproduttivi relatati mat-test-article f'dawn l-istudji. IgG umani huma magħrufa li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta umana, u għalhekk ravulizumab jista' potenzjalment jikkawża inibizzjoni tal-komplement terminali fiċ-ċirkolazzjoni tal-fetu.

Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

F'nisa tqal, l-użu ta' ravulizumab jista' jiġi kkunsidrat wara l-evalwazzjoni tar-riskji u l-benefiċċji.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ravulizumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva mhux kliniċi li twettqu fil-ġrieden bil-molekula murine surrogate BB5.1 ma identifikaw l-ebda effetti avversi lill-frieh li rriżultaw mill-konsum ta' ħalib minn ommijiet (firien nisa) ittrattati.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Peress li ħafna prodotti mediċinali u immunoglobulini jnixxu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, u minhabba li l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi tat-twelid li qed iredgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-ttrattament b'ravulizumab u sa 8 xhur wara t-ttrattament.

Fertilità

Ma sar l-ebda studju mhux kliniku speċifiku dwar il-fertilità b'ravulizumab.

Studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva mhux kliniċi li twettqu fil-ġrieden bil-molekula murine surrogate (BB5.1) ma identifikaw l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità tan-nisa jew irġiel ġrieden ittrattati.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ultomiris m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' ravulizumab (formulazzjoni għal ġol-vina) huma wġiġh ta' ras (26.6%), nażofaringite (17.5%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (16.8%), dijarea (14.2%), deni (12.2%), nawsja (12.2%), artralġja (11.3%), għeja (11.2%), uġiġh tad-dahar (10.4%), u uġiġh addominali (10.1%). L-aktar reazzjonijiet avversi serji huma l-infezzjoni meningokokkali (0.6%) inkluz is-sepsi meningokokkali u enċefalite meningokokkali (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 10 turi r-reazzjonijiet avversi osservati mill-provi kliniċi u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq (formulazzjonijiet għal ġol-vina).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA (SOC, System Organ Class) u l-frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($> 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 10: Reazzjonijiet avversi mill-provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, Nażofaringite	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina	Infezzjoni meningokokkali ^a , Infezzjoni gonokokkali ^b
Disturbi fis-sistema immunitarja		Sensittività eċċessiva ^d	Reazzjoni anafilattika ^c
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Nawsja, Uġiġħ addominali	Rimettar, Dispepsija	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Urtikarja, Raxx, Ħakk	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja, Uġiġħ tad-dahar	Mijaġġja, Spażmi tal-muskoli	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni, Għeja	Marda bħal influwenza, Tertir ta' bard, Astenija	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	

^a Infezzjoni meningokokkali tinkludi t-termini preferuti ta' infezzjoni meningokokkali, sepsi meningokokkali u enċefalite meningokokkali

^b Infezzjoni gonokokkali tinkludi infezzjoni gonokokkali disseminata

^c Smata mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

^d Is-sensittività eċċessiva hija terminu ta' grupp għat-Terminu Preferut ta' sensittività eċċessiva għall-medicina b'kawżalità relatata u għat-Terminu Preferut ta' sensittività eċċessiva.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjoni/sepsi/enċefalite meningokokkali

It-tilqim inaqas, iżda ma jeliminax, ir-riskju ta' infezzjonijiet meningokokkali. Fil-provi kliniċi, < 1 % tal-pazjenti żviluppaw infezzjoni meningokokkali serja waqt li kienu qed jirċievu t-ttrattament b'ravulizumab; kollha kienu pazjenti adulti b'PNH jew NMOSD li kienu rċievew it-tilqima. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għal informazzjoni dwar il-prevenzjoni u t-ttrattament ta' infezzjoni meningokokkali suspettata. F'pazjenti ttrattati b'ravulizumab, l-infezzjonijiet meningokokkali pprezentaw bħala sepsi meningokokkali u enċefalite meningokokkali. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni meningokokkali u għandhom jingħataw parir biex ifittxu kura medika immedjament.

Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni

Fil-provi kliniċi, ir-reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni kienu komuni ($\geq 1\%$). Dawn l-eventi, li kienu ħfief għal moderati fis-severità u temporanji, inkludew uġiġħ fid-dahar, uġiġħ addominali, spażmi tal-

muskoli, waqgħa fil-pressure tad-demm, elevazzjoni fil-pressure tad-demm, tertir bid-deni, skumdità fid-driegħ, sensittività eċċessiva għall-medicina (reazzjoni allergika), dysgeusia (togħma hażina), u sturdament. Dawn ir-reazzjonijiet ma kellhomx bżonn il-waqfien ta' ravulizumab.

Immunogenicità

Fi studji dwar pazjenti adulti b'PNH (N = 475), studju dwar pazjenti pedjatriċi b'PNH (N = 13), studji dwar aHUS (N=89), studju dwar gMG (N = 86), u studju dwar NMOSD (N = 58), ġew irrappurtati 2 każijiet (0.3%) bi żvilupp ta' antikorp kontra l-medicina li seħħ minhabba t-trattament b'ravulizumab (pazjent adult wiehed b'PNH u pazjent adult wiehed b'aHUS). Dawn l-antikorpi kontra l-medicina kienu temporanji b'titre baxx u ma kellhomx korrelazzjoni ma' rispons kliniku jew avvenimenti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Emoglobinurija notturna parossimali (PNH)

F'pazjenti pedjatriċi b'PNH (b'età ta' 9 sa 17-il sena) irregjistrati fl-Istudju dwar pazjenti pedjatriċi b'PNH (ALXN1210-PNH-304), il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'PNH. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati b'mod komuni f'pazjenti pedjatriċi b'PNH kienu wġiġħ addominali u nażofaringite, li seħħew f'2 pazjenti (15.4%).

Sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS)

F'pazjenti pedjatriċi b'evidenza ta' aHUS (età ta' 10 xhur sa inqas minn 18-il sena) u li kienu inklużi fl-istudju ALXN1210-aHUS-312, il-profil tas-sigurtà ta' ravulizumab deher li kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'evidenza ta' aHUS. Il-profil tas-sigurtà fis-subsettijiet pedjatriċi ta' etajiet differenti jidher li huma simili. Id-data dwar is-sigurtà għal pazjenti taht l-età ta' sentejn hi limitata għal erba' pazjenti. L-iktar reazzjoni avversa rrappurtata b'mod komuni fil-pazjenti pedjatriċi kienet deni (32.3%).

Myasthenia Gravis Ġeneralizzata (gMG, Generalized Myasthenia Gravis)

Ravulizumab ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi b'gMG.

Disturb tal-Ispettru tan-Newromijelite Ottika (NMOSD)

Ravulizumab ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi b'NMOSD.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Il-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandhom minnufih jinterrompu l-infuzjoni tagħhom u jiġu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u li jiġu introdotti t-trattamenti sintomatiċi x-xierqa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA43

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ravulizumab huwa antikorp monoklonali IgG_{2/4K} li speċifikament jehel mal-proteina C5 tal-komplement, u b'hekk jinibixxi d-dekompożizzjoni tagħha għal C5a (l-anafilatossin pro-infjammatorju) u C5b (is-sottounità li tagħti bidu tal-kumpless tal-attakk tal-membrana [MAC (*membrane attack complex*) jew C5b-9]) u jipprevjeni l-ġenerazzjoni tas-C5b-9. Ravulizumab jippreserva l-komponenti tal-bidu tal-attivazzjoni tal-komplement li huma essenzjali għall-opsonisazzjoni tal-mikroorganizmi u t-tneħħija tal-kumplessi immuni.

Effetti farmakodinamiċi

Wara t-trattament b'ravulizumab kemm fil-pazjenti adulti u pedjatriċi li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement u kif ukoll fil-pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab b'PNH fl-istudji ta' Fażi 3, kienet osservata inibizzjoni immedjata, kompleta u sostnuta ta' C5 ħielsa mis-serum (konċentrazzjoni ta' < 0.5 µg/mL) fit-tmiem tal-ewwel infużjoni u ġiet sostnuta fil-perjodu kollu ta' 26 ġimgħa ta' trattament fil-pazjenti kollha. Kienet ukoll osservata inibizzjoni immedjata u kompleta tas-C5 ħielsa fis-serum f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'aHUS, f'pazjenti adulti b'gMG, u f'pazjenti adulti b'NMOSD sat-tmiem tal-ewwel infużjoni u matul il-perjodu kollu ta' 26 ġimgħa ta' trattament primarju.

Il-grad u t-tul ta' żmien tar-rispons farmakodinamiku f'pazjenti b'PNH, aHUS, gMG jew NMOSD kienu jiddependu fuq l-esponiment għal ravulizumab. Livelli ta' C5 ħielsa ta' inqas minn 0.5 µg/mL kellhom korrelazzjoni mal-kontroll ta' emolisi intravaskulari massimali u inibizzjoni tal-komplement terminali shiħa. F'gMG, l-attivazzjoni tal-komplement terminali twassal għal depożitu ta' MAC fil-ġunzjoni newromuskolari u l-indeboliment tat-trażmissjoni newromuskolari. Fin-NMOSD, l-attivazzjoni tal-komplement terminali twassal għall-formazzjoni ta' MAC u infjammazzjoni dipendenti fuq C5a, nekrozi tal-astroċiti, u ħsara liċ-ċelluli glijali u n-newroni tal-madwar.

Effikaċja klinika u sigurtà

Emoglobinurija notturna parossimali (PNH)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ravulizumab f'pazjenti adulti b'PNH ġew evalwati f'żewġ provi ta' Fażi 3 open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u kkontrollati b'mod attiv:

- studju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement f'pazjenti adulti b'PNH li qatt ma rċiewu trattament b'inibitur tal-komplement,
- studju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab f'pazjenti adulti b'PNH li kienu klinikament stabbli wara li ġew ittrattati b'eculizumab għal mill-inqas is-6 xhur preċedenti.

Ravulizumab inġhata f'dozi skont id-dożaġġ rakkomandat deskritt fis-sezzjoni 4.2 (4 infużjonijiet ta' ravulizumab fuq 26 ġimgħa) waqt li eculizumab inġhata skont il-kors ta' dożaġġ approvat ta' eculizumab ta' 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat u 900 mg kull ġimgħa (15-il infużjoni fuq 26 ġimgħa).

Il-pazjenti rċiewu tilqima kontra l-infezzjoni meningokokkali qabel ma bdew it-trattament jew fiż-żmien li bdew it-trattament b'ravulizumab jew eculizumab jew irċiewu trattament profilattiku b'antibijotiċi adattati sa ġimgħa wara t-tilqima.

Ma kienx hemm bidliet sinifikanti fil-karatteristiċi demografiċi jew fil-linja bażi bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab u eculizumab fl-ebda mill-istudji ta' Fażi 3. L-istorja medika ta' trasfużjoni ta' 12-il xahar kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab u eculizumab fl-istudji kollha ta' Fażi 3.

Studju dwar pazjenti adulti b'PNH li qatt ma jkunu ħadu trattament b'inibitur tal-komplement qabel (ALXN1210-PNH-301)

L-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement kien studju ta' Fażi 3 li dam 26 ġimgħa, multiċentriku, open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv f'246 pazjent li qatt ma rċievew trattament b'inibitur tal-komplement qabel ma dahlu fl-istudju. Pazjenti li kienu eliġibbli biex jidhlu f'dan l-istudju kellhom juru attività għolja ta' mard, definita bħala livell ta' LDH $\geq 1.5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) waqt l-iscreening flimkien mal-preżenza ta' wieħed jew aktar mis-sinjali jew sintomi marbuta ma' PNH li ġejjin fi żmien 3 xhur mill-iscreening: għeja kbira, emoglobinurija, uġiġh addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), anemija (emoglobina < 10 g/dL), storja medika ta' avveniment vaskulari avvers (inkluż trombożi), bliġh anormali, jew disfunzjoni erettili, jew storja medika ta' trasfużjoni ta' ċelluli tad-demh ħomor ippakkjati (pRBC, packed red blood cell) minħabba PNH.

Aktar minn 80% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom storja medika ta' trasfużjoni fi żmien 12-il xahar minn meta dahlu fl-istudju. Il-maġġoranza tal-popolazzjoni tal-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement kienet emolitika ħafna fil-linja bażi; 86.2% tal-pazjenti rreġistrati ppreżentaw LDH elevata ta' $\geq 3 \times$ ULN, li hija kejl dirett ta' emolisi intravaskulari, fil-kuntest ta' PNH.

Tabella 11 turi l-karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti b'PNH irreġistrati fl-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement, mingħajr ebda differenzi klinikament sinifikanti apparenti osservati bejn il-gruppi tat-trattament.

Tabella 11: Karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement

Parametru	Statistika	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Età (snin) waqt id-dijanżosi ta' PNH	Medja (SD)	37.9 (14.90)	39.6 (16.65)
	Medjan	34.0	36.5
	Min, mass	15, 81	13, 82
Età (snin) waqt l-ewwel infużjoni fl-istudju	Medja (SD)	44.8 (15.16)	46.2 (16.24)
	Medjan	43.0	45.0
	Min, mass	18, 83	18, 86
Sess tal-persuna (n, %)	Raġel	65 (52.0)	69 (57.0)
	Mara	60 (48.0)	52 (43.0)
Il-livelli ta' LDH qabel it-trattament	Medja (SD)	1633.5 (778.75)	1578.3 (727.06)
	Medjan	1513.5	1445.0
Numru ta' pazjenti bi trasfużjonijiet b'ċelluli tad-demh ħomor ippakkjati (pRBC) fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	n (%)	103 (82.4)	100 (82.6)
Unitajiet ta' pRBC trasfużi fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	Total	925	861
	Medja (SD)	9.0 (7.74)	8.6 (7.90)
	Medjan	6.0	6.0
Daqs tal-klonu ta' PNH RBC totali	Medjan	33.6	34.2
Daqs tal-klonu ta' PNH granuloċita totali	Medjan	93.8	92.4
Pazjenti bi kwalunkwe kundizzjoni ta' PNH ^a qabel il-kunsens infurmat	n (%)	121 (96.8)	120 (99.2)
	Anemija	103 (82.4)	105 (86.8)
	Ematurija jew emoglobinurija	81 (64.8)	75 (62.0)
	Anemija aplastika	41 (32.8)	38 (31.4)
	Insuffiċjenza tal-kliwi	19 (15.2)	11 (9.1)
	Sindrome majelodisplastiku	7 (5.6)	6 (5.0)
	Kumplikazzjonijiet tat-tqala	3 (2.4)	4 (3.3)
	Oħrajn ^b	27 (21.6)	13 (10.7)

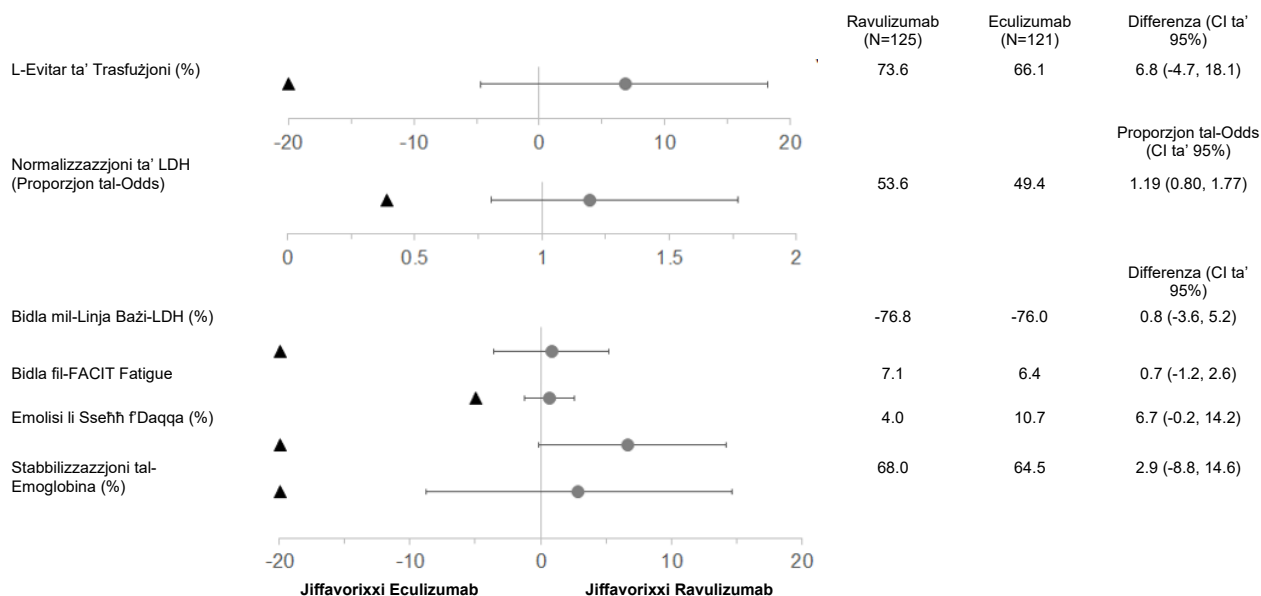
^a Ibbażati fuq l-istorja medika.

^b "Oħrajn" kif speċifikati fil-formola dwar ir-rapport tal-każ kienu jinkludu tromboċitopenija, marda tal-kliwi kronika, u panċitopenija, kif ukoll numru ta' kundizzjonijiet oħra.

Il-punti tat-tmiem koprimarji kienu li tiġi evitata t-trasfużjoni, u l-emolisi kif imkejla direttament permezz tan-normalizzazzjoni tal-livelli ta' LDH (livelli ta' LDH $\leq 1 \times$ ULN; l-ULN għal LDH hu 246 U/L). Punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-bidla perċentwali mil-linja bażi fil-livelli ta' LDH, bidla fil-kwalità tal-hajja (FACIT-Fatigue), il-proporzjon ta' pazjenti b'emolisi li ssehh f'daqqa u proporzjon ta' pazjenti b'emoglobina stabilizzata.

Ravulizumab ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' eculizumab għaż-żewġ punti tat-tmiem koprimarji, li tiġi evitata t-trasfużjoni pRBC skont il-linji gwida speċifikati fil-protokoll u n-normalizzazzjoni ta' LDH minn jum 29 sa jum 183, u għall-4 punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kollha (Figura 1).

Figura 1: Analizi ta' punti tat-tmiem koprimarji u sekondarji – Sett shih ta' analizi (studju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement)



Nota: It-triangolu iswed jindika l-marġini ta' noninferjorità, u l-punti griżi jindikaw l-istimi tal-punti.

Nota: LDH = lactate dehydrogenase; CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); FACIT = Evalwazzjoni Funzjonali tat-Terapija għal Mard Kroniku (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

Studju fuq pazjenti adulti b'PNH li qabel kienu ttrattati b'eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

L-istudju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab kien studju ta' Fazi 3 li dam 26 ġimgħa, multiċentriku, open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv li twettaq fuq 195 pazjent b'PNH li kienu klinikament stabbli (LDH $\leq 1.5 \times$ ULN) wara li kienu ttrattati b'eculizumab għal mill-inqas l-aħħar 6 xhur.

L-istorja medika ta' PNH kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab u eculizumab.

L-istorja medika ta' trasfużjoni ta' 12-il xahar kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab u eculizumab u aktar minn 87% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma kinux irċivew trasfużjoni fi żmien 12-il xahar li daħlu fl-istudju. Id-daqs tal-klonu PNH RBC medju totali kien 60.05%, id-daqs tal-klonu ta' PNH granulocita medju totali kien 83.30%, u id-daqs tal-klonu PNH monocita medju totali kien 85.86%.

Tabella 12 turi l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti b'PNH irregistrati fl-istudju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab, mingħajr ebda differenzi klinikament sinifikanti apparenti osservati bejn il-gruppi tat-trattament.

Tabella 12: Karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab

Parametru	Statistika	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Età (snin) waqt id-dijanżosi ta' PNH	Medja (SD)	34.1 (14.41)	36.8 (14.14)
	Medjan	32.0	35.0
	Min, mass	6, 73	11, 74
Età (snin) waqt l-ewwel infużjoni fl-istudju	Medja (SD)	46.6 (14.41)	48.8 (13.97)
	Medjan	45.0	49.0
	Min, mass	18, 79	23, 77
Sess tal-persuna (n, %)	Raġel	50 (51.5)	48 (49.0)
	Mara	47 (48.5)	50 (51.0)
Il-livelli ta' LDH qabel it-trattament	Medja (SD)	228.0 (48.71)	235.2 (49.71)
	Medjan	224.0	234.0
Numru ta' pazjenti bi trasfużjonijiet b'ċelluli tad-demem homor ippakkjati (pRBC)/bid-demem sħiħ fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	n (%)	13 (13.4)	12 (12.2)
Unitajiet ta' pRBC/demm sħiħ trasfużi fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	Total	103	50
	Medja (SD)	7.9 (8.78)	4.2 (3.83)
	Medjan	4.0	2.5
Pazjenti bi kwalunkwe kundizzjoni ta' PNH ^a qabel il-kunsens infurmat	Anemija	90 (92.8)	96 (98.0)
	Ematurija jew emoglobinurija	64 (66.0)	67 (68.4)
	Anemija aplastika	47 (48.5)	48 (49.0)
	Insuffiċjenza tal-kliwi	34 (35.1)	39 (39.8)
	Sindrome majelodisplastiku	11 (11.3)	7 (7.1)
	Kumplikazzjonijiet tat-tqala	3 (3.1)	6 (6.1)
	Ohrajn ^b	4 (4.1)	9 (9.2)
		14 (14.4)	14 (14.3)

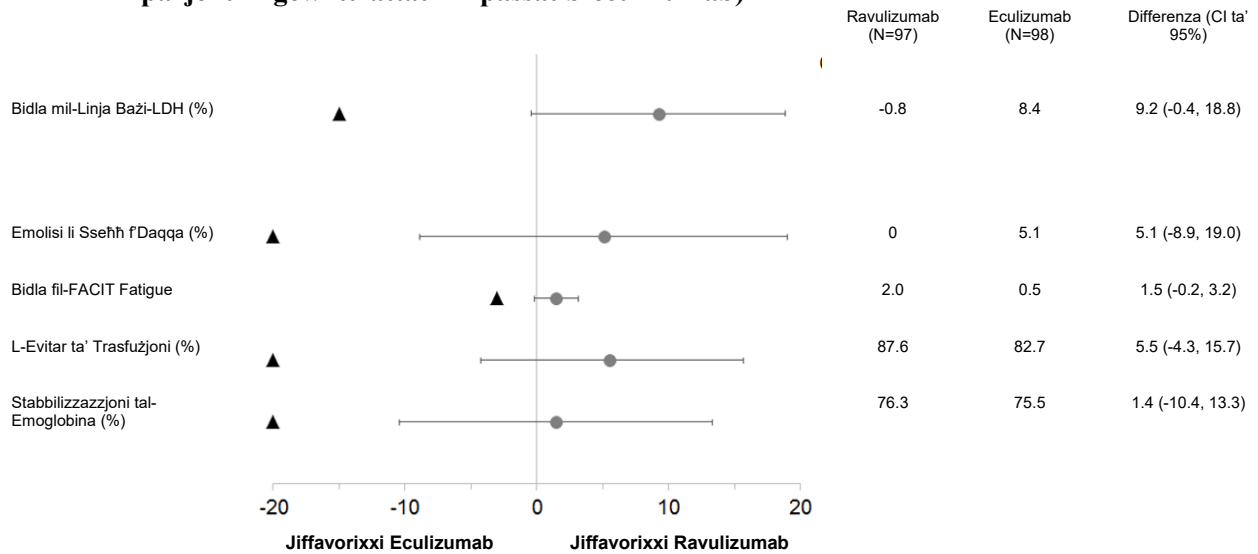
^a Ibbażati fuq l-istorja medika.

^b Il-kategorija "ohrajn" tinkludi newtopenija, disfunzjoni tal-kliwi, u trombopenija, kif ukoll numru ta' kundizzjonijiet oħra

Il-punt tat-tmiem primarju kien emolisi kif imkejla skont il-bidla perċentwali ta' LDH mil-linja bażi. Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti b'emolisi li sseħħ f'daqqa, il-kwalità tal-ħajja (FACIT-Fatigue), l-evitar ta' trasfużjoni (TA, *transfusion avoidance*), u l-proporzjon ta' pazjenti b'emoglobina stabbilizzata.

Ravulizumab ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' eculizumab għall-punt tat-tmiem primarju, il-bidla perċentwali fl-LDH mil-linja bażi sa jum 183, u għall-4 punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kollha (Figura 2).

Figura 2: Analizi ta' punti tat-tmiem primarji u sekondarji – sett shih ta' analizi (studju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab)



Nota: It-triangolu iswed jindika l-marġini ta' noninferjorità, u l-punt griz jindika l-istimi tal-punti.

Nota: LDH = lactate dehydrogenase; CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*).

L-analizi tal-effikaċja finali għall-istudju inkludiet il-pazjenti kollha li qatt ġew ittrattati b'ravulizumab (n=192) u kellha tul medjan tat-trattament ta' 968 ijiem. L-analizi finali kkonfermat li r-risponsi għat-trattament b'ravulizumab osservati matul il-Perjodu tal-Evalwazzjoni Primarju nżammu għat-tul kollu tal-istudju.

Sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS)

Studju f'pazjenti adulti b'aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

L-istudju tal-adulti kien studju ta' Fażi 3, multiċentriku, ta' fergħa waħda li sar f'pazjenti b'aHUS iddokumentata li qatt ma kienu rċiew trattament b'inibitur tal-komplement qabel ma ġew irreġistrati fl-istudju u kellhom evidenza ta' mikroangjopatija trombotika (TMA). L-istudju kien jikkonsisti minn perjodu ta' evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgħa u l-pazjenti thallew jidhlu f'perjodu ta' estensjoni li jidur sa 4.5 snin.

Ġew irreġistrati total ta' 58 pazjent b'aHUS iddokumentata. Il-kriterji tad-dhul kienu jeskludu pazjenti li kellhom TMA minhabba purpura tromboċitopenika trombotika (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) jew sindrome uremiku emolitiku relatat ma' *Escherichia coli* tat-tossina Shiga (STEC HUS, *Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome*). Żewġ pazjenti kienu esklużi mis-sett shih ta' analizi minhabba dijanjosi kkonfermata ta' STEC HUS. Tlieta u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom sinjali li mmanifestaw ruħhom f'partijiet oħra li mhux il-kliewi (kardjovaskulari, pulmonari, sistema nervuża ċentrali, gastrointestinali, ġilda, muskolu skeletriku) jew sintomi ta' aHUS fil-linja baži.

Tabella 13 tippreżenta d-demografika u l-karatteristiċi fil-linja baži ta' 56 pazjent adult irreġistrati fl-Istudju ALXN1210-aHUS-311 li kkostitwixxew is-sett shih ta' analizi.

Tabella 13: Karatteristiċi fil-linja baži fl-istudju dwar l-adulti

Parametru	Statistika	Ravulizumab (N = 56)
Età fiż-żmien meta ngħatat l-ewwel infużjoni (snin)	Medja (SD) Min, mass	42.2 (14.98) 19.5, 76.6
Sess tal-persuna Raġel	n (%)	19 (33.9)

Razza	n (%)	
Asjatiċi		15 (26.8)
Bojod		29 (51.8)
Oħrajn		12 (21.4)
Storja medika ta' trapjant	n (%)	8 (14.3)
Plejlits ($10^9/L$) demm	n	56
	Medjan (min, mass)	95.25 (18, 473)
Emoglobina (g/L) demm	n	56
	Medjan (min, mass)	85.00 (60.5, 140)
LDH (U/L) fis-serum	n	56
	Medjan (min, mass)	508.00 (229.5, 3249)
eGFR ($mL/min/1.73 m^2$)	n (%)	55
	Medjan (min, mass)	10.00 (4, 80)
Pazjenti fuq id-dijaliżi	N (%)	29 (51.8)
Pazjenti wara t-twelid	N (%)	8 (14.3)

Nota: Il-persentaġġi huma bbażati fuq in-numru ta' pazjenti totali.

Taqsiriet: eGFR = rata stmata tal-filtrazzjoni glomerulari (*estimated glomerular filtration rate*); LDH = lactate dehydrogenase; mass = massimu (*maximum*); min = minimu (*minimum*).

Il-punt ta' tmiem primarju kien Rispons ta' TMA Komplet matul il-Perjodu ta' Evalwazzjoni Inizjali ta' 26 ġimgħa, kif tixhed in-normalizzazzjoni tal-parametri ematoloġiċi (għadd tal-plejlits $\geq 150 \times 10^9/L$ u LDH ≤ 246 U/L) u titjib ta' $\geq 25\%$ fil-krejinina fis-serum mil-linja bażi. Il-pazjenti kellhom jissodisfaw kull kriterju tar-Rispons ta' TMA Komplet f'2 evalwazzjonijiet separati mill-inqas 4 ġimgħat (28 jum) 'il bogħod minn xulxin, u kull kejl li jsir fl-intervall ta' bejniethom.

Ir-Rispons ta' TMA Komplet kien osservat fi 30 mis-56 pazjent (53.6%) matul il-perjodu ta' evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgħa kif muri f'Tabella 14.

Tabella 14: Rispons ta' TMA Komplet u Analizi tal-Komponenti tar-Rispons ta' TMA Komplet Matul il-Perjodu ta' Evalwazzjoni Inizjali ta' 26 Ġimgħa (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Individwu li Wera Rispons	
		n	Proporzjon (CI ta' 95%) ^a
Rispons ta' TMA Komplet	56	30	0.536 (0.396, 0.675)
Komponenti ta' Rispons ta' TMA Komplet			
Normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejlits	56	47	0.839 (0.734, 0.944)
Normalizzazzjoni ta' LDH	56	43	0.768 (0.648, 0.887)
Titjib ta' $\geq 25\%$ fil-krejinina fis-serum mil-linja bażi	56	33	0.589 (0.452, 0.727)
Normalizzazzjoni ematoloġika	56	41	0.732 (0.607, 0.857)

^a CIs ta' 95% għall-proporzjon kienu bbażati fuq il-metodu ta' approssimazzjoni Gaussian asintomatiku bil-korrezzjoni għall-kontinwità.

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); LDH = lactate dehydrogenase;

TMA = mikroangjopatija trombotika (*thrombotic microangiopathy*).

Erba' pazjenti addizzjonali kellhom Rispons ta' TMA Komplet li kien ikkonfermat wara l-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgħa (b'Rispons ta' TMA Komplet isehħ f'Jiem 169, 302, 401 u 407), li rriżulta f'Rispons ta' TMA Komplet globali f'34 minn 56 pazjent (60.7%; CI ta' 95%: 47.0%, 74.4%). Ir-rispons tal-komponent individwali żdied għal 48 (85.7%; CI ta' 95%: 75.7%, 95.8%) pazjent għan-normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejlits, 47 (83.9%; CI ta' 95%: 73.4%, 94.4%) pazjent għan-normalizzazzjoni ta' LDH, u 35 (62.5%; CI ta' 95%: 48.9%, 76.1%) pazjent għat-titjib fil-funzjoni renali.

Ir-Rispons ta' TMA Komplet inkiseb fi żmien medjan ta' 86 jum (7 sa 169 jum). Żieda fl-għadd medju tal-plejlits giet osservata b'mod rapidu wara l-bidu ta' ravulizumab, li żdied minn $118.52 \times 10^9/L$ fil-linja bażi għal $240.34 \times 10^9/L$ f'Jum 8 u baqa' oġhla minn $227 \times 10^9/L$ fil-viżti kollha sussegwenti fil-

perjodu tal-evalwazzjoni inizjali (26 ġimgha). B' mod simili, il-valur medju ta' LDH naqas mil-linja bażi matul l-ewwel xahrejn ta' trattament u nżamm matul il-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali (26 ġimgha).

Mill-pazjenti li kellhom CKD (*Chronic kidney disease*, marda tal-kliewi kronika) ta' Stadju 5, 67.6% (23/34) urew titjib ta' Stadju ta' CKD wiehed jew aktar. L-istadju tal-marda tal-kliewi kronika kompli jittjeb għal bosta pazjenti (19/30) wara li kisbu Rispons ta' TMA Komplet matul il-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgha. 17 mid-29 pazjent li kienu jeħtieġu dijaliżi meta dahlu fl-istudju setgħu jwaqqfu d-dijaliżi sat-tmiem tas-segwitu disponibbli, filwaqt li 6 minn 27 pazjent li ma kinux fuq id-dijaliżi fil-linja bażi kienu fuq id-dijaliżi fl-aħħar segwitu disponibbli. Tabella 15 tiġbor fil-qosor ir-rizultati tal-effikaċja sekondarji għal Studju ALXN1210-aHUS-311.

Tabella 15: Ir-rizultat tal-Effikaċja Sekondarju għal Studju ALXN1210-aHUS-311.

Parametri	Studju ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valur osservat (n=48)	Bidla mil-linja bażi (n=48)
Parametri ta' TMA ematoloġiċi, Jum 183		
Plejtliċi (10 ⁹ /L) fid-demem		
Medja (SD)	237.96 (73.528)	114.79 (105.568)
Medjan	232.00	125.00
LDH (U/L) fis-serum		
Medja (SD)	194.46 (58.099)	-519.83 (572.467)
Medjan	176.50	-310.75
Żieda fl-emoglobina ta' ≥ 20 g/L mil-linja bażi b' rizultat ta' konferma matul il-Perjodu tal-Evalwazzjoni Inizjali		
m/n		40/56
proporzjon (CI ta' 95%)*		0.714 (0.587, 0.842)
Bidla fl-istadju ta' CKD mil-linja bażi, Jum 183		
Marru għall-aħjar ^a		
m/n		32/47
Proporzjon (CI ta' 95%)*		0.681 (0.529, 0.809)
Marru għall-agħar ^b		
m/n		2/13
Proporzjon (CI ta' 95%)*		0.154 (0.019, 0.454)
eGFR (mL/min/1.73 m ²), Jum 183	Valur osservat (n=48)	Bidla mil-linja bażi (n=47)
Medja (SD)	51.83 (39.162)	34.80 (35.454)
Medjan	40.00	29.00

Nota: n: numru ta' pazjenti b' data disponibbli għal evalwazzjoni speċifika fil-viżta ta' Jum 183. m: numru ta' pazjenti li jissodisfaw il-kriterju speċifiku. L-istadju tal-marda tal-kliewi kronika (CKD) huwa kklassifikat abbażi tal-Istadju tal-Marda tal-Kliewi Kronika tal-Fondazzjoni tal-Kliewi Nazzjonali (*National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*). Stadju 5 huwa kkunsidrat bħala l-agħar kategorija, filwaqt li Stadju 1 huwa kkunsidrat bħala l-aħjar kategorija. Il-linja bażi hija dderivata abbażi tal-aħħar eGFR disponibbli qabel inbeda it-trattament. Marru għall-aħjar/Marru għall-agħar: meta mqabbel mal-istadju ta' CKD fil-linja bażi. *L-intervalli ta' kunfidenza ta' 95% (CIs ta' 95%) huma bbażati fuq limiti ta' kunfidenza eżatti bl-użu tal-metodu ta' Clopper-Pearson ^aJeskludi dawk b'CKD ta' Stadju 1 fil-linja bażi peress li ma jistgħux imorru għall-aħjar. ^bJeskludi pazjenti fi Stadju 5 fil-linja bażi peress li ma jistgħux imorru għall-agħar. Taqsiriet: eGFR = rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (*estimated glomerular filtration rate*); LDH = lactate dehydrogenase; TMA = mikroangjopatija trombotika (*thrombotic microangiopathy*).

Myasthenia Gravis Ġeneralizzata (gMG)

Studju f' pazjenti adulti b' gMG

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ravulizumab f' pazjenti adulti b' gMG ġew evalwati fi studju multicentriku ta' Fażi 3 fejn il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo (ALXN1210-MG-306). Il-pazjenti li ħadu sehem f' dan l-istudju wara tħallew jidhlu f' Perjodu ta' Estensjoni Open-Label li matulu l-pazjenti kollha rċievew ravulizumab.

Pazjenti b'gMG (dijanjosikata għal mill-inqas 6 xhur) b'test seroloġiku pożittiv għal antikorpi tar-riċettur kontra acetylcholine (AChR, *anti-acetylcholine receptor*), bi klassifikazzjoni klinika tal-MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) ta' Klassi II sa IV u li jifdallhom sintomatoloġija kif muri minn punteġġi totali ≥ 6 tal-Attivitajiet tal-Ħajja ta' Kuljum b'Myasthenia Gravis (MG-ADL, *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew ravulizumab (N = 86) jew placebo (N = 89). Pazjenti fuq terapiji b'immunosoppressanti (kortikosteroidi, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, mycophenolate mofetil, jew tacrolimus) thallex ikomplu bit-terapija matul l-istudju kollu. Barra minn hekk, kienet permessa terapija ta' salvataġġ (inkluża doża għolja ta' kortikosteroidi, PE/PP, jew IVIg) jekk pazjent esperjenza deterjorament kliniku, kif definit mill-protokoll tal-istudju.

Total ta' 162 (92.6%) pazjent temmew il-Perjodu ta' Studju Kkontrollat bl-Għażla Każwali ta' 26 ġimgħa ta' ALXN1210-MG-306. Il-karatteristiċi fil-linja bażi huma pprezentati f'Tabella 16. Il-maġġoranza (97%) tal-pazjenti inklużi fl-istudju kienu ġew ittrattati b'mill-inqas terapija immunomodulatorja wahda inklużi terapiji b'immunosoppressanti, PE/PP, jew IVIg fl-aħħar sentejn qabel ir-reġistrazzjoni.

Tabella 16: Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi fl-istudju ALXN1210-MG-306

Parametru	Statistika	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Sess tal-persuna	n (%)		
Raġel		44 (49.4)	42 (48.8)
Mara		45 (50.6)	44 (51.2)
Età (snin) waqt l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju	Medja (SD) (min, mass)	53.3 (16.05) (20, 82)	58.0 (13.82) (19, 79)
Anzjani (≥ 65 sena) meta dahlu fl-istudju	n (%)	24 (27.0)	30 (34.9)
Tul ta' MG mid-dijanjosi (snin)	Medja (SD) (min, mass) Medjan	10.0 (8.90) (0.5, 36.1) 7.6	9.8 (9.68) (0.5, 39.5) 5.7
Punteġġ ta' MG-ADL fil-linja bażi	Medja (SD) (min, mass) Medjan	8.9 (2.30) (6.0, 15.0) 9.0	9.1 (2.62) (6.0, 24.0) 9.0
Punteġġ ta' QMG fil-linja bażi	Medja (SD) (min, mass) Medjan	14.5 (5.26) (2.0, 27.0) 14.0	14.8 (5.21) (6.0, 39.0) 15.0
Klassifikazzjoni tal-MGFA fil-linja bażi	n (%)		
Klassi II (dgħufija żgħira)		39 (44)	39 (45)
Klassi III (dgħufija moderata)		45 (51)	41 (48)
Klassi IV (dgħufija severa)		5 (6)	6 (7)
Kwalunkwe intubazzjoni minn qabel mid-dijanjosi (Klassi V tal-MGFA)	n (%)	9 (10.1)	8 (9.3)
Numru ta' pazjenti bi kriżi ta' MG preċedenti mid-dijanjosi^a	n (%)	17 (19.1)	21 (24.4)
Numru ta' terapiji b'immunosoppressanti stabbli^b mad-dhul fl-istudju	n (%)		
0		8 (9.0)	10 (11.6)
1		34 (38.2)	40 (46.5)
≥ 2		47 (52.8)	36 (41.9)

^a L-informazzjoni dwar kriżijiet ta' MG preċedenti ngabret bhala parti mill-istorja medika u ma ġietx evalwata kif iddefinit fil-protokoll kliniku.

^b It-terapiji b'immunosoppressanti jinkludu kortikosteroidi, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, mycophenolate mofetil, jew tacrolimus.

Taqsiriet: Mass = massimu (maximum); min = minimu (minimum); MG = myasthenia gravis; MG-ADL = Attivitajiet tal-Ħajja ta' Kuljum b'Myasthenia Gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Myasthenia Gravis Kwantitattiva (*Quantitative Myasthenia Gravis*); SD = devjazzjoni standard (*standard deviation*)

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla mil-linja bażi sa Ġimgħa 26 fil-punteġġ totali ta' MG-ADL.

Il-punti tat-tmiem sekondarji, inklużi l-bidliet evalwati mil-linja bażi sa Ġimgha 26, inkludew il-bidla fil-punteġġ totali ta' Myasthenia Gravis Kwantitattiva (QMG, *Quantitative Myasthenia Gravis*), il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' mill-inqas 5 u 3 punti fil-punteġġi totali ta' QMG u MG-ADL, rispettivament, kif ukoll bidliet fl-evalwazzjonijiet tal-kwalità tal-ħajja.

Ravulizumab wera bidla statistikament sinifikanti fil-punteġġ totali ta' MG-ADL meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-riżultati tal-punt tat-tmiem primarju u l-punti tat-tmiem sekondarji huma pprezentati f'Tabella 17.

Tabella 17: Analizi tal-punti tat-tmiem primarji u sekondarji tal-effikaċja

Punti tat-Tmiem tal-Effikaċja f'Ġimgha 26	Plaċebo (N = 89) Medja LS (SEM)	Ravulizumab (N = 86) Medja LS (SEM)	Statistika għat-Tqabbil	Effett tat-Trattament (CI ta' 95%)	Valur P (Bl-Użu ta' Mizuri Ripetuti ta' Effett Mhallat)
MG-ADL	-1.4 (0.37)	-3.1 (0.38)	Differenza fil-bidla mil-linja bażi	-1.6 (-2.6, -0.7)	0.0009
QMG	-0.8 (0.45)	-2.8 (0.46)	Differenza fil-bidla mil-linja bażi	-2.0 (-3.2, -0.8)	0.0009
MG-QoL15r	-1.6 (0.70)	-3.3 (0.71)	Differenza fil-bidla mil-linja bażi	-1.7 (-3.4, 0.1)	0.0636
Neuro-QoL-għeja	-4.8 (1.87)	-7.0 (1.92)	Differenza fil-bidla mil-linja bażi	-2.2 (-6.9, 2.6)	0.3734 ^a

^a Il-punt tat-tmiem ma ġiex ittestjat formalment għal sinifikat statistiku; ġie rrapportat valur P nominali.

Taqsisiet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); LS = l-inqas kwadri (*least squares*); MG-ADL = Attivitajiet tal-ħajja ta' Kuljum b'Myasthenia Gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MG-QoL15r = Skala Riveduta ta' 15-il Punt tal-Kwalità tal-ħajja b'Myasthenia Gravis (*Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*); Neuro-QoL-għeja = Għeja fil-Kwalità tal-ħajja Newroloġika (*Neurological Quality of Life Fatigue*); QMG = Myasthenia Gravis Kwantitattiva (*Quantitative Myasthenia Gravis*); SEM = żball standard tal-medja (*standard error of mean*).

Fl-Istudju ALXN1210-MG-306, pazjent b'rispons kliniku fil-punteġġ totali ta' MG-ADL kien iddefinit bħala pazjent li kellu titjib ta' mill-inqas 3 punti. Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons kliniku f'Ġimgha 26 kien 56.7% minn dawk fuq ravulizumab meta mqabbla ma' 34.1% minn dawk fuq plaċebo (p nominali=0.0049). Pazjent b'rispons kliniku fil-punteġġ totali ta' QMG kien iddefinit bħala pazjent li kellu titjib ta' mill-inqas 5 punti. Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons kliniku f'Ġimgha 26 kien 30.0% minn dawk fuq ravulizumab meta mqabbla ma' 11.3% minn dawk fuq plaċebo (p=0.0052).

Tabella 18 tagħti harsa ġenerali tal-pazjenti b'deterjorament kliniku u l-pazjenti li kienu jeħtieġu terapija ta' salvataġġ matul il-Perjodu Kkontrollat bl-Għażla Każwali ta' 26 ġimgha.

Tabella 18: Deterjorament kliniku u terapija ta' salvataġġ

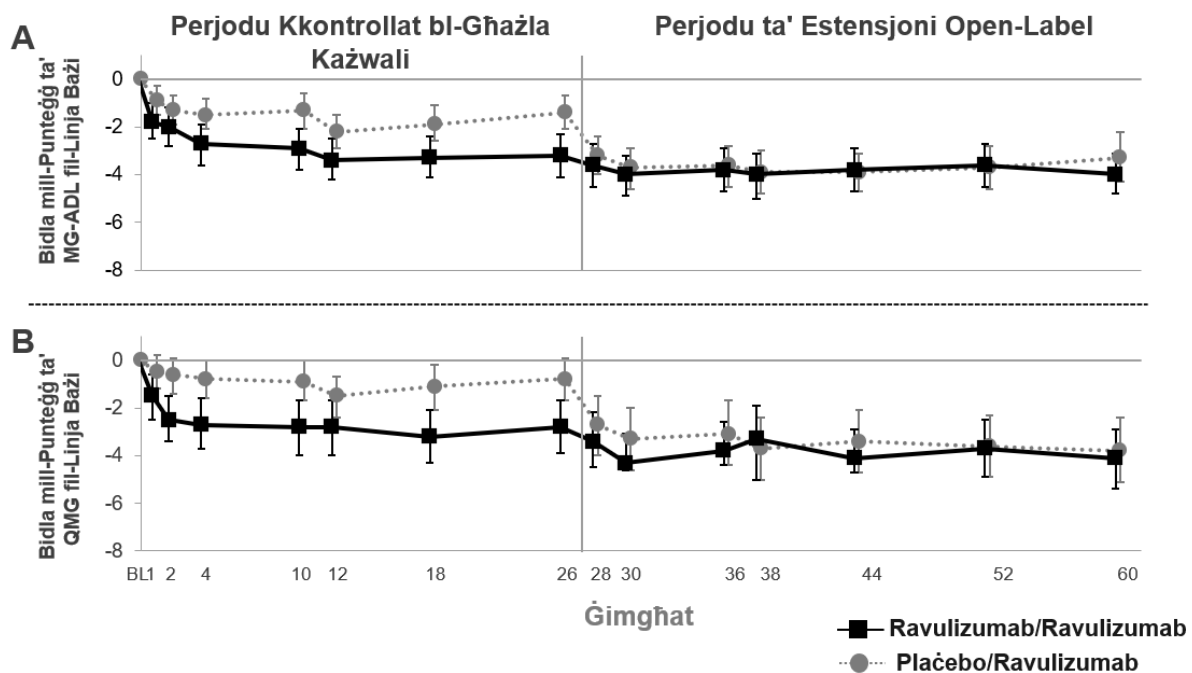
Varjabbli	Statistika	Plaċebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Numru totali ta' pazjenti b'deterjorament kliniku	n (%)	15 (16.9)	8 (9.3)
Numru totali ta' pazjenti li kienu jeħtieġu terapija ta' salvataġġ ^a	n (%)	14 (15.7)	8 (9.3)

^a It-terapija ta' salvataġġ kienet tinkludi kortikosteroidi ta' doża għolja, skambju ta' plazma/plazmaferezi, jew immunoglobulina li tingħata gol-vina.

Fiz-żmien tal-analiżi, 150 mill-158 pazjent li daħlu fil-Perjodu ta' Estensjoni Open-Label kienu għaddejjin bl-istudju.

F'pazjenti li inizjalment irċievew ULTOMIRIS matul il-Perjodu Kkontrollat bl-Għażla Każwali u li komplew jirċievu ULTOMIRIS matul l-ewwel 34 ġimgha tal-Perjodu ta' Estensjoni Open-Label, l-effett tat-trattament inżamm (Figura 3). F'pazjenti li inizjalment irċievew placebo matul il-Perjodu Kkontrollat bl-Għażla Każwali ta' 26 ġimgha u li bdew it-trattament b'ULTOMIRIS matul il-Perjodu ta' Estensjoni Open-Label, kien osservat rispons rapidu u sostnut għat-trattament (Figura 3).

Figura 3: Bidla mil-linja bażi tal-perjodu kkontrollat bl-għażla każwali fil-punteġġ totali ta' MG-ADL (A) u l-punteġġ totali ta' QMG (B) sa ġimgha 60 (medja u CI ta' 95%)



Taqisriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); MG-ADL = Attivitajiet tal-Ħajja ta' Kuljum b'Myasthenia Gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG = Myasthenia Gravis Kwantitattiva (*Quantitative Myasthenia Gravis*)

Fil-Perjodu ta' Estensjoni Open-Label tal-istudju, it-tobba kellhom l-għażla li jaġġustaw it-terapija b'immunosoppressanti. F'pazjenti segwiti għal 34 ġimgha fil-Perjodu ta' Estensjoni Open-Label, 28.0% tal-pazjenti naqqsu d-doża tagħhom ta' kuljum ta' terapija bil-kortikosteroidi u 6.2% tal-pazjenti waqqfu t-terapija bil-kortikosteroidi. L-aktar raġuni komuni għal bidla fit-terapija bil-kortikosteroidi kienet titjib fis-sintomi ta' MG waqt it-trattament b'ravulizumab.

Disturb tal-Ispettru tan-Newromijelite Ottika (NMOSD)

Studju f'pazjenti adulti b'NMOSD

L-effikaċja ta' ravulizumab f'pazjenti adulti b'NMOSD pożittiv għall-antikorpi kontra AQP4 kienet evalwata fi studju kliniku globali, open-label (ALXN1210-NMO-307).

Studju ALXN1210-NMO-307 irreġistra 58 pazjent adult b'NMOSD li kellhom test seroloġiku pożittiv għal antikorpi kontra AQP4, mill-inqas rikaduta waħda fl-aħħar 12-il xahar qabel il-Perjodu tal-Iskrinjar, u punteġġ ta' ≤ 7 fl-Iskala Mwessa' tal-Istatus ta' Dizabilità (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*). Trattament preċedenti b'terapija immunosoppressanti (ISTs, *immunosuppressant therapies*) ma kienx meħtieġ għar-reġistrazzjoni u 51.7% tal-pazjenti kienu fuq monoterapija b'ravulizumab. Pazjenti fuq ISTs magħżula (jiġifieri, kortikosteroidi, azathioprine, mycophenolate mofetil, tacrolimus) thallew ikomplu terapija flimkien ma' ravulizumab, b'rekwizit għal dożaġġ stabbli sakemm jilhqū Ġimgha 106 fl-istudju. Barra minn hekk, kienet permessa terapija akuta għal trattament

ta' rikaduta (inkluż doża għolja ta' kortikosteroidi, PE/PP, u IVIg) jekk pazjent kellu rikaduta waqt l-istudju.

Il-pazjenti inklużi fl-istudju kellhom età medja ta' 47.4 sena (li kienet tvarja minn 18 sa 74 sena) u hafna minnhom kienu nisa (90%). L-età medjana fil-preżentazzjoni klinika inizjali ta' NMOSD kienet ta' 42.5 sena, u kienet tvarja minn 16 sa 73 sena. Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi qed jintwerew f' Tabella 19.

Tabella 19: Kronoloġija tal-marda tal-pazjent u karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju ALXN1210-NMO-307

Varjabbli	Statistika	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Żmien mill-preżentazzjoni klinika inizjali ta' NMOSD sal-ewwel doża tal-medicina tal-istudju (snin)	Medja (SD)	5.2 (6.38)
	Medjan	2.0
	Min, mass.	0.19, 24.49
ARR storika fi żmien 24 xahar qabel l-iskrinjar	Medja (SD)	1.87 (1.59)
	Medjan	1.44
	Min, mass.	0.5, 6.9
Punteġġ HAI fil-linja bażi	Medja (SD)	1.2 (1.42)
	Medjan	1.0
	Min, mass.	0, 7
Punteġġ tal-EDSS fil-linja bażi	Medja (SD)	3.30 (1.58)
	Medjan	3.25
	Min, mass.	0.0, 7.0
Kwalunkwe użu storiku ta' rituximab	n (%)	21 (36.2)
Numru ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi stabbli biss mad-dhul fl-istudju	n (%)	12 (20.7)
Numru ta' pazjenti li ma kienu qed jirċievu l-ebda IST meta daħlu fl-istudju	n (%)	30 (51.7)

Taqsiriet: ARR = rata ta' rikaduta annwalizzata (*annualized relapse rate*); EDSS = Skala Mwessa' tal-Istatus ta' Dizabilità (*Expanded Disability Status Scale*); HAI = Indiċi Ambulatorju ta' Hauser (*Hauser Ambulation Index*); IST = terapija b'immunosoppressanti (*immunosuppressant therapy*); Mass = massimu (*maximum*); Min = minimu (*minimum*); NMOSD = disturb tal-ispettru tan-newromjelite ottika (*neuromyelitis optica spectrum disorder*); SD = devjazzjoni standard (*standard deviation*).

Il-punt aħhari primarju tal-Istudju ALXN1210-NMO-307 kien iż-żmien sal-ewwel rikaduta aġġudikata waqt il-prova kif determinat minn kumitat ta' aġġudikazzjoni indipendenti. L-ebda rikaduta aġġudikata waqt il-prova ma giet osservata f'pazjenti ttrattati b'ravulizumab matul il-Perjodu ta' Trattament Primarju. Il-pazjenti kollha ttrattati b'ravulizumab baqgħu mingħajr rikaduta matul is-segwitu medjan ta' 90.93 ġimgha. Il-pazjenti ttrattati b'ravulizumab esperjenzaw riżultat finali primarju konsistenti mingħajr rikaduta bi jew mingħajr trattament b'IST fl-istess hin.

Ravulizumab ma ġiex studjat għat-trattament akut ta' rikaduti f'pazjenti b'NMOSD.

Popolazzjoni pedjatrika

Emoglobinurija notturna parossimali (PNH)

Studju f'pazjenti pedjatriċi b'PNH (ALXN1210-PNH-304)

L-istudju pedjatriku (ALXN1210-PNH-304) huwa studju ta' Fazi 3 multiċentriku u open-label li twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'PNH li għandhom esperjenza b'eculizumab u li qatt ma kellhom trattament b'inibitur tal-komplement.

Mir-riżultati interim, total ta' 13-il pazjent pedjatriku b'PNH temmew it-trattament b'ravulizumab matul il-perjodu tal-evalwazzjoni primarja (26 ġimgħa) tal-Istudju ALXN1210-PNH-304. Ħamsa mit-13-il pazjent qatt ma kellhom trattament b'inibitur tal-komplement u 8 pazjenti rċivew trattament b'eculizumab qabel dahlu fl-istudju.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom età ta' bejn 12-il sena u 17-il sena fl-ewwel infużjoni (medja: 14.4 snin), b'2 pazjenti ta' inqas minn 12-il sena (11-il sena u 9 snin). Tmienja mit-13-il pazjent kienu bniet. Il-piż medju fil-linja bażi kien 56 kg, u kien ivarja minn 37 sa 72 kg. It-Tabella 20 tippreżenta l-istorja tal-marda u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti pedjatriċi rreġistrati fl-Istudju ALXN1210-PNH-304.

Tabella 20: Storja tal-Marda u Karatteristiċi fil-Linja Bażi (sett ta' analiżi shiha)

Varjabbli	Pazjenti li Qatt ma Kellhom Trattament b'Inibitur tal-Komplement (N = 5)	Pazjenti b'Esperjenza ta' Eculizumab (N = 8)
Daqs tal-klonu ta' PNH RBC totali (%) Medjan (min., mass.)	(N = 4) 40.05 (6.9, 68.1)	(N = 6) 71.15 (21.2, 85.4)
Daqs tal-klonu ta' PNH granulocita totali (%) Medjan (min., mass.)	78.30 (36.8, 99.0)	91.60 (20.3, 97.6)
Numru ta' pazjenti bi trasfużjonijiet ta' pRBC/demm shih fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża, n (%)	2 (40.0)	2 (25.0)
Numru ta' trasfużjonijiet ta' pRBC/demm shih fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża Total Medjan (min., mass.)	10 5.0 (4, 6)	2 1.0 (1, 1)
Unitajiet ta' pRBC/demm shih mogħtija bi trasfużjonijiet fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża Total Medjan (min., mass.)	14 7.0 (3, 11)	2 2.0 (2, 2)
Pazjenti bi kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' PNH qabel il-kunsens infurmat, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemija	2 (40.0)	5 (62.5)
Ematurija jew emoglobinurija	2 (40.0)	5 (62.5)
Anemija aplastika	3 (60.0)	1 (12.5)
Insuffiċjenza tal-kliewi	2 (40.0)	2 (25.0)
Oħrajn ^a	0	1 (12.5)
Livelli ta' LDH qabel it-trattament (U/L) Medjan (min., mass.)	588.50 (444, 2269.7)	251.50 (140.5, 487)

^a Kundizzjonijiet oħra assoċjati ma' PNH ġew irrappurtati bħala “infarti tal-kliewi u tal-milsa” u “leżjonijiet multipli ta' thassib għall-proċess emboliku”.

Nota: Il-perċentwali kienu bbażati fuq in-numru totali ta' pazjenti f'kull koort.

Abbrevjazzjonijiet: LDH = lactate dehydrogenase; mass. = massimu (*maximum*); min. = minimu (*minimum*); PNH = emoglobinurija notturna parossimali (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*); pRBC = ċellula tad-demm aħmar ippakkjata (*packed red blood cell*); RBC = ċellula tad-demm aħmar (*red blood cell*).

Abbażi tal-piż tal-ġisem, pazjenti li rċivew doża qawwija tal-bidu ta' ravulizumab f'Jum 1, segwita minn trattament ta' manteniment f'Jum 15 u wara darba kull 8 ġimgħat (q8w) għall-pazjenti li jiżnu \geq 20 kg, jew darba kull 4 ġimgħat (q4w) għall-pazjenti li jiżnu < 20 kg. Għall-pazjenti li dahlu fl-istudju fuq terapija b'eculizumab, Jum 1 tat-trattament tal-istudju kien ippjanat li jsehh ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' eculizumab tal-pazjent.

Il-kors tad-dożaġġ ta' ravulizumab ibbażat fuq il-piż ipprova inibizzjoni immedjata, kompleta, u sostnuta tal-komplement terminali matul il-perjodu ta' evalwazzjoni primarja ta' 26 ġimgħa irrISPettivament mill-esperjenza preċedenti b'eculizumab. Wara l-bidu tat-trattament ta' ravulizumab, il-konċentrazzjonijiet terapewtiċi fis-serum fl-istat fiss ta' ravulizumab inkisbu immedjatament wara l-ewwel doża u nżammu matul il-perjodu ta' evalwazzjoni primarja ta' 26 ġimgħa fiż-żewġ gruppi. Ma kienx hemm avvenimenti ta' emolisi li ssehh f'daqqa fl-istudju u l-ebda pazjent ma kellu livelli ta' C5 libera wara l-linja bażi ta' aktar minn 0.5 $\mu\text{g/mL}$. Il-bidla perċentwali medja mil-linja bażi fl-LDH

kienet -47.91% f'Jum 183 fil grupp li qatt ma kellhom trattament b'inibitur tal-komplement u baqghu stabbli fil-grupp b'esperjenza ta' eculizumab matul il-perjodu tal-evalwazzjoni primarja ta' 26 ġimgħa. Sittin fil-mija (3/5) tal-pazjenti li qatt ma kellhom trattament b'inibitur tal-komplement u 75% (6/8) tal-pazjenti b'esperjenza ta' eculizumab laħqu stabilizzazzjoni tal-emoglobina sa Ġimgħa 26 rispettivament. L-evitar tat-trasfużjoni ntlahaq minn 84.6% (11/13) tal-pazjenti matul il-perjodu ta' evalwazzjoni primarja ta' 26 ġimgħa.

Dawn ir-riżultati tal-effikaċja interim huma pprezentati f'Tabella 21 hawn taħt.

Tabella 21: Eżiti tal-effikaċja interim mill-istudju Pedjatriku f'pazjenti b'PNH (ALXN1210-PNH-304) – perjodu ta' evalwazzjoni primarja ta' 26 ġimgħa

Punt Ahhari	Ravulizumab (Naïve, N = 5)	Ravulizumab (Switch, N = 8)
LDH- Bidla perċentwali mil-Linja Bażi Medja (SD)	-47.91 (52.716)	4.65 (44.702)
Evitar tat-Trasfużjoni Perċentwal (CI ta' 95%)	60.0 (14.66, 94.73)	100.0 (63.06, 100.00)
Stabilizzazzjoni tal-Emoglobina Perċentwal (CI ta' 95)	60.0 (14.66, 94.73)	75 (34.91, 96.81)
Emolisi li Sseħħ f'Daqqa (%)	0	0

Abbrevjazzjonijiet: LDH = lactate dehydrogenase

Abbażi tad-data minn dawn ir-riżultati interim, l-effikaċja ta' ravulizumab f'pazjenti pedjatriċi b'PNH tidher simili għal dik osservata f'pazjenti adulti b'PNH.

Sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS)

L-użu ta' Ultomiris fil-pazjenti pedjatriċi għat-trattament ta' aHUS huwa appoġġjat b'evidenza minn studju kliniku pedjatriku wiehed (kienu rreġistrati total ta' 31 pazjent b'aHUS iddokumentata; 28 pazjent li kellhom minn 10 xhur sa 17-il sena ġew inklużi fis-sett sħiħ ta' analiżi).

Studju dwar pazjenti pedjatriċi b'aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

L-istudju pedjatriku huwa studju ta' Fażi 3, multicentriku, b'fergħa waħda, ta' 26 ġimgħa u li għadu għaddej, u li qed isir fuq pazjenti pedjatriċi.

Kienu rreġistrati total ta' 21 pazjent li fil-passat qatt ma ġew ittrattati b'eculizumab u li kellhom dijanjosi ddokumentata ta' aHUS u evidenza ta' TMA, li 18 minnhom kienu inklużi fis-Sett Sħiħ ta' analiżi. Il-kriterji ta' dhul kienu jeskludu pazjenti b'TMA minhabba TTP jew STEC-HUS. Żewġ pazjenti ngħataw doża waħda, u pazjent wiehed irċieva 2 doži, iżda mbagħad waqfu u ġew esklużi mis-sett sħiħ ta' analiżi peress li aHUS ma kienx ġie kkonfermat. Il-piż tal-ġisem medju globali fil-linja bażi kien ta' 22.2 kg; il-maġġoranza tal-pazjenti kienu fil-kategorija tal-piż fil-linja bażi ta' ≥ 10 sa < 20 kg. Il-maġġoranza tal-pazjenti (72.2%) kellhom sinjali li mmanifestaw ruħhom f'partijiet li mhux il-kliewi qabel it-trattament (kardjovaskulari, pulmonari, sistema nervuża ċentrali, gastrointestinali, ġilda, muskolu skeletriku) jew sintomi ta' aHUS fil-linja bażi. Fil-linja bażi, 33.3% (n = 6) tal-pazjenti kellhom CKD ta' Stadju 5.

Kienu rreġistrati total ta' 10 pazjenti, li qelbu minn eculizumab għal ravulizumab, kellhom dijanjosi ddokumentata ta' aHUS u evidenza ta' TMA. Il-pazjenti kien jeħtieġ li jkollhom rispons kliniku għal eculizumab qabel ma dahlu (jiġifieri LDH $< 1.5 \times$ ULN u għadd tal-plejtli $\geq 150,000/\mu\text{L}$, u eGFR $> 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$). Konsegwentement, m'hemmx informazzjoni dwar l-użu ta' ravulizumab għal pazjent refrattarju għal eculizumab.

Tabella 22 tippreżenta l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti pedjatriċi li dahlu fl-Istudju ALXN1210-aHUS-312.

Tabella 22: Demografika u Karatteristiċi fil-Linja Bażi fl-Istudju ALXN1210-aHUS-312

Parametru	Statistika	Ravulizumab (Ma ġewx ittratti bih fil-passat, N = 18)	Ravulizumab (Qelbu, N = 10)
Kategorija ta' età fiż-żmien meta nġhatat l-ewwel infużjoni (snin) Twelid sa < sentejn Sentejn sa < 6 snin 6 sa < 12-il sena 12 sa < 18-il sena	n (%)	2 (11.1) 9 (50.0) 5 (27.8) 2 (11.1)	1 (10.0) 1 (10.0) 1 (10.0) 7 (70.0)
Sess tal-persuna Raġel	n (%)	8 (44.4)	9 (90.0)
Razza ^a Amerikani Nattivi jew Indiġeni mill-Alaska Asjatiċi Suwed jew Amerikani Afrikani Bojod Mhux magħrufa	n (%)	1 (5.6) 5 (27.8) 3 (16.7) 9 (50.0) 1 (5.6)	0 (0.0) 4 (40.0) 1 (10.0) 5 (50.0) 0 (0.0)
Storja medika ta' trapjant	n (%)	1 (5.6)	1 (10.0)
Plejlits (10 ⁹ /L) fid-demm	Medjan (min; mass)	51.25 (14, 125)	281.75 (207, 415.5)
Emoglobina (g/L)	Medjan (min; mass)	74.25 (32, 106)	132.0 (114.5, 148)
LDH (U/L)	Medjan (min; mass)	1963.0 (772, 4985)	206.5 (138.5, 356)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Medjan (min; mass)	22.0 (10, 84)	99.75 (54, 136.5)
Dijalizi meħtieġa fil-linja bażi	n (%)	6 (33.3)	0 (0.0)

Nota: Il-persentaġġi huma bbażati fuq in-numru ta' pazjenti totali.

^a Il-pazjenti jista' jkollhom bosta razez magħżula.

Taqsiriet: eGFR = rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (*estimated glomerular filtration rate*); LDH = lactate dehydrogenase; mass = massimu (*maximum*); min = minimu (*minimum*).

Il-punt ta' tmiem primarju kien Rispons ta' TMA Komplet matul il-Perjodu tal-Evalwazzjoni Inizjali ta' 26 ġimgħa, kif tixhed in-normalizzazzjoni tal-parametri ematoloġiċi (plejlits $\geq 150 \times 10^9/L$ u LDH ≤ 246 U/L) u titjib ta' $\geq 25\%$ fil-kreatinina fis-serum mil-linja bażi. Il-pazjenti kellhom jissodisfaw il-kriterji kollha tar-Rispons ta' TMA Komplet f'2 evalwazzjonijiet separati mill-inqas 4 ġimgħat (28 ġurnata) 'il bogħod minn xulxin, u kull kejl li jsir fl-intervall ta' bejniethom.

Rispons ta' TMA Komplet kien osservat f'14 mit-18-il pazjent li qatt ma ġew ittrattati fil-passat (77.8%) matul il-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgħa kif muri f' Tabella 23.

Tabella 23: Rispons ta' TMA Komplet u Analizi tal-Komponenti tar-Rispons ta' TMA Komplet Matul il-Perjodu tal-Evalwazzjoni Inizjali ta' 26 Ġimgħa (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Individwu li Wera Rispons	
		n	Proporzjon (CI ta' 95%) ^a
Rispons ta' TMA Komplet	18	14	0.778 (0.524, 0.936)
Komponenti ta' Rispons ta' TMA Komplet			
Normalizzazzjoni fl-ġhadd tal-plejlits	18	17	0.944 (0.727, 0.999)
Normalizzazzjoni ta' LDH	18	16	0.889 (0.653, 0.986)
Titjib ta' $\geq 25\%$ fil-kreatinina fis-serum mil-linja bażi	18	15	0.833 (0.586, 0.964)
Normalizzazzjoni ematoloġika	18	16	0.889 (0.653, 0.986)

Nota: Pazjent wieħed waqaf mill-istudju wara li rċieva 2 dozi ta' ravulizumab.

^a CIs ta' 95% għall-proporzjon kienu bbażati fuq il-metodu ta' approssimazzjoni Gaussian asintomatiku bil-korrezzjoni għall-kontinwità.

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); LDH = lactate dehydrogenase; TMA = mikroangjopatija trombotika (*thrombotic microangiopathy*).

Ir-Rispons ta' TMA Komplet matul il-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali inkiseb fi żmien medjan ta' 30 jum (15 sa 97 jum). Il-pazjenti kollha li kellhom Rispons ta' TMA Komplet żammewh matul il-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali b'titjib kontinwu fil-funzjoni renali. Żieda fl-ghadd medju tal-plejtlits giet osservata b'mod rapidu wara l-bidu ta' ravulizumab, li żdied minn $60.50 \times 10^9/L$ fil-linja bażi għal $296.67 \times 10^9/L$ f'Jum 8 u baqa' oġhla minn $296 \times 10^9/L$ fil-viżti kollha sussegwenti fil-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali (26 ġimgħa).

Tliet pazjenti addizzjonali kellhom Rispons ta' TMA Komplet li kien ikkonfermat wara l-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgħa (b'Rispons ta' TMA Komplet isehh f'Jiem 291, 297 u 353); għaldaqstant, 17 minn 18-il pazjent pedjatriku (CI ta' 95%: 72.7%, 99.9%) kellhom Rispons ta' TMA Komplet. Ir-rispons tal-komponent individwali żdied għal 17 minn 18-il pazjent (94.4%; CI ta' 95%: 72.7%, 99.9%) għan-normalizzazzjoni fl-ghadd tal-plejtlits, 17 minn 18-il pazjent (94.4%; CI ta' 95%: 72.7%, 99.9%) għan-normalizzazzjoni ta' LDH, u 17 minn 18-il pazjent (94.4%; CI ta' 95%: 72.7%, 99.9%) għat-titjib tal-funzjoni renali.

Is-6 pazjenti kollha li kienu jehtieġu dijaliżi meta daħlu fl-istudju setgħu jwaqqfu d-dijaliżi; 5 minnhom kienu diġà għamlu hekk sa Jum 43. L-ebda pazjent ma beda d-dijaliżi matul l-istudju. Il-maġġoranza tal-popolazzjoni tal-pazjenti (15/17) tjebu bi stadju wieħed jew aktar ta' CKD sa Jum 183; 14-il pazjent tjebu b'żewġ stadji jew aktar. Tabella 24 tiġbor fil-qosor ir-risultati tal-effikaċja sekondarji għal Study ALXN1210-aHUS-312.

Tabella 24: Ir-risultat tal-Effikaċja Sekondarju għal Studju ALXN1210-aHUS-312.

Parametri	Studju ALXN1210-aHUS-312 (N=18)	
Parametri ta' TMA ematoloġiċi, Jum 183	Valur osservat (n=17)	Bidla mil-linja bażi (n=17)
Plejtlits ($10^9/L$) demm		
Medja (SD)	304.94 (75.711)	245.59 (91.827)
Medjan	318.00	247.00
LDH (U/L) serum		
Medja (SD)	262.41 (59.995)	-2044.13 (1328.059)
Medjan	247.00	-1851.50
Żieda fl-emoglobina ta' ≥ 20 g/L mil-linja bażi b'risultat ta' konferma matul il-Perjodu tal-Evalwazzjoni Inizjali	16/18	
m/N	0.889 (0.653, 0.986)	
proporzjoni (CI ta' 95%)*		
Bidla fl-istadju ta' CKD (<i>chronic kidney disease</i> , marda tal-kliwi kronika) mil-linja bażi, Jum 183	15/17	
Marru għall-aħjar ^a	0.882 (0.636, 0.985)	
m/n		
Proporzjon (CI ta' 95%)*		
Marru għall-agħar ^b	0/11	
m/n	0.000 (0.000, 0.285)	
Proporzjon (CI ta' 95%)*		
eGFR ($mL/min/1.73 m^2$), Jum 183	Valur osservat (n=17)	Bidla mil-linja bażi (n=17)
Medja (SD)	108.5 (56.87)	85.4 (54.33)
Medjan	108.0	80.0

Nota: n: numru ta' pazjenti b'*data* disponibbli għal evalwazzjoni speċifika fil-viżta ta' Jum 183. m: numru ta' pazjenti li jissodisfaw il-kriterju speċifiku. L-istadju tal-marda tal-kliwi kronika (CKD) huwa kklassifikat abbażi tal-Istadju tal-Marda tal-Kliwi Kronika tal-Fondazzjoni tal-Kliwi Nazzjonali (*National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*). Stadju 1 huwa kkunsidrat bħala l-aħjar kategorija, filwaqt li Stadju 5 huwa kkunsidrat bħala l-agħar kategorija. Il-linja bażi hija dderivata abbażi tal-aħħar eGFR disponibbli qabel inbeda it-ttrattament. Marru għall-aħjar/Marru għall-agħar: Meta mqabbel mal-istadju ta' CKD fil-linja bażi.

*L-intervalli ta' kunfidenza ta' 95% (CIs ta' 95%) huma bbażati fuq limiti ta' kunfidenza eżatti bl-użu tal-metodu ta' Clopper Pearson.

^a Marru għall-aħjar teskludi pazjenti bi Stadju 1 fil-linja bażi, peress li ma jistgħux imorru għall-aħjar; ^b marru għall-agħar teskludi pazjenti bi Stadju 5 fil-linja bażi peress li ma jistgħux imorru għall-agħar.

Taqsiriet: eGFR = rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari; LDH = lactate dehydrogenase;
TMA = mikroangjopatija trombotika.

F'pazjenti li għandhom esperjenza b'eculizumab, meta dawn qelbu għal ravulizumab il-marda kompliet tiġi kkontrollata, kif jixhdu l-parametri ematoloġiċi u renali stabbli, mingħajr ebda impatt apparenti fuq is-sigurtà.

L-effikaċja ta' ravulizumab għat-trattament ta' aHUS tidher li hija simili f'pazjenti pedjatriċi u adulti.

Myasthenia Gravis Ġeneralizzata (gMG)

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'ULTOMIRIS f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' myasthenia gravis. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Disturb tal-ispettru tan-newromijelite ottika (NMOSD)

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Ultomiris 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

Assorbiment

Peress li r-rotta tal-ġhoti ta' ravulizumab hija infużjoni għal ġol-vina u l-forma tad-dożaġġ hija soluzzjoni, 100% tad-doża li tingħata tiġi kkunsidrata bħala bijodisponibbli. Il-hin biex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima osservata (t_{max}) huwa mistenni fl-aħħar tal-infużjoni (EOI, *End of Infusion*) jew ftit wara l-EOI. Il-koncentrazzjonijiet terapewtiċi tal-mediċina fi stat fess jintlaħqu wara l-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Il-volum ċentrali u l-volum ta' distribuzzjoni medju (devjazzjoni standard [SD]) fi stat fess għal pazjenti adulti u pedjatriċi b'PNH jew aHUS, u pazjenti adulti b'gMG jew NMOSD huma pprezentati f'Tabella 25.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Bħala antikorp monoklonali tal-immunoglobulina gamma (IgG, immunoglobulin gamma), ravulizumab huwa mistenni li jiġi metabolizzat fl-istess mod bħal kwalunkwe IgG endoġena (iddiżintegrat fil-peptides żgħar u fl-ammino aċidi permezz ta' passaġġi kataboliċi) u huwa soġġett għal eliminazzjoni simili. Ravulizumab fih biss ammino aċidi li jseħhu b'mod naturali u m'għandu l-ebda metaboliti attivi magħrufa. Il-valuri medji (SD) għall-*half-life* tal-eliminazzjoni u t-tneħħija terminali ta' ravulizumab f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'PNH, pazjenti adulti u pedjatriċi b'aHUS, u pazjenti adulti b'gMG jew NMOSD huma pprezentati f'Tabella 25.

Tabella 25: Parametri stmati tal-volum ċentrali, distribuzzjoni, bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni wara l-ghoti ta' ravulizumab

	Pazjenti adulti u pedjatriċi b'PNH	Pazjenti adulti u pedjatriċi b'aHUS	Pazjenti adulti b'gMG	Pazjenti adulti b'NMOSD
Volum ċentrali stmat (litri) Medja (SD)	Adulti: 3.44 (0.66) Pedjatriċi: 2.87 (0.60)	Adulti: 3.25 (0.61) Pedjatriċi: 1.14 (0.51)	3.42 (0.756)	2.91 (0.571)
Volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (litri) Medja (SD)	5.30 (0.9)	5.22 (1.85)	5.74 (1.16)	4.77 (0.819)
Half-life tal-eliminazzjoni terminali (jiem) Medja (SD)	49.6 (9.1)	51.8 (16.2)	56.6 (8.36)	64.3 (11.0)
Tneħħija (litri/jum) Medja (SD)	0.08 (0.022)	0.08 (0.04)	0.08 (0.02)	0.05 (0.016)

Taqisriet: aHUS = sindrome uremiku emolitiku atipiku (*atypical haemolytic uremic syndrome*); gMG = myasthenia gravis ġeneralizzata (*generalised myasthenia gravis*); NMOSD = disturb tal-ispettru tan-newromijelite ottika (*neuromyelitis optica spectrum disorder*); PNH = emoglobinurija notturna parossimali (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*); SD = devjazzjoni standard (*standard deviation*).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Ravulizumab wera farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) lineari maż-żmien u proporzjonali għad-doża tal-istudju u l-medda tal-kors.

Popolazzjonijiet speċjali

Piż tal-ġisem

Il-piż tal-ġisem huwa kovarjant sinifikanti f'pazjenti b'PNH, aHUS, gMG, jew NMOSD li jwassal għal esponimenti aktar baxxi f'pazjenti li jiżnu aktar. Huwa ssuġġerit dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem fis-sezzjoni 4.2, Tabella 1, Tabella 3 u Tabella 4.

Ma giet imwettqa l-ebda prova tal-effett tas-sess tal-persuna, ir-razza, l-età (ġerjatrika), indeboliment epatiku jew renali fuq il-farmakokinetika ta' ravulizumab. Madankollu, abbażi ta' evalwazzjoni tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kien identifikat l-ebda impatt tas-sess tal-persuna, età, razza u indeboliment epatiku jew renali fuq il-farmakokinetika ta' ravulizumab f'individwi voluntiera b'saħħithom, individwi u pazjenti b'PNH, aHUS, gMG, jew NMOSD, u bħala riżultat, l-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat li hu meħtieġ.

Il-farmakokinetika ta' ravulizumab giet studjata f'pazjenti b'aHUS b'medda ta' indeboliment renali, inkluż pazjenti li kienu qed jirċievu dijaliżi. Ma ġew osservati l-ebda differenzi fil-parametri farmakokinetiċi nnutati f'dawn is-sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti, inklużi pazjenti bi proteinurija.

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

Ma ġewx imwettqa studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva fl-animali b'ravulizumab iżda ġew imwettqa fil-ġrieden b'antikorp inibitorju tal-komplement murine surrogate BB5.1. Ma ġew osservati l-ebda effetti ċari marbuta mat-trattament jew effetti avversi fl-istudji dwar it-tossikoloġija riproduttiva bil-murine surrogate fil-ġrieden. Meta seħħ esponiment matern għall-antikorp waqt l-organogenezi, ġew osservati żewġ każijiet ta' displażija tar-retina u każ wieħed ta' ernja ombelicali fost 230 wild li twieldu lill-ommijiet esposti għal doża ta' antikorp oġhla (madwar 4 darbiet aktar mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem ta' ravulizumab, abbażi ta' paragun bejn il-piż tal-ġisem); madankollu, l-esponiment ma ziedx l-imwiet fil-ġuf (mewt tal-fetu) jew l-imwiet fil-frieħ tat-twelid.

Ma twettqu l-ebda studji fuq l-animali biex jevalwaw il-potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku ta' ravulizumab.

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji mhux kliniċi bl-użu ta' molekula murine surrogate, BB5.1, fil-ġrieden, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL koncentradi għal soluzzjoni għall-infużjoni

Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Sodium phosphate monobasic monohydrate
Polysorbate 80
Arginine
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet

Ultomiris 300 mg/30 mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Sodium phosphate monobasic monohydrate
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

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

Id-dilwizzjoni għandha tuża biss soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) bħala dilwent.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL koncentradi għal soluzzjoni għall-infużjoni

18-il xahar.

Wara d-dilwizzjoni, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika tal-prodott dilwit ġew murija għal sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C u sa 4 sigħat f'temperatura tal-kamra.

Ultomiris 300 mg/30 mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

30 xahar.

Wara d-dilwizzjoni, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika tal-prodott dilwit ġew murija għal sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C u sa 6 sigħat f'temperatura tal-kamra.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi frigg (2 °C–8 °C)
Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

Ultomiris 300 mg/3 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

3 mL ta' konċentrat sterili f'kunjett (hġieg ta' Tip I), b'tapp u sigill.

Ultomiris 1 100 mg/11 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

11 mL ta' konċentrat sterili f'kunjett (hġieg ta' Tip I), b'tapp u sigill.

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

30 mL ta' konċentrat sterili f'kunjett (hġieg ta' Tip I), b'tapp u sigill.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull kunjett hu intenzjonat biex jintuża darba biss.

Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL konċentrati għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali jrid jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' 50 mg/mL.

Trid tintuża t-teknika aseptika.

Ipprepara Ultomiris konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni kif ġej:

1. In-numru ta' kunjetti li jridu jiġu dilwiti jiġi ddeterminat abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent individwali u d-doża preskritta, ara sezzjoni 4.2.
2. Qabel id-dilwizzjoni, is-soluzzjoni fil-kunjetti għandha tiġi eżaminata viżwalment; is-soluzzjoni għandha tkun hielsa mill-fraġ jew mill-preċipitazzjoni. Tużax jekk hemm evidenza ta' fraġ jew preċipitazzjoni.
3. Il-volum ikkalkulat tal-prodott mediċinali jingibed lura minn numru xieraq ta' kunjetti u jiġi dilwit f'borża tal-infużjoni bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) bħala dilwent. Wiehed għandu jirreferi għat-tabelli ta' referenza hawn taht. Il-prodott għandu jiġi mhawwad bil-galbu. M'għandux jiġi mċaqraq bis-saħħa.
4. Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li għandha tingħata permezz ta' infużjoni tkun ta' 50 mg/mL.
5. Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata immedjatament wara l-preparazzjoni sakemm ma tinhażinx f'2 °C-8 °C. Jekk tinhażen f'2 °C-8 °C, halli lis-soluzzjoni dilwita tishon għat-temperatura tal-kamra qabel l-ġhoti. M'għandux jingħata bħala push għal ġol-vina jew injezzjoni bolus. Wiehed għandu jirreferi għat-Tabella 6 u Tabella 7 għat-tul minimu tal-infużjoni. L-infużjoni għandha tingħata permezz ta' filtru ta' 0.2 µm.
6. Jekk il-prodott mediċinali ma jintużax immedjatament wara d-dilwizzjoni, il-hinijiet tal-hażna m'għandhomx jaqbu l-24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C jew 4 sigħat f'temperatura tal-kamra meta jiġi kkunsidrat l-hin mistenni għall-infużjoni.

Tabella 26: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża qawwija tal-bidu ta' Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL koncentradi għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)
≥ 10 sa < 20	600	6	6	12
≥ 20 sa < 30	900	9	9	18
≥ 30 sa < 40	1,200	12	12	24
≥ 40 sa < 60	2,400	24	24	48
≥ 60 sa < 100	2,700	27	27	54
≥ 100	3,000	30	30	60

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament.

^b Ultomiris għandu biss jiġi dilwit bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni, tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Tabella 27: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża ta' manteniment ta' Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL koncentradi għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża ta' manteniment (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)
≥ 10 sa < 20	600	6	6	12
≥ 20 sa < 30	2,100	21	21	42
≥ 30 sa < 40	2,700	27	27	54
≥ 40 sa < 60	3,000	30	30	60
≥ 60 sa < 100	3,300	33	33	66
≥ 100	3,600	36	36	72

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament.

^b Ultomiris għandu biss jiġi dilwit bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni, tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Tabella 28: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża supplimentari ta' Ultomiris 300 mg/3 mL u 1 100 mg/11 mL koncentradi għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda tal-Piż tal-Ġisem (kg) ^a	Doża supplimentari (mg)	Volum ta' ULTOMIRIS (mL)	Volum tad-dilwent ta' NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)
≥ 40 sa < 60	600	6	6	12
	1,200	12	12	24
	1,500	15	15	30
≥ 60 sa < 100	600	6	6	12
	1,500	15	15	30
	1,800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1,500	15	15	30
	1,800	18	18	36

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

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

Ultomiris 300 mg/30 mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali jrid jiġi dilwit għal koncentrazzjoni finali ta' 5 mg/mL.

Trid tintuża t-teknika asettika.

Ipprepara Ultomiris koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni kif ġej:

1. In-numru ta' kunjetti li jridu jiġu dilwiti jiġi ddeterminat abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent individwali u d-doża preskritta, ara sezzjoni 4.2.
2. Qabel id-dilwizzjoni, is-soluzzjoni fil-kunjetti għandha tiġi eżaminata viżwalment; is-soluzzjoni għandha tkun ħielsa mill-frak jew mill-precipitazzjoni. Tużax jekk hemm evidenza ta' fram jew precipitazzjoni.

- Il-volum ikkalkulat tal-prodott mediċinali jingibed lura minn numru xieraq ta' kunjetti u jiġi dilwit f'borża tal-infużjoni bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) bħala dilwent. Wiehed għandu jirreferi għat-tabelli ta' referenza hawn taht. Il-prodott għandu jiġi mhawwad bil-galbu. M'għandux jiġi mċaqlaq bis-saħħa.
- Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li għandha tingħata permezz ta' infużjoni tkun ta' 5 mg/mL.
- Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata immedjatament wara l-preparazzjoni sakemm ma tinħażinx f'2 °C-8 °C. Jekk tinħażen f'2 °C-8 °C, halli lis-soluzzjoni dilwita tishon għat-temperatura tal-kamra qabel l-għoti. M'għandux jingħata bħala push għal ġol-vina jew injezzjoni bolus. Wiehed għandu jirreferi għat-Tabella 8 u Tabella 9 għat-tul minimu tal-infużjoni. L-infużjoni għandha tingħata permezz ta' filtru ta' 0.2 µm.
- Jekk il-prodott mediċinali ma jintużax immedjatament wara d-dilwizzjoni, il-hinijiet tal-ħażna m'għandhomx jaqbuż l-24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C – 8 °C jew 6 sigħat f' temperatura tal-kamra meta jiġi kkunsidrat l-hin mistenni għall-infużjoni.

Tabella 29: Tabella ta' referenza għall-għoti ta' doża qawwija tal-bidu għal Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)
≥ 10 sa < 20	600	60	60	120
≥ 20 sa < 30	900	90	90	180
≥ 30 sa < 40	1,200	120	120	240
≥ 40 sa < 60	2,400	240	240	480
≥ 60 sa < 100	2,700	270	270	540
≥ 100	3,000	300	300	600

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament.

^b Ultomiris għandu biss jiġi dilwit bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni, tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Tabella 30: Tabella ta' referenza għall-għoti ta' doża ta' manteniment għal Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża ta' manteniment (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)
≥ 10 sa < 20	600	60	60	120
≥ 20 sa < 30	2,100	210	210	420
≥ 30 sa < 40	2,700	270	270	540
≥ 40 sa < 60	3,000	300	300	600
≥ 60 sa < 100	3,300	330	330	660
≥ 100	3,600	360	360	720

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament.

^b Ultomiris għandu biss jiġi dilwit bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni, tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Tabella 31: Tabella ta' referenza għall-għoti ta' doża supplimentari għal Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Medda tal-Piż tal-Ġisem (kg) ^a	Doża supplimentari (mg)	Volum ta' ULTOMIRIS (mL)	Volum tad-dilwent ta' NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)
≥ 40 sa < 60	600	60	60	120
	1,200	120	120	240
	1,500	150	150	300
≥ 60 sa < 100	600	60	60	120
	1,500	150	150	300
	1,800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1,500	150	150	300
	1,800	180	180	360

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet 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/1/19/1371/001
EU/1/19/1371/002
EU/1/19/1371/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Lulju 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ultomiris 245 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'cartridge

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ultomiris huwa formulazzjoni ta' ravulizumab, magħmul fil-koltura taċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti. Kull cartridge mimli għal-lest fih 245 mg ta' ravulizumab f' soluzzjoni ta' 3.5 mL (70 mg/mL). Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injettatur fuq il-ġisem)

Soluzzjoni trasluċida, ta' kulur ċar għal safrani, b'pH ta' 7.4.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ultomiris huwa indikat fit-trattament ta' pazjenti adultib'emoglobinurija notturna parossimali (PNH):

- f'pazjenti b'emolisi b'sintomu(i) kliniku(i) indikattiv(i) ta' attività ta' mard għolja.
- f'pazjenti li huma klinikament stabbli wara li ġew ittrattati b'eculizumab għal mill-inqas l-aħħar 6 xhur.

Ultomiris huwa indikat fit-trattament ta' pazjenti adulti bis-sindrome uremika emolitika atipika (aHUS, *atypical haemolytic uremic syndrome*) li qatt ma kellhom trattament b'inibitur tal-komplement jew li ilhom jirċievu eculizumab għal mill-inqas 3 xhur u li hemm evidenza li jirrispondu għal eculizumab.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni Ravulizumab hija maħsuba sabiex tintuża għal taħt il-gwida u s-superviżjoni ta' tabib esperjenzat fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'disturbi ematoloġiċi jew renali.

Požoloġija

Pazjenti adulti b'PNH u aHUS

Doża qawwiya tal-bidu tal-formulazzjoni ta' ravulizumab għal ġol-vina

Għall-pazjenti li qatt ma kellhom trattament b'inibitur tal-komplement jew pazjenti li qed jaqilbu t-trattament minn eculizumab, hija meħtieġa doża qawwiya tal-bidu bbażata fuq il-piż bl-użu tal-formulazzjoni ravulizumab għal ġol-vina qabel il-bidu tat-terapija ta' manteniment tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab. Għal informazzjoni dwar id-dożaġġ ibbażat fuq il-piż għad-doża qawwiya tal-bidu għal ġol-vina, ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) ta' Ultomiris konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Doži ta' manteniment tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab

Id-doża ta' manteniment rakkomandata fil-pazjenti adulti b'PNH jew aHUS b'piż tal-ġisem ikbar minn jew ugwali għal 40 kg hija 490 mg, mogħtija darba fil-ġimgħa, u tibda ġimagħtejn wara d-doża qawwija tal-bidu.

L-iskeda tad-dożaġġ tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' ravulizumab tista' tvarja okkażjonalment b'jum 1 mill-jum tad-doża skedat iżda d-doża sussegwenti għandha tingħata skont l-iskeda originali.

L-istruzzjonijiet tal-bidu tat-trattament fil-pazjenti li qatt ma kellhom trattament inibitur tal-komplement jew li se jaqilbu t-trattament minn ravulizumab formulazzjoni ta' injezzjoni għal ġol-vina jew eculizumab huma murija fit-Tabella 1.

Tabella 1: Struzzjonijiet għall-bidu tat-trattament b'Ravulizumab

Popolazzjoni	Doża qawwija tal-bidu tal-formulazzjoni għal ġol-vina ibbażata fuq il-piż ta' ravulizumab ^a	Hin tal-ewwel doża ta' manteniment tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab
Bħalissa mhumiex fuq it-trattament tal-formulazzjoni fil-vina ta' ravulizumab jew eculizumab	Fil-bidu tat-trattament	Ġimagħtejn wara d-doża qawwija tal-bidu għal ġol-vina ta' ravulizumab
Bħalissa ttrattati b'eculizumab	Fil-hin tad-doża ta' eculizumab skedata li jmiss	Ġimagħtejn wara d-doża qawwija tal-bidu għal ġol-vina ta' ravulizumab
Bħalissa ttrattati bil-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab*	Mhux applikabbli	8 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' manteniment għal ġol-vina ta' ravulizumab

^a għal doża qawwija tal-bidu għal ġol-vina bbażata fuq il-piż ta' ravulizumab f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg, irreferi għall-SmPC tal-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab

L-ġhoti ta' PE/PI (plażmaferezi jew skambju tal-plażma, jew ta' infużjoni ta' plażma ffrizata friska) jew ta' immunoglobulina umana ġol-vina (IVIg, *intravenous human immunoglobulin*) jista' jnaqqas l-livelli tas-serum tar-ravulizumab.

PNH hija marda kronika u t-trattament b'ravulizumab huwa rakkomandat li jkompli tul il-ħajja kollha tal-pazjent, ħlief jekk it-twaqqif ta' ravulizumab ikun klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

F'aHUS, it-trattament b'ravulizumab biex ifejjaq il-manifestazzjonijiet ta' mikroangjopatiya trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*) għandu jdum għal perjodu minimu ta' 6 xhur, u wara li jgħaddu s-6 xhur it-tul tat-trattament għandu jiġu kkunsidrat għal kull pazjent fuq bażi individwali. Pazjenti li qegħdin f'riskju ogħla għal biex terġa' titfaċċa TMA, skont kif iddeterminat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa kuranti (jew indikat klinikament), jistgħu jkunu jeħtieġu terapija kronika (ara sezzjoni 4.4).

Qlib tat-trattament minn formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab għal formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab

Pazjenti ttrattati bi trattament ta' manteniment ta' formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab għandhom il-possibbiltà li jaqilbu għall-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab kif maqbul mat-tabib li qed jagħtihom it-trattament. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) ta' Ultomiris konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għal aktar dettalji.

L-istruzzjonijiet dwar il-bidu tat-trattament tal-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab f'pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab huma murija f'Tabella 2.

Tabella 2: Struzzjonijiet dwar il-bidu tat-trattament tal-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab

Popolazzjoni	Doża qawwiya tal-bidu għal ġol-vina ta' ravulizumab ibbażata fuq il-piż	Ħin tal-ewwel doża ta' manteniment għal ġol-vina bbażata fuq il-piż
Bħalissa ttrattata b'formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab	Mhux applikabbli	Ġimgha wara l-aħħar doża għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti li jkollhom 65 sena u aktar. M'hemm l-ebda evidenza li tindika li huma meħtieġa xi prekawzjonijiet speċjali għat-trattament ta' popolazzjoni ġerjatrika – għalkemm l-esperjenza b'ravulizumab f'pazjenti anzjani hija limitata.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ravulizumab ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku; madanakollu *data* farmakokinetika tissuggerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab fi tfal taħt it-18-il sena għandhom ma ġewx stabbiliti. Mhi disponibbli l-ebda *data*. Il-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab m'għandhiex tintuża fi tfal taħt it-18-ilsena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal injezzjoni għal taħt il-ġilda.

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni ravulizumab tista' tingħata mill-individwu nnifsu jew minn persuna li tiegħu hsieb lill-individwu jew professjonist tal-kura tas-saħħa wara li jsir it-taħriġ xieraq.

Ravilozumab soluzzjoni għall-injezzjoni f'cartridge tingħata b'injettaturi fuq il-ġisem li jintużaw darba biss.

Dan il-prodott mediċinali jingħata taħt il-ġilda fl-addome, fil-koxxa, jew fiż-żona ta' barra tar-reġjun ta' fuq tad-driegħ. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jinbidlu b'sistema ta' rotazzjoni, u l-injezzjonijiet m'għandhomx jingħataw f'żoni fejn il-ġilda hija delikata, imbenġla, hamra jew iebsa. Evita milli tinjetta f'żoni b'ċikatrici jew stretch marks.

Id-doża ta' 490 mg ta' ravulizumab tingħata bl-użu ta' żewġ sistemi ta' għoti fuq il-ġisem. Kull sistema ta' għoti fuq il-ġisem tikkonsisti minn injettatur għal fuq il-ġisem wiehed u cartridge mimli għal-lest wiehed li fih 245 mg ta' ravulizumab. Iż-żewġ sistemi ta' għoti fuq il-ġisem jistgħu jingħataw f'daqqa jew wara xulxin. Kull injezzjoni tingħata f'madwar 10 minuti.

Kull cartridge mimli għal-lest u injettatur fuq il-ġisem ta' Ultomiris hu maħsub biex jintuża darba biss.

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni f'cartridge Ravulizumab mhix maħsuba biex tingħata ġol-vina.

Ultomiris 245 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'cartridge ma jeħtieġ li jiġi dilwit qabel ma jingħata.

Struzzjonijiet iddettaljati għall-ghoti:

1. Nehhi ż-żewġ kaxxi tal-kartun mill-frigġ. Huma meħtieġa żewġ injettaturi fuq il-ġisem u żewġ cartridges għal doża shiħa.
2. Spezzjona l-pakkett. L-injettaturi fuq il-ġisem jew il-cartridges m'għandhomx jintużaw jekk ikunu twaqqgħu jew jidhru mkissra jew bil-ħsara.
3. Stenna mill-inqas 45 minuta sabiex l-injettaturi fuq il-ġisem u cartridges mimlija għal-lest fil-kaxxi tal-kartun jilħqu t-temperatura tal-kamra b'mod naturali. Tergax iddaħħalhom fil-frigġ. Armi wara 3 ijiem fit-temperatura tal-kamra (20 °C – 25 °C).
4. Qabel ma tinghata, spezzjona viżwalment is-soluzzjoni. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata jekk fiha laqx jew partikoli jew jekk tkun imdarda jew biddlet il-kulur.
5. Imla l-ewwel cartridge nadifa fl-ewwel injettatur fuq il-ġisem u poġġihom b'mod sigur f'posthom qabel ma tagħlaq il-bieba tal-cartridge fuq l-injettatur. Iddaħħalx il-cartridge iktar minn 5 minuti qabel l-injezzjoni biex tevita milli tnixxef is-soluzzjoni.
6. Qaxxar il-qoxra adeżiva tal-ewwel injettatur fuq il-ġisem u applika l-injettatur fuq il-ġisem fis-sit(i) tal-injezzjoni magħzula (koxxa, addome, jew driegħ ta' fuq).
7. Ibda l-injezzjoni billi tagħfas b'mod sod u titlaq il-buttuna start il-blu.
8. Irrepeti l-proċedura għat-tieni injettatur fuq il-ġisem.
9. Tneħħix sakemm l-injezzjoni tkun lesta (muri mid-dawl aħdar tal-istatus, 3 ħsejjes ta' 'beep', u l-planger l-abjad li timla t-tieqa tal-medicina).

Għall-istruzzjonijiet iddettaljati dwar kif tuża l-injettatur fuq il-ġisem, ara l-istruzzjonijiet għall-użu pprovduti mal-injettatur fuq il-ġisem.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'infezzjoni mhux imfejqa ta' *Neisseria meningitidis* fil-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li bħalissa ma jkunux imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* hlief jekk ma jirċevux trattament profilattiku b'antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

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

Infezzjoni meningokokkali serja

Minħabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, l-użu ta' ravulizumab iżid is-suxxettibbiltà tal-pazjent għall-infezzjoni meningokokkali/sepsi (*Neisseria meningitidis*). Tista' sseħħ marda meningokokkali minħabba kwalunkwe serogrupp. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni, il-pazjenti kollha jridu jitlaqqmu għal kontra infezzjonijiet meningokokkali mill-inqas ġimagħtejn qabel ma jinbeda ravulizumab sakemm ir-riskju li tkun imdewma t-terapija b'ravulizumab ma jiżboqx ir-riskju li wieħed jiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdew it-trattament b'ravulizumab inqas minn ġimagħtejn wara li jirċievu tilqima meningokokkali, iridu jirċievu trattament b'antibijotiċi profilattici xierqa sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Il-vaċċini kontra s-serogruppi A, C, Y, W135 u B, fejn disponibbli, huma rakkomandati għall-prevenzjoni ta' serogruppi meningokokkali patoġeniċi b'mod komuni. Il-pazjenti jridu jitlaqqmu jew jitlaqqmu mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali għall-użu tat-tilqim. Jekk il-pazjent ikun qed jiġi maqlub minn trattament b'eculizumab, it-tobba għandhom jivverifikaw li t-tilqima meningokokkali hija attwali skont il-linji gwida nazzjonali għall-użu tat-tilqim.

It-tilqima tista' ma tkunx suffiċjenti biex tipprevjeni infezzjoni meningokokkali. Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil gwida uffiċjali dwar l-użu kif suppost ta' mediċini antibatterjali. Każijiet ta' infezzjonijiet meningokokkali/sepsi serji jew fatali kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati b'ravulizumab u f'pazjenti ttrattati b'inibituri oħra tal-komplement terminali. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali bikrija ta' infezzjoni meningokokkali u sepsi, evalwati immedjatament jekk tkun issuspettata l-infezzjoni, u ttrattati b'antibijotiċi adattati. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar dawn is-sinjali u s-sintomi, u għandhom jittiehdu l-passi biex ifittxu kura medika immedjatament. It-tobba għandhom jipprovdu lill-pazjenti fuljett ta' tagħrif għall-pazjenti u Kard tal-pazjent.

Immunizzazzjoni

Qabel ma tinbeda t-terapija b'ravulizumab, huwa rakkomandat li l-pazjenti b'PNH u aHUS jibdedw it-tilqim skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim.

It-tilqima tista' tattiva b'mod ulterjuri l-komplement. Bħala riżultat, pazjenti b'mard medjat mill-komplement, jista' jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolizi. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

Infezzjonijiet sistemici oħra

Terapija b'ravulizumab għandha tingħata b'attenzjoni lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi. Ravulizumab jimblokka l-attivazzjoni tal-komplement terminali; għalhekk, il-pazjenti jista' jkollhom aktar suxxettibbiltà għal infezzjonijiet ikkawżati minn speċi ta' *Neisseria* u batterji inkapsulati. Infezzjonijiet serji bi speċi ta' *Neisseria* (minbarra *Neisseria meningitidis*), inkluż infezzjonijiet gonokokkali mxerrda, kienu rrapportati.

Il-pazjenti għandhom jiġu pprovduti informazzjoni (eż. Il-Fuljett ta' Tagħrif) sabiex ikollhom aktar għarfien tal-infezzjonijiet serji potenzjali u s-sinjali u s-sintomi tagħhom. It-tobba għandhom jagħtu pariri lill-pazjenti dwar kif jevitaw il-gonorrea.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

L-għoti ta' ravulizumab jista' jirriżulta f'reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infużjoni u reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluża anafilassi (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' reazzjoni sistemika marbuta mal-infużjoni, jekk is-sinjali ta' nuqqas ta' stabbiltà kardjovaskolari jew kompromissjoni respiratorja, l-amministrazzjoni ta' ravulizumab għandha tiġi interrotta u għandhom jinbdew il-miżuri ta' appoġġ ix-xierqa.

Allergiji għall-adeżivi tal-akriliku

L-injettatur fuq il-ġisem tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab juża adeżiv tal-akriliku. Għall-pazjenti b'allergija magħrufa għall-adeżivi tal-akriliku, l-użu ta' dan il-prodott jista' jikkawża reazzjoni allergika. Tista' tiġi kkunsidrata premedikazzjoni u/jew għandhom jiġu introdotti miżuri ta' appoġġ jekk jidhru s-sinjali ta' allergija.

Twaqqif tat-trattament għal PNH

Jekk pazjenti b'PNH iwaqqfu t-trattament b'ravulizumab, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' emolisi, li tkun identifikata minn żieda fil-livelli ta' LDH (lactate dehydrogenase) flimkien ma' tnaqqis f'daqqa fid-daqs tal-klonu ta' PNH jew fl-emoglobina, jew jekk jitfaċċaw mill-ġdid sintomi bħal għeja kbira, emoglobinurija, ugiġh addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), avveniment vaskulari avvers maġġuri (inkluż trombożi), bliġh anormali, jew disfunzjoni erettile. Kull pazjent li jwaqqaf ravulizumab għandu jiġi mmonitorjat għal mill-inqas 16-il ġimgħa biex jiġu identifikati l-emolisi u reazzjonijiet oħra. Jekk iseħħu sinjali u sintomi ta' emolisi wara t-twaqqif, inkluż żieda fl-LDH, wiehed għandu jikkunsidra li jerga' jibda t-trattament b'ravulizumab.

Twaqqif tat-trattament għal aHUS

M'hemm l-ebda *data* speċifika dwar it-twaqqif ta' ravulizumab. Fi studju prospettiv ta' osservazzjoni li dam sejjer fit-tul, it-twaqqif tat-trattament bl-inibitur C5 tal-komplement (eculizumab) wassal għal rata ta' 13.5 darbiet oghla ta' rikorrenza ta' mikroangopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*) u wera tendenza ta' funzjoni renali mnaqqsa meta mqabbel ma' pazjenti li komplew it-trattament.

Jekk hu meħtieġ li l-pazjenti jieqfu mit-trattament b'ravulizumab, huma għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' TMA fuq bażi kontinwa. Madankollu, il-monitoraġġ jista' ma jkunx biżżejjed biex ibassar jew jipprevjeni komplikazzjoniet severi ta' TMA.

Il-komplikazzjonijiet ta' TMA wara t-twaqqif tat-trattament jistgħu jiġu identifikati jekk tiġi osservata xi waħda minn dawn li ġejjin:

- Mill-inqas tnejn mir-riżultati tal-laboratorju osservati simultanjament li ġejjin: tnaqqis ta' 25% jew iktar fl-għadd tal-plejtlits meta mqabbel jew mal-linja bażi jew mal-għadd massimu tal-plejtlits matul it-trattament b'ravulizumab; żieda ta' 25% jew iktar fil-krejtatinina fis-serum meta mqabbla mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b'ravulizumab; jew, żieda ta' 25% jew iktar f'LDH fis-serum meta mqabbel mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b'ravulizumab (ir-riżultati għandhom jiġu kkonfermati b'kejl sekondarju).
- xi wiehed mis-sintomi ta' TMA li ġejjin: bidla fl-istatus mentali jew aċċessjonijiet jew manifestazzjonijiet ta' TMA oħrajn li seħħew barra l-kliwi inkluż anormalitajiet kardjovaskulari, perikardite, sintomi gastrointestinali/dijarea; jew trombożi.

Jekk iseħħu komplikazzjonijiet ta' TMA wara li jitwaqqaf it-trattament b'ravulizumab, wiehed għandu jikkunsidra li jerga' jibda ravulizumab u jibda bid-doża qawwija tal-bidu u d-doża ta' manteniment deskritta fis-sezzjoni 4.2.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

It-trattament kroniku bl-immunoglobulina umana ġewwa l-vina (IVIg) jista' jinterferixxi mal-mekkaniżmu ta' riċiklaġġ tar-riċettur Fc endosomal neonatali (FcRn, *endosomal neonatal Fc receptor*) tal-antikorpi monoklonali bħal ravulizumab u minhabba f'hekk inaqqas il-konċentrazzjonijiet tas-serum ta' ravulizumab.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi waqt it-trattament u sa 8 xhur wara t-trattament.

Tqala

M'hemmx *data* klinika dwar l-użu ta' ravulizumab f'nisa tqal.

Ma ġewx imwettqa studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva b'ravulizumab, ara sezzjoni 5.3. Twettqu studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva fil-ġrieden bl-użu tal-molekula murine surrogate BB5.1, li evalwaw l-effett ta' imblokk ta' C5 fuq is-sistema riproduttiva. Ma ġew identifikati l-ebda tossicitajiet riproduttivi relatati mat-test-article f'dawn l-istudji. IgG umani huma magħrufa li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta umana, u għalhekk ravulizumab jista' potenzjalment jikkawża inibizzjoni tal-komplement terminali fiċ-ċirkolazzjoni tal-fetu.

Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

F'nisa tqal, l-użu ta' ravulizumab jista' jiġi kkunsidrat wara l-evalwazzjoni tar-riskji u l-benefiċċji.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ravulizumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva mhux kliniċi li twettqu fil-ġrieden bil-molekula murine surrogate BB5.1 ma identifikaw l-ebda effetti avversi lill-frieh li rriżultaw mill-konsum ta' ħalib minn ommijiet (firien nisa) ittrattati.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Peress li hafna prodotti mediċinali u immunoglobulini jnixxu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, u minhabba li l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi tat-twelid li qed iredgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'ravulizumab u sa 8 xhur wara t-trattament.

Fertilità

Ma sar l-ebda studju mhux kliniku speċifiku dwar il-fertilità b'ravulizumab.

Studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva mhux kliniċi li twettqu fil-ġrieden bil-molekula murine surrogate (BB5.1) ma identifikaw l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità tan-nisa jew irġiel għrieden ittrattati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ravulizumab 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 ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-formulazzjoni għal ġol-vina jew għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab huma uġiġh ta' ras (28.3%), reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (25%), nażofaringite (19.8%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (18.1%), deni (15.6%), dijarea (15.2%), dardir (13.2%), uġiġh addominali (12.2%), għeja (11.2%), artralġja (11.0%), u wġiġh fid-dahar (10.3%). L-aktar reazzjonijiet avversi serji fil-pazjenti huma l-infezzjoni meningokokkali (0.3%) u s-sepsi meningokokkali (0.1%).

Il-profil tas-sigurtà tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab dehret simili għall-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati mill-provi kliniċi u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (jew formulazzjonijiet għal ġol-vina jew għal taħt il-ġilda) huma murija mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u t-terminu ppreferut f'Tabella 3 hawn taħt bl-użu tal-konvenzjoni tal-frekwenza tal-MedDRA: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($> 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi mill-provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, Nażofaringite		Infezzjoni meningokokkali ^a , Infezzjoni gonokokkali ^b
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva ^c	Reazzjoni anafilattika ^d
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Sturdament	
Disturbi gastrointestinali	Dijarea, Uġiġh addominali Dardir	Rimettar, Dispepsija	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda		Urtikarja, Hakk, Raxx	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja, Uġiġh fid-dahar	Mijaġġja, Spażmi tal-muskoli	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni, Għeja, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ^{e, f}	Marda bħal influwenza, Tertir ta' bard, Astenija	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni relatata mal-infużjoni	

^a Infezzjoni meningokokkali tinkludi t-termini preferuti ta' infezzjoni meningokokkali u sepsi meningokokkali

^b Infezzjoni gonokokkali tinkludi infezzjoni gonokokkali disseminata

^c Is-sensittività hija terminu ta' grupp għat-Terminu Ppreferut ta' sensittività eċċessiva għall-medicina

^b każwalità relatata u għat-Terminu Ppreferut ta' sensittività eċċessiva.

^d Smata mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'formulazzjoni għal ġol-vina

^e Sehhet b'amministrazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab.

^f Ir-Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni jinkludu t-termini li ġejjin, assoċjati mal-injezzjoni waqt jew fi żmien 24 siegħa wara injezzjoni għal taħt il-ġilda: reazzjonijiet għall-injezzjoni (Mhux speċifikati xorta oħra), eritema, raxx, nefħa, ħakk, ekimozi, uġiġħ, ematoma, ebusija, tbenġil, urtikarja, u infjammazzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet meningokokkali/sepsi

It-tilqim inaqas, iżda ma jeliminax, ir-riskju ta' infezzjonijiet meningokokkali. Fl-istudji kliniċi, 0.4% tal-pazjenti żviluppaw infezzjoni meningokokkali/sepsi serja waqt li kienu qed jirċievu t-trattament b'ravulizumab. Kollha kienu pazjenti adulti bil-PNH li kienu rċivew it-tilqima. Il-pazjenti kollha rkupraw filwaqt li komplew it-trattament b'ravulizumab. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għal informazzjoni dwar il-prevenzjoni u t-trattament ta' infezzjoni meningokokkali suspettata. F'pazjenti ttrattati b'ravulizumab, l-infezzjonijiet meningokokkali ppreżentaw bħala sepsi meningokokkali. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' settiċemija meningokokkali u għandhom jingħataw parir biex ifittxu kura medika immedjatament.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Fil-provi kliniċi, ir-reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni kienu komuni ($\geq 1\%$). Dawn kienu ħfief għal moderati fis-severità u temporanji, (eż. uġiġħ fil-parti t'isfel tad-dahar, waqgħa fil-pressjoni tad-dem, elevazzjoni fil-pressjoni tad-dem, skumdità fid-driegħ jew ir-riġel, sensitività għall-medicina [reazzjoni allergika], dysgeusia [toġhma ħażina], u sturdament). Dawn ir-reazzjonijiet ma kellhomx bżonn il-waqfien ta' Ultomiris.

Immunogeniċità

Fi studji dwar pazjenti adulti b'PNH (N = 475), studju dwar pazjenti pedjatriċi b'PNH (N = 13), studji dwar aHUS (N = 89), ġew irrappurtati 2 każijiet (0.3%) bi żvilupp ta' antikorpi kontra l-medicina li seħħ minhabba t-trattament b'ravulizumab IV (pazjent adult wiehed b'PNH u pazjent adult wiehed b'aHUS). Dawn l-antikorpi kontra l-medicina kienu temporanji b'titre baxx u ma kellhomx korrelazzjoni ma' rispons kliniku jew avvenimenti avversi. Fl-istudju tal-amministrazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab fi PNH (N=128), ma ġie osservat l-ebda żvilupp ta' antikorpi kontra l-medicina li seħħ minhabba t-trattament.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-provi kliniċi għall-PNH b'għoti taħt il-ġilda ta' ravulizumab permezz ta' injettatur fuq il-ġisem, ġew irrappurtati reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni f'25% tal-parteciċipanti. Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni inkludew eritema, raxx, nefħa, ħakk, eklimozi, uġiġħ, ematoma, ebusija, tbenġil, urtikarja, u infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni. Dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief fis-severità u temporanji u ma kien hemm bżonn li jitwaqqaf ir-ravulizumab.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx stabbiliti. Mhi disponibbli l-ebda *data*.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Il-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandhom minnufih jinterrompu l-injezzjoni tagħhom u jiġu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u li jiġu introdotti t-trattamenti sintomatiċi x-xierqa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA43

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ravulizumab huwa antikorp monoklonali IgG_{2/4K} li speċifikament jehel mal-proteina C5 tal-komplement, u b'hekk jinibixxi d-dekompożizzjoni tagħha għal C5a (l-anafilatossin pro-infjammatorju) u C5b (is-sottounità li tagħti bidu tal-kumpless ta' attakk tal-membrana [MAC (*membrane attack complex*) jew C5b-9]) u jipprevjeni l-ġenerazzjoni tas-C5b-9. Ravulizumab jippreserva l-komponenti tal-bidu tal-attivazzjoni tal-komplement li huma essenzjali għall-opsonisazzjoni tal-mikroorganizmi u t-tneħħija tal-kumplessi immuni.

Effetti farmakodinamiċi

Wara t-trattament għal taħt il-ġilda b' ravulizumab giet osservata inibizzjoni immedjata u kompluta tal-komplement terminali fil-pazjenti adulti li ġew ittrattati fil-passat b' eculizumab b'PNH sat-tmien tal-ewwel doża u giet sostnuta fil-perjodu kollu ta' sena

Ir-riżultati tal-PD wara t-trattament b' ravulizumab SC huma konsistenti mar-riżultati ta' qabel b' pazjenti adulti bil-PNH u aHUS ittrattati b' ravulizumab IV.

Il-grad u t-tul ta' żmien tar-rispons farmakodinamiku kienu dipendenti mill-esponiment f' pazjenti b'PNH jew aHUS wara trattament b' ravulizumab. Livelli ta' C5 hielsa ta' < 0.5 µg/mL kellhom korrelazzjoni mal-kontroll ta' emolisi intravaskulari massimali u inibizzjoni tal-komplement terminali shiħa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Formulazzjoni għal taħt il-ġilda

Studju dwar l-ġhoti għal taħt il-ġilda f' pazjenti adulti bil-PNH (ALXN1210-PNH-303)

L-ġhoti għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab ġie evalwat fi studju ta' Fazi 3, f' hafna ċentri, randomizzat, *open-label* mwettaq f' pazjenti adulti bil-PNH li kienu klinikament stabbli (LDH ≤1.5x ULN) wara li kienu ngħataw trattament b' eculizumab għal mill-inqas tliet xhur qabel id-dħul fl-istudju. L-istudju involva 136 pazjent, li minnhom 129 pazjent ġew inklużi fl-analiżi tal-effikaċja u s-sigurtà. Il-miżura tal-eżitu prinċipali tal-Istudju ALXN1210-PNH-303 kienet in-noninferjorità ta' C_{trough} ta' ravulizumab meta jingħata taħt il-ġilda (SC) permezz ta' injettatur fuq il-ġisem meta mqabbel mal-ġhoti ta' ravulizumab għal ġol-vina (IV). L-istudju kien imfassal biex jgħaqqad id-*data* tal-effikaċja u tas-sigurtà mill-ġhoti ta' ravulizumab għal ġol-vina mal-ġhoti ta' ravulizumab għal taħt il-ġilda.

Il-pazjenti li lestew il-perjodu tat-trattament randomizzat ta' 10 ġimġhat ġew segwiti sa massimu ta' 172 ġimġha fil-Perjodu tal-Estensjoni fit-tul. Waqt il-perjodu tat-Trattament Randomizzat, il-pazjenti ġew stratifikati skont il-grupp tal-piż tagħhom (≥ 40 kg sa < 60 kg u ≥ 60 kg sa < 100 kg) u randomizzati 2:1 biex jirċievu formulazzjoni għal taħt il-ġilda jew formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab. F' Jum 1, il-pazjenti kollha rċievew doża qawwiya tal-bidu ta' ravulizumab ibbażata fuq il-piż. F' Jum 15, il-pazjenti randomizzati fil-grupp tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab irċievew dozi ta' manteniment għal taħt il-ġilda darba fil-ġimġha (490 mg), waqt li l-pazjenti randomizzati fil-grupp tal-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab rċievew d-doża approvata ta' manteniment għal ġol-vina u bbażata fuq il-piż. Wara l-Perjodu ta' Trattament Randomizzat (f' Jum 71), il-pazjenti li kienu randomizzati fil-grupp tal-formulazzjoni għal ġol-vina biddlu sabiex jirċievu 490 mg ta' formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab kull ġimġha sal-aħħar tal-Perjodu tal-Estensjoni.

It-total medju tad-daqs tal-klonu tal-PNH RBC kien 48.35%, b' medja totali tad-daqs tal-klonu tal-granuloċita tal-PNH ta' 77.22% u medja totali tad-daqs tal-klonu monoċita tal-PNH ta' 80.18% fil-linja bażi. Tnejn u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom kundizzjonijiet dokumentati assoċjati mal-PNH li ġew dijanjostikati qabel l-kunsens infurmat. B' mod ġenerali, l-istorja tal-marda u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċajti sew bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Tabella 4 tippreżenta l-karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjenti bil-PNH li hadu sehem fl-istudju ALXN1210-PNH-303.

Tabella 4: Karatteristiċi tal-linja bażi (studju ALXN1210-PNH-303)

Fatturi li jvarjaw	Ravulizumab (IV) (N = 45)	Ravulizumab (SC) (N = 84)	Total (N = 129)
Sess, n (%)			
Raġel	20 (44.4)	40 (47.6)	60 (46.5)
Mara	25 (55.6)	44 (52.4)	69 (53.5)
Razza, n (%)			
Karnaġġjon Bajda	29 (64.4)	63 (75.0)	92 (71.3)
Mhux irrappurtata	6 (13.3)	13 (15.5)	19 (14.7)
Karnaġġjon Sewda jew Afroamerikani	4 (8.9)	3 (3.6)	7 (5.4)
Azjatiċi	2 (4.4)	0	2 (1.6)
Mhux magħrufa jew oħrajn	3 (6.7)	5 (6.0)	8 (6.2)
Indjan Amerikan jew Nattiv tal-Alaska	1 (2.2)	0	1 (0.8)
Età (snin) meta nġhata l-Kunsens Infurmat			
Medja (SD)	46.4 (13.22)	45.3 (14.47)	45.7 (14.00)
Medjan	44.0	42.5	44.0
Min, Mass	24, 77	18, 79	18, 79
Età (snin) meta nġhata l-Kunsens Kategorija, n (%)			
>65	4 (8.9)	9 (10.7)	13 (10.1)
Piż fil-Linja Bażi (kg)			
Medja (SD)	73.68 (12.655)	72.52 (12.611)	72.92 (12.589)
Medjan	73.00	72.15	72.30
Min, Mass	52.0, 98.4	43.5, 98.0	43.5, 98.4
Kategorija tal-Piż fil-Linja Bażi (kg), n (%)			
≥ 40 to < 60	8 (17.8)	13 (15.5)	21 (16.3)
≥ 60 to < 100	37 (82.2)	71 (84.5)	108 (83.7)
LDH fil-Linja Bażi (U/L)			
Medja (SD)	267.4 (83.47)	270.0 (174.53)	269.1 (148.83)
Medjan	253.0	236.0	240.0
Min, Mass	90, 519	125, 1260	90, 1260

Il-perċentawli huma bbażati fuq in-numri totali ta' pazjenti. Il-pazjenti jistgħu jiġu magħduda f' iktar minn kategorija waħda għar-razza. Total ta' 7 pazjenti ġew esklużi mill-analizi minhabba devjazzjonijiet tad-dokument fis-sors.

Fl-Istudju ALXN1210-PNH-303, it-trattament bil-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab kiseb noninferjorità PK meta mqabbel ma' trattament bil-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab għas-C_{trough} ta' ravulizumab fis-serum f' Jum 71, bi proporzjon Least Squares Mean ġeometriku ta' 1.257 (90% CI: 1.160, 1.361). Konċentrazzjonijiet tas-serum ta' C5 hieles baqgħu taħt il-limitu fil-mira (< 0.5 µg/mL) fil-pazjenti kollha.

Tabella 5: Eżiti tal-effikaċja wara 10 ġimghat (jum 71) tal-perjodu tat-trattament randomizzat u waqt is-sena ta' trattament tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab

Eżiti tal-effikaċja fil-perjodu ta' trattament randomizzat ta' 10 ġimghat			
Punti tat-tmiem	Statistika	Ravulizumab (IV) (N=45)	Ravulizumab (SC) (N=84)
LDH – Bidla Perċentwali mil-Linja Bażi	Medja (SD) Medda	(N=43) 5.73% (29.716) -42.6, 174.1	(N=82) 2.57% (33.883) -82.6, 179.5
Emolizi <i>Breakthrough</i> ^a	n (%) CI ta' 95%	1 (2.2) 0.06, 11.77	1 (1.2) 0.03, 6.46
Trasfużjoni Evitata	n (%) CI ta' 95%	39 (86.7) 73.21, 94.95	79 (94.0) 86.65, 98.04
Stabilizzazzjoni tal-Emoglobina	n (%) CI ta' 95%	(N = 44) 36 (81.8) 67.29, 91.81	(N = 78) 73 (93.6) 85.67, 97.89
FACIT-Għejja – Bidla mil-Linja Bażi	Medja (SD) Medda	(N = 44) -0.83 (7.378) -26.0, 15.4	(N = 80) 1.21 (7.882) -32.0, 33.0
Eżiti tal-effikaċja f' sena ta' trattament bil-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab			
Punti tat-Tmiem	Total N	Statistika	Ravulizumab (SC)
LDH – Bidla Perċentwali mil-Linja Bażi	107	Medja (SD) CI ta' 95%	0.92 (20.49) -3.004, 4.85
Emolizi <i>Breakthrough</i> ^a	128	n (%) CI ta' 95%	5 (3.9) 1.28, 8.88
Trasfużjoni Evitata	128	n (%) CI ta' 95%	107 (83.6) 76.02, 89.55
Stabilizzazzjoni tal-Emoglobina	123	n (%) CI ta' 95%	98 (79.7) 71.48, 86.39
FACIT-Għejja – Bidla mil-Linja Bażi	70	Medja (SD) CI ta' 95%	2.6 (7.18) 0.86, 4.28

^aL-emolizi *breakthrough* (BTH – *Breakthrough haemolysis*) hija definita bħala mill-inqas sintomu jew sinjal ta' emolizi intravaskulari 1 ġdid jew li jmur għall-agħar (għejja, emoglobinurija, uġiġ addominali, qtuġ ta' nifs [dispnoea], anemija [emoglobina < 10 g/dL], MAVE inklużi t-trombozi, bliġ anormali, jew disfunzjoni erettili) fil-preżenza ta' LDH elevat $\geq 2 \times$ ULN kif evalwat mil-laboratorju ċentrali. Pazjent wiehed fil-grupp IV esperjenza l-BTH f' Jum 57. Dan il-pazjent ma kellux kampjun C5 hieles miksub fiż-żjara ta' Jum 57; madankollu, wera kontroll shiħ tas-C5 fil-punti tal-ħin tal-kampjunar l-oħra kollha.

Taqsiriet: CI = interval ta' kunfidenza (*confidence interval*); LDH = deidroġenazi tal-lattat (*lactate dehydrogenase*); FACIT= Evalwazzjoni Funzjonali ta' Terapija ta' Marda Kronika (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*); SC= taħt il-ġilda (*subcutaneous*); IV= ġol-vina (*intravenous*)

B'mod ġenerali, l-effikaċja tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab kienet simili għal dik tal-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab waqt il-perjodu ta' evalwazzjoni primarju. F'Jum 71, il-pazjenti kollha fil-grupp tal-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab inqaleb għal għoti għal taħt il-ġilda għall-bqija tal-istudju. L-effikaċja ġie miżmuma matul is-sena tat-trattament u ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti fis-sigurtà bjn il-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab u l-formulazzjoni għal ġol-vina ta' ravulizumab apparti r-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni assoċjati mal-mod tal-għoti għal taħt il-ġilda (Ara sezzjoni 4.8).

Ir-riżultati mill-Kwestjonarju dwar is-Sodifazzjon tal-Għoti tat-Trattament (TASQ, *Treatment Administration Satisfaction Questionnaire*), kwestjonarju tal-eżitu rrapportat mill-pazjenti li jagħti marka marbuta mis-sodisfazzjon tal-għoti tat-trattament, indika li l-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' ravulizumab esperjenzaw sodisfazzjon ikbar bir-rotta tal-għoti għal taħt il-ġilda mir-rotta tal-għoti għal ġol-vina ta' eculizumab.

Formulazzjoni għal ġol-vina

Emoglobinurija notturna parossimali (PNH)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ravulizumab f'pazjenti adulti b'PNH ġew evalwati f'żewġ provi ta' Fażi 3 open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u kkontrollati b'mod attiv:

- studju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement f'pazjenti adulti b'PNH li qatt ma rċievew trattament b'inibitur tal-komplement (Studju ALXN1210-PNH-301).
- studju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab f'pazjenti b'PNH li kienu klinikament stabbli wara li ġew ittrattati b'eculizumab għal mill-inqas is-6 xhur preċedenti (Study ALXN1210-PNH-302).

Ravulizumab ingħata f'dożi skont id-dożaġġ rakkomandat deskritt fir-reġim tad-dożaġġ ta' Ultomiris (4 infużjonijiet ta' ravulizumab fuq 26 ġimgħa) waqt li eculizumab ingħata skont il-kors ta' dożaġġ approvat ta' eculizumab ta' 600 mg kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat u 900 mg kull ġimagħtejn (15-il infużjoni fuq 26 ġimgħa).

Il-pazjenti rċievew tilqima kontra l-infezzjoni meningokokkali qabel ma bdew it-trattament jew fiż-żmien li bdew it-trattament b'ravulizumab jew eculizumab jew irċievew trattament profilattiku b'antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima.

Ma kienx hemm bidliet sinifikanti fil-karatteristiċi demografici jew fil-linja bażi bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab u eculizumab fl-ebda mill-istudji ta' Fażi 3. L-istorja medika ta' trasfużjoni ta' 12-il xahar kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab u eculizumab fl-istudji kollha ta' Fażi 3.

Studju dwar pazjenti adulti b'PNH li qatt ma jkunu ħadu trattament b'inibitur tal-komplement qabel (ALXN1210-PNH-301)

L-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement kien studju ta' Fażi 3 li dam 26 ġimgħa, multiċentriku, open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv f'246 pazjent li qatt ma rċievew trattament b'inibitur tal-komplement qabel ma daħlu fl-istudju. Pazjenti li kienu eligibbli biex jidhlu f'dan l-istudju kellhom juru attività għolja ta' mard, definita bhala livell ta' LDH $\geq 1.5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) waqt l-iscreening flimkien mal-preżenza ta' wiehed jew aktar mis-sinjali jew sintomi marbuta ma' PNH li ġejjin fi żmien 3 xhur mill-iscreening: għeja kbira, emoglobinurija, uġiġh addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), anemija (emoglobina < 10 g/dL), storja medika ta' avveniment vaskulari avvers (inkluż trombożi), bliġh anormali, jew disfunzjoni erettili, jew storja medika ta' trasfużjoni ta' ċelluli tad-demmm ħomor ippakkjati (pRBC, packed red blood cell) minħabba PNH.

Aktar minn 80 % tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom storja medika ta' trasfużjoni fi żmien 12-il xahar minn meta daħlu fl-istudju. Il-maġġoranza tal-popolazzjoni tal-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement kienet emolitika ħafna fil-linja bażi; 86.2 % tal-pazjenti rreġistrati pprezentaw LDH elevata ta' $\geq 3 \times$ ULN, li hija kejl dirett ta' emolisi intravaskulari, fil-kuntest ta' PNH.

Tabella 6 turi l-karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti b'PNH irreġistrati fl-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement, mingħajr ebda differenzi klinikament sinifikanti apparenti osservati bejn il-gruppi tat-trattament.

Tabella 6: Karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-pasat b'inibitur tal-komplement

Parametru	Statistika	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Età (snin) waqt id-dijanżosi ta' PNH	Medja (SD) Medjan Min, mass	37.9 (14.90) 34.0 15, 81	39.6 (16.65) 36.5 13, 82
Età (snin) waqt l-ewwel infużjoni fl-istudju	Medja (SD) Medjan Min, mass	44.8 (15.16) 43.0 18, 83	46.2 (16.24) 45.0 18, 86
Sess tal-persuna (n, %)	Raġel Mara	65 (52.0) 60 (48.0)	69 (57.0) 52 (43.0)
Il-livelli ta' LDH qabel it-trattament	Medja (SD) Medjan	1633.5 (778.75) 1513.5	1578.3 (727.06) 1445.0
Numru ta' pazjenti bi trasfużjonijiet b'ċelluli tad-demem ħomor ippakkjati (pRBC) fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	n (%)	103 (82.4)	100 (82.6)
Unitajiet ta' pRBC trasfużi fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	Total Medja (SD) Medjan	925 9.0 (7.74) 6.0	861 8.6 (7.90) 6.0
Daqs tal-klonu ta' PNH RBC totali	Medjan	33.6	34.2
Daqs tal-klonu ta' PNH granulocita totali	Medjan	93.8	92.4
Pazjenti bi kwalunkwe kundizzjoni ta' PNH ^a qabel il-kunsens infurmat	n (%)	121 (96.8)	120 (99.2)
Anemija		103 (82.4)	105 (86.8)
Ematurija jew emoglobinurija		81 (64.8)	75 (62.0)
Anemija aplastika		41 (32.8)	38 (31.4)
Insuffiċjenza tal-kliwi		19 (15.2)	11 (9.1)
Sindrome majelodisplastiku		7 (5.6)	6 (5.0)
Kumplikazzjonijiet tat-tqala		3 (2.4)	4 (3.3)
Oħrajn ^b		27 (21.6)	13 (10.7)

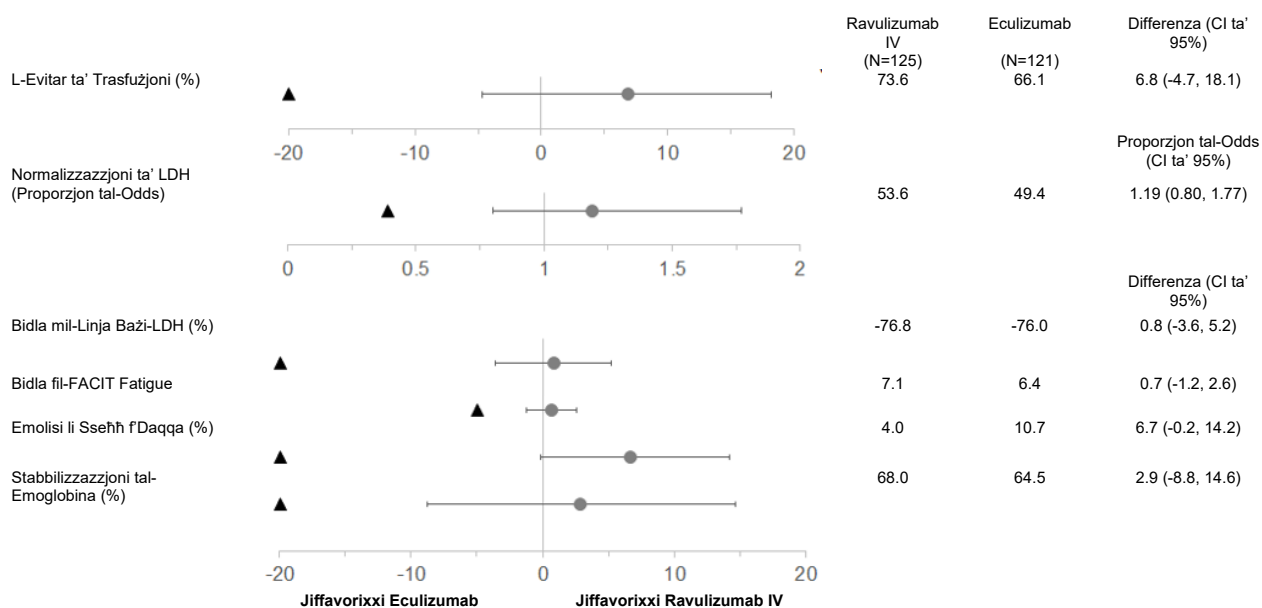
^a Ibbażati fuq l-istorja medika.

^b "Oħrajn" kif speċifikati fil-formola dwar ir-rapport tal-każ kienu jinkludu tromboċitopenija, marda tal-kliwi kronika, u panċitopenija, kif ukoll numru ta' kundizzjonijiet oħra.

Il-punti tat-tmiem koprimarji kienu li tiġi evitata t-trasfużjoni, u l-emolisi kif imkejla direttament permezz tan-normalizzazzjoni tal-livelli ta' LDH (livelli ta' LDH $\leq 1 \times$ ULN; l-ULN għal LDH hu 246 U/L). Punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-bidla perċentwali mil-linja bażi fil-livelli ta' LDH, bidla fil-kwalità tal-ħajja (FACIT-Fatigue), il-proporzjon ta' pazjenti b'emolisi li sseħħ f'daqqa u proporzjon ta' pazjenti b'emoglobina stabilizzata.

Ravulizumab ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' eculizumab għaż-żewġ punti tat-tmiem koprimarji, li tiġi evitata t-trasfużjoni pRBC skont il-linji gwida speċifikati fil-protokoll u n-normalizzazzjoni ta' LDH minn jum 29 sa jum 183, u għall-4 punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kollha (Figura 1).

Figura 1: Analizi ta' punti tat-tmiem koprimarji u sekondarji – Sett shih ta' analizi (studju dwar pazjenti li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'inibitur tal-komplement)



Nota: It-triangolu iswed jindika l-margini ta' noninferjorità, u l-punti griżi jindikaw l-istimi tal-punti.
 Nota: LDH = lactate dehydrogenase; CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); FACIT = Evalwazzjoni Funzjonali tat-Terapija għal Mard Kroniku (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

Studju fuq pazjenti adulti b'PNH li qabel kienu ttrattati b'eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

L-istudju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab kien studju ta' Fazi 3 li dam 26 ġimgħa, multicentriku, open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv li twestaq fuq 195 pazjent b'PNH li kienu klinikament stabbli ($LDH \leq 1.5 \times ULN$) wara li kienu ttrattati b'eculizumab għal mill-inqas l-aħħar 6 xhur.

L-istorja medika ta' PNH kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab IV u eculizumab. L-istorja medika ta' trasfużjoni ta' 12-il xahar kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament ta' ravulizumab IV u eculizumab u aktar minn 87% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma kinux irċivew trasfużjoni fi żmien 12-il xahar li dahlu fl-istudju. Id-daqs tal-klonu PNH RBC medju totali kien 60.05%, id-daqs tal-klonu ta' PNH granulocita medju totali kien 83.30%, u d-daqs tal-klonu PNH monocita medju totali kien 85.86%.

Tabella 7 turi l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti b'PNH irregistrati fl-istudju dwar li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab, mingħajr ebda differenzi klinikament sinifikanti apparenti osservati bejn il-gruppi tat-trattament.

Tabella 7: Karatteristiċi fil-linja bażi fl-istudju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab

Parametru	Statistika	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Età (snin) waqt id-dijanżosi ta' PNH	Medja (SD) Medjan Min, mass	34.1 (14.41) 32.0 6, 73	36.8 (14.14) 35.0 11, 74
Età (snin) waqt l-ewwel infużjoni fl-istudju	Medja (SD) Medjan Min, mass	46.6 (14.41) 45.0 18, 79	48.8 (13.97) 49.0 23, 77
Sess tal-persuna (n, %)	Raġel Mara	50 (51.5) 47 (48.5)	48 (49.0) 50 (51.0)
Il-livelli ta' LDH qabel it-trattament	Medja (SD) Medjan	228.0 (48.71) 224.0	235.2 (49.71) 234.0
Numru ta' pazjenti bi trasfużjonijiet b'ċelluli tad-demem ħomor ippakkjati (pRBC)/bid-demem sħiħ fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	n (%)	13 (13.4)	12 (12.2)
Unitajiet ta' pRBC/demm sħiħ trasfużi fi żmien 12-il xahar qabel l-ewwel doża	Total Medja (SD) Medjan	103 7.9 (8.78) 4.0	50 4.2 (3.83) 2.5
Pazjenti bi kwalunkwe kundizzjoni ta' PNH ^a qabel il-kunsens infurmat	n (%)	90 (92.8)	96 (98.0)
Anemija		64 (66.0)	67 (68.4)
Ematurija jew emoglobinurija		47 (48.5)	48 (49.0)
Anemija aplastika		34 (35.1)	39 (39.8)
Insuffiċjenza tal-kliwi		11 (11.3)	7 (7.1)
Sindrome majelodisplastiku		3 (3.1)	6 (6.1)
Kumplikazzjonijiet tat-tqala		4 (4.1)	9 (9.2)
Oħrajn ^b		14 (14.4)	14 (14.3)

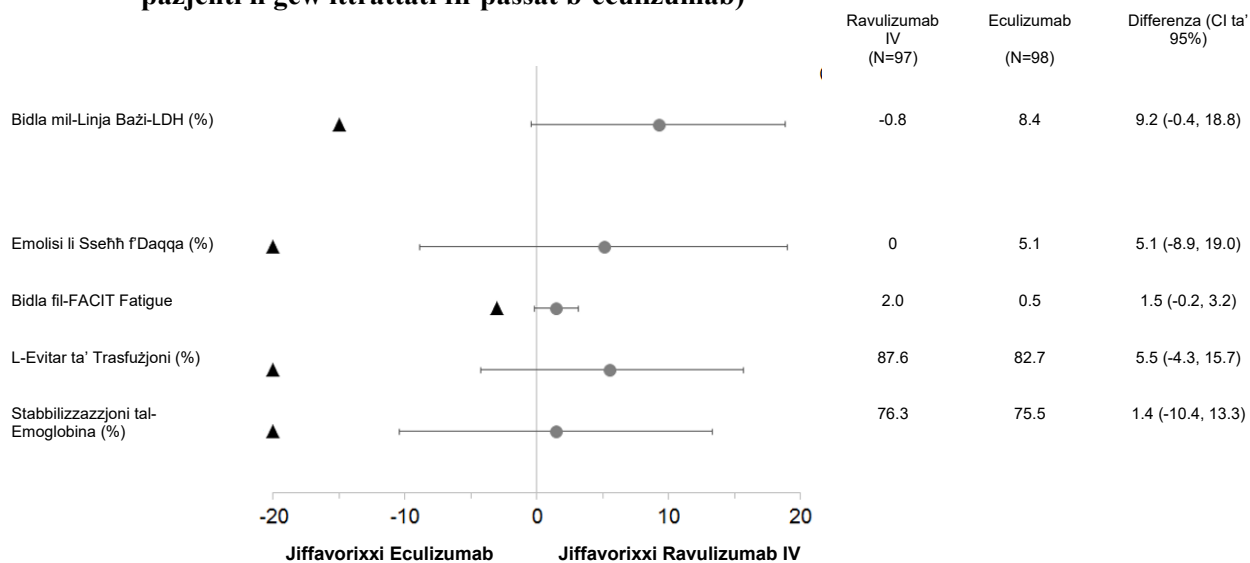
^a Ibbażati fuq l-istorja medika.

^b Il-kategorija "oħrajn" tinkludi newtrogenija, disfunzjoni tal-kliwi, u trombopenija, kif ukoll numru ta' kundizzjonijiet oħra

Il-punt tat-tmiem primarju kien emolisi kif imkejla skont il-bidla perċentwali ta' LDH mil-linja bażi. Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti b'emolisi li sseħħ f'daqqa, il-kwalità tal-ħajja (FACIT-Fatigue), l-evitar ta' trasfużjoni (TA, transfusion avoidance), u l-proporzjon ta' pazjenti b'emoglobina stabbilizzata.

Ravulizumab ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' eculizumab għall-punt tat-tmiem primarju, il-bidla perċentwali fl-LDH mil-linja bażi sa jum 183, u għall-4 punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kollha (Figura 2).

Figura 2: Analizi ta' punti tat-tmiem primarji u sekondarji – sett shih ta' analizi (studju dwar pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'eculizumab)



Nota: It-triangolu iswed jindika l-margini ta' noninferjorità, u l-punt griz jindika l-istimi tal-punti.
 Nota: LDH = lactate dehydrogenase; CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*).

Sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS)

Studju f'pazjenti adulti b'aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

L-istudju tal-adulti kien studju ta' Fażi 3, multicentriku, ta' fergħa waħda li sar f'pazjenti b'aHUS iddokumentata li qatt ma kienu rċievew trattament b'inibitur tal-komplement qabel ma ġew irreġistrati fl-istudju u kellhom evidenza ta' TMA. L-istudju kien jikkonsisti minn perjodu ta' evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgħa u l-pazjenti thallew jidhlu f'perjodu ta' estensjoni li jdm sa 4.5 snin. Ġew irreġistrati total ta' 58 pazjent b'aHUS iddokumentata. Il-kriterji tad-dhul kienu jeskludu pazjenti li kellhom TMA minħabba purpura tromboċitopenika trombotika (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) jew sindrome uremiku emolitiku relatat ma' *Escherichia coli* tat-tossina Shiga (STEC HUS, *Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome*). Żewġ pazjenti kienu esklużi mis-sett shih ta' analizi minħabba dijanjosi kkonfermata ta' STEC HUS. Tlieta u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom sinjali li mmanifestaw ruħhom f'partijiet oħra li mhux il-kliewi (kardjovaskulari, pulmonari, sistema nervuża ċentrali, gastrointestinali, ġilda, muskolu skeletriku) jew sintomi ta' aHUS fil-linja baži.

Tabella 8 tippreżenta d-demografika u l-karatteristiċi fil-linja baži ta' 56 pazjent adult irreġistrati fl-Istudju ALXN1210-aHUS-311 li kkostitwixxew is-sett shih ta' analizi.

Tabella 8: Karatteristiċi fil-linja baži fl-istudju dwar l-adulti

Parametru	Statistika	Ravulizumab (N = 56)
Età fiż-żmien meta ngħatat l-ewwel infużjoni (snin)	Medja (SD) Min, mass	42.2 (14.98) 19.5, 76.6
Sess tal-persuna Raġel	n (%)	19 (33.9)
Razza Asjatiċi Bojod Oħrajn	n (%)	15 (26.8) 29 (51.8) 12 (21.4)
Storja medika ta' trapjant	n (%)	8 (14.3)

Parametru	Statistika	Ravulizumab (N = 56)
Plejtliets ($10^9/L$) demm	n Medjan (min, mass)	56 95.25 (18, 473)
Emoglobina (g/L) demm	n Medjan (min, mass)	56 85.00 (60.5, 140)
LDH (U/L) fis-serum	n Medjan (min, mass)	56 508.00 (229.5, 3249)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	n (%) Medjan (min, mass)	55 10.00 (4, 80)
Pazjenti fuq id-dijalizi	N (%)	29 (51.8)
Pazjenti wara t-twelid	N (%)	8 (14.3)

Nota: Il-persentaġġi huma bbażati fuq in-numru ta' pazjenti totali.

Taqsiriet: eGFR = rata stmata tal-filtrazzjoni glomerulari (*estimated glomerular filtration rate*); LDH = lactate dehydrogenase; mass = massimu (*maximum*); min = minimu (*minimum*).

Il-punt ta' tmiem primarju kien Rispons ta' TMA Komplet matul il-Perjodu ta' Evalwazzjoni Inizjali ta' 26 ġimgha, kif tixhed in-normalizzazzjoni tal-parametri ematoloġiċi (għadd tal-plejtlits $\geq 150 \times 10^9/L$ u LDH ≤ 246 U/L) u titjib ta' $\geq 25\%$ fil-krejinina fis-serum mil-linja bażi. Il-pazjenti kellhom jissodisfaw kull kriterju tar-Rispons ta' TMA Komplet f'2 evalwazzjonijiet separati mill-inqas 4 ġimghat (28 jum) 'il bogħod minn xulxin, u kull kejl li jsir fl-intervall ta' bejniethom.

Ir-Rispons ta' TMA Komplet kien osservat fi 30 mis-56 pazjent (53.6%) matul il-perjodu ta' evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgha kif muri f'Tabella 9.

Tabella 9: Rispons ta' TMA Komplet u Analizi tal-Komponenti tar-Rispons ta' TMA Komplet Matul il-Perjodu ta' Evalwazzjoni Inizjali ta' 26 Ġimgha (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Individwu li Wera Rispons	
		n	Proporzjon (CI ta' 95%) ^a
Rispons ta' TMA Komplet	56	30	0.536 (0.396, 0.675)
Komponenti ta' Rispons ta' TMA Komplet			
Normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejtlits	56	47	0.839 (0.734, 0.944)
Normalizzazzjoni ta' LDH	56	43	0.768 (0.648, 0.887)
Titjib ta' $\geq 25\%$ fil-krejinina fis-serum mil-linja bażi	56	33	0.589 (0.452, 0.727)
Normalizzazzjoni ematoloġika	56	41	0.732 (0.607, 0.857)

^a CIs ta' 95% għall-proporzjon kienu bbażati fuq il-metodu ta' approssimazzjoni Gaussian asintomatiku bil-korrezzjoni għall-kontinwità.

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); LDH = lactate dehydrogenase;

TMA = mikroangjopatija trombotika (*thrombotic microangiopathy*).

Erba' pazjenti addizzjonali kellhom Rispons ta' TMA Komplet li kien ikkonfermat wara l-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali ta' 26 ġimgha (b'Rispons ta' TMA Komplet isehh f'Jiem 169, 302, 401 u 407), li rriżulta f'Rispons ta' TMA Komplet globali f'34 minn 56 pazjent (60.7%; CI ta' 95%: 47.0%, 74.4%). Ir-rispons tal-komponent individwali żdied għal 48 (85.7%; CI ta' 95%: 75.7%, 95.8%) pazjent għan-normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejtlits, 47 (83.9%; CI ta' 95%: 73.4%, 94.4%) pazjent għan-normalizzazzjoni ta' LDH, u 35 (62.5%; CI ta' 95%: 48.9%, 76.1%) pazjent għat-titjib fil-funzjoni renali.

Ir-Rispons ta' TMA Komplet inkiseb fi żmien medjan ta' 86 jum (7 sa 169 jum). Żieda fl-għadd medju tal-plejtlits giet osservata b'mod rapidu wara l-bidu ta' ravulizumab, li żdied minn $118.52 \times 10^9/L$ fil-linja bażi għal $240.34 \times 10^9/L$ f'Jum 8 u baqa' oghla minn $227 \times 10^9/L$ fil-viżti kollha sussegwenti fil-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali (26 ġimgha). B'mod simili, il-valur medju ta' LDH naqas mil-linja bażi matul l-ewwel xahrejn ta' trattament u nżamm matul il-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali (26 ġimgha).

Mill-pazjenti li kellhom CKD (*Chronic kidney disease*, marda tal-kliewi kronika) ta' Stadju 5, 67.6% (23/34) urew titjib ta' Stadju ta' CKD wiehed jew aktar. L-istadju tal-marda tal-kliewi kronika kompli jittjeb għal bosta pazjenti (19/30) wara li kisbu Rispons ta' TMA Komplet matul il-perjodu tal-evalwazzjoni inizjali ta' 26 gimgħa. 17 mid-29 pazjent li kienu jehtiegu dijaliżi meta dahlu fl-istudju setgħu jwaqqfu d-dijaliżi sat-tmiem tas-segwitu disponibbli, filwaqt li 6 minn 27 pazjent li ma kinux fuq id-dijaliżi fil-linja bażi kienu fuq id-dijaliżi fl-aħħar segwitu disponibbli. Tabella 10 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja sekondarji għal Studju ALXN1210-aHUS-311.

Tabella 10: Ir-riżultat tal-Effikaċja Sekondarju għal Studju ALXN1210-aHUS-311.

Parametri	Studju ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valur osservat (n=48)	Bidla mil-linja bażi (n=48)
Parametri ta' TMA ematoloġiċi, Jum 183		
Plejtliets (10 ⁹ /L) fid-demem		
Medja (SD)	237.96 (73.528)	114.79 (105.568)
Medjan	232.00	125.00
LDH (U/L) fis-serum		
Medja (SD)	194.46 (58.099)	-519.83 (572.467)
Medjan	176.50	-310.75
Żieda fl-emoglobina ta' ≥ 20 g/L mil-linja bażi b'riżultat ta' konferma matul il-Perjodu tal-Evalwazzjoni Inizjali		
m/n		40/56
proporzjon (CI ta' 95%)*		0.714 (0.587, 0.842)
Bidla fl-istadju ta' CKD mil-linja bażi, Jum 183		
Marru għall-aħjar ^a		
m/n		32/47
Proporzjon (CI ta' 95%)*		0.681 (0.529, 0.809)
Marru għall-agħar ^b		
m/n		2/13
Proporzjon (CI ta' 95%)*		0.154 (0.019, 0.454)
eGFR (mL/min/1.73 m ²), Jum 183	Valur osservat (n=48)	Bidla mil-linja bażi (n=47)
Medja (SD)	51.83 (39.162)	34.80 (35.454)
Medjan	40.00	29.00

Nota: n: numru ta' pazjenti b'*data* disponibbli għal evalwazzjoni speċifika fil-viżta ta' Jum 183. m: numru ta' pazjenti li jissodisfaw il-kriterju speċifiku. L-istadju tal-marda tal-kliewi kronika (CKD) huwa kklassifikat abbażi tal-Istadju tal-Marda tal-Kliewi Kronika tal-Fondazzjoni tal-Kliewi Nazżjonali (*National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*). Stadju 5 huwa kkunsidrat bħala l-aħjar kategorija, filwaqt li Stadju 1 huwa kkunsidrat bħala l-aħjar kategorija. Il-linja bażi hija dderivata abbażi tal-aħħar eGFR disponibbli qabel inbeda it-trattament. Marru għall-aħjar/Marru għall-agħar: meta mqabbel mal-istadju ta' CKD fil-linja bażi. *L-intervalli ta' kunfidenza ta' 95% (CIs ta' 95%) huma bbażati fuq limiti ta' kunfidenza eżatti bl-użu tal-metodu ta' Clopper-Pearson.^aJeskludi dawk b'CKD ta' Stadju 1 fil-linja bażi peress li ma jistgħux imorru għall-aħjar.^bJeskludi pazjenti fi Stadju 5 fil-linja bażi peress li ma jistgħux imorru għall-agħar. Taqsiriet: eGFR = rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (*estimated glomerular filtration rate*); LDH = lactate dehydrogenase; TMA = mikroangjopatija trombotika (*thrombotic microangiopathy*).

Popolazzjoni pedjatrika

Ravulizumab SC ma ġiex evalwat fil-pazjenti pedjatriċi.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bidjodisponibbiltà stmata tal-formulazzjoni għal taħt il-gilda ta' ravulizumab hija madwar 79% fil-pazjenti adulti bil-PNH. Il-koncentrazzjonijiet terapewtiċi jinkisbu immedjatement wara l-eewwel doża tat-trattament b'ravulizumab.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni medju (devjazzjoni standard [SD]) fi stat fiss għal pazjenti bit-trattament b'ravulizumab għal ġol-vina (jiġifieri pazjenti b'PNH; pazjenti adulti u pedjatriċi b'aHUS), u pazjenti bit-trattament b'ravulizumab għal taht il-ġilda (jiġifieri pazjenti adulti b'PNH huma ppreżentati f'Tabella 11.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Bħala antikorp monoklonali tal-immunoglobulina gamma (IgG, immunoglobulin gamma), ravulizumab huwa mistenni li jiġi metabolizzat fl-istess mod bħal kwalunkwe IgG endoġena (iddizintegrat fil-peptides żgħar u fl-amminoacidi permezz ta' passaġġi kataboliċi) u huwa soġġett għal eliminazzjoni simili. Ravulizumab fih biss ammino acidi li jseħħu b'mod naturali u m'għandu l-ebda metaboliti attivi magħrufa. Il-medja (SD) tal-*half-life* tal-eliminazzjoni u t-tneħħija terminali ta' ravulizumab f'pazjenti bit-trattament għal ġol-vina ta' ravulizumab (jiġifieri pazjenti adulti b'PNH; pazjenti adulti u pedjatriċi b'aHUS) u għal pazjenti bit-trattament għal taht il-ġilda b'ravulizumab (jiġifieri adulti b'PNH) huma ppreżentati f'Tabella 11.

Tabella 11: Distribuzzjoni, bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni wara t-trattament b'ravulizumab

	Pazjenti adulti b'PNH (IV)	Pazjenti adulti b'PNH (SC)	Pazjenti adulti u pedjatriċi b'aHUS (IV)
Volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (litri) Medja (SD)	5.35 (0.92)	5.30 (0.95)	5.22 (1.85)
<i>Half-life</i> tal-eliminazzjoni terminali (jiem) Medja (SD)	49.7 (9.0)	52.4 (9.72)	51.8 (16.2)
Tneħħija (litri/jum) Medja (SD)	0.08 (0.022)	0.07 (0.02)	0.08 (0.04)

Linearità/nuqqas ta' linearità

Ravulizumab wera farmakokinetika (PK, pharmacokinetics) lineari maż-żmien u proporzjonali għad-doża fuq id-doża u l-medda tal-kors studjati.

Popolazzjonijiet speċjali

Piż tal-ġisem

Il-piż tal-ġisem huwa kovarjant sinifikanti fuq il-PK ta' ravulizumab f'pazjenti b'PNH u aHUS.

Ma giet imwettqa l-ebda prova tal-effett tas-sess tal-persuna, ir-razza, l-età (gerjatrika), indeboliment epatiku jew renali fuq il-farmakokinetika ta' ravulizumab. Madankollu, abbażi ta' evalwazzjoni tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kien identifikat l-ebda impatt tas-sess tal-persuna, età, razza u funzjoni epatika jew renali fuq il-farmakokinetika ta' ravulizumab f'pazjenti b'PNH jew aHUS u bħala riżultat, l-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat li hu meħtieġ.

Il-farmakokinetika ta' ravulizumab IV giet studjata f'pazjenti b'aHUS b'medda ta' indeboliment renali u età, inkluż pazjenti li kienu qed jirċievu dijalizi. Ma ġew osservati l-ebda differenzi fil-parametri farmakokinetiċi nnutati f'dawn is-sottopopolazzjonijiet, inklużi pazjenti bi proteinurija.

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

Ma ġewx imwettqa studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva fl-annimali b'ravulizumab iżda ġew imwettqa fil-ġrieden b'antikorp inibitorju tal-komplement murine surrogate BB5.1. Ma ġew osservati

l-ebda effetti ċari marbuta mat-trattament jew effetti avversi fl-istudji dwar it-tossikoloġija riproduttiva bil-murine surrogate fil-ġrieden. Meta seħħ esponiment matern għall-antikorp waqt l-organoġenesi, ġew osservati żewġ każijiet ta' displażija tar-retina u każ wiehed ta' ernja ombelikali fost 230 wild li twieldu lill-ommijiet esposti għal doża ta' antikorp oġhla (madwar 4 darbiet aktar mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem ta' ravulizumab, abbażi ta' paragun bejn il-piż tal-ġisem); madankollu, l-esponiment ma żiedx l-imwiet fil-ġuf (mewt tal-fetu) jew l-imwiet fil-frieħ tat-twelid.

Ma twettqu l-ebda studji fuq l-annimali biex jevalwaw il-potenzjal ġenotossiku u karcinogeniku ta' ravulizumab.

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji mhux kliniċi bl-użu ta' molekula murine surrogate, BB5.1, fil-ġrieden, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Sodium phosphate monobasic monohydrate
Polysorbate 80
Arginine
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibilità, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħžen fi friġġ (2°C–8°C)

Tagħmlux fil-friża.

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni f' cartridge mimlij għal-lest m'għandhiex tithawwad jew titwaqqa'.

Żomm il-cartridge mimli għal-lest fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara t-tneħħija mill-friġġ, Ultomiris jista' jinħażen fil-kaxxa tal-kartun oriġinali fit-temperatura tal-kamra bejn 20 °C – 25 °C sa massimu ta' 3 ijiem. Terġax tpoġġih fil-friġġ. Armi wara 3 ijiem jekk ma jintużax.

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

Daqs tal-pakkett tal-cartridge mimli għal-lest wiehed u injettatur fuq il-ġisem wiehed għal kull kaxxa tal-kartun.

3.5 mL ta' soluzzjoni sterili f' cartridge mimli għal-lest b'doża waħda (polimeru tal-olefin ċikliku b'septum u piston tal-elastomer) b'kappa tar-reżina. Is-cartridge mimli għal-lest jiġi assemblat b'assemblaġġ b'invitar teleskopiku (TSA, *telescopic screw assembly*).

L-assemblaġġ tal-cartridge mimli għal-lest jiġi pakkjat flimkien ma' injettatur fuq il-ġisem. L-injettatur fuq il-ġisem huwa ddisinjat sabiex jintuża darba biss bl-assemblaġġ tal-cartridge mimli għal-lest ta' 3.5 mL prodvut.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet 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/1/19/1371/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Lulju 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva/i

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc.
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park, North Carolina 27709
L-ISTATI UNITI TAL-AMERKA

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
L-ISTATI UNITI TAL-AMERKA

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

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 5925
L-IRLANDA

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
L-IRLANDA

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
L-IRLANDA

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
IR-RENJU UNIT

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

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

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

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

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

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati 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. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

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

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

- Meta l-Aġenzija Ewropea dwar il-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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

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

Qabel it-tnedija/l-użu ta' Ultomiris f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv u ta' distribuzzjoni kkontrollata, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħrajn tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv u ta' distribuzzjoni kkontrollata huwa mmirat lejn l-edukazzjoni u l-istruzzjoni tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa/pazjenti dwar l-identifikazzjoni, il-monitoraġġ bir-reqqa, u/jew l-immaniġġjar xieraq ta' thassib dwar is-sigurtà magħżula assoċjati ma' Ultomiris.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Ultomiris ikun tqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti li huma mistennija li joħorgu riċetta jew jużaw Ultomiris, ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej li għandu jiġi ddistribwit permezz ta' korpi professjonali:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' tagħrif għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- **Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
 - Biex jiġu indirizzati r-riskji ta' infezzjoni meningokokkali, emolisi serja wara t-twaqqif tal-mediċina f'pazjenti b'PNH, komplikazzjonijiet severi ta' TMA f'pazjenti b'aHUS wara t-twaqqif ta' ravulizumab, immunogeniċità, infezzjonijiet serji, tumuri malinni u anormalitajiet ematoloġiċi f'pazjenti b'PNH, użu f'nisa tqal u li qed iredgħu.
 - It-trattament b'ravulizumab iżżid ir-riskju ta' infezzjonijiet *N. meningitidis*.

- Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' meningite.
- Il-htieġa li l-pazjenti jiġu mlaqqma kontra *N. meningitidis* ġimagħtejn qabel ma jirċievu ravulizumab u/jew biex jirċievu profilassi antibijotika.
- Ir-riskju ta' immunogeniċità u parir dwar il-monitoraġġ wara l-infużjoni.
- Ir-riskju li jiżviluppaw antikorpi għal ravulizumab.
- M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar tqaliet esposti. Ravulizumab għandu jingħata lil nisa tqal jekk ikun meħtieġ b'mod ċar biss. Il-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva f'nisa li jistgħu joħorġu tqal waqt u sa tmien xhur wara t-trattament. Pazjenti rġiel m'għandhomx jippruvaw ikollhom tfal jew jagħtu l-isperma għal sa tmien xhur wara t-trattament. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament u sa tmien xhur wara t-trattament.
- Riskju ta' emolisi serja wara t-twaqqif ta' ravulizumab u l-posponiment tal-ġhoti, il-kriterji tiegħu, il-monitoraġġ meħtieġ wara t-trattament u l-immaniġġjar propost tiegħu (PNH biss).
- Riskju ta' komplikazzjonijiet severi ta' TMA wara t-twaqqif ta' ravulizumab u l-posponiment tal-ġhoti, is-sinjali, sintomi, monitoraġġ u mmaniġġjar tagħha (aHUS biss).
- Il-htieġa li tispjega lil pazjenti u li taċċerta ruhek li jkun qed jifhmu dak li qed tispjagħhom:
 - ir-riskju tat-trattament b'ravulizumab (li jinkludi riskji potenzjali ta' tumuri malinni u anormalitajiet ematoloġiċi f'pazjenti b'PNH u infezzjonijiet serji)
 - Sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni meningokokkali u liema azzjoni għandha tittiehed
 - il-gwidi għall-pazjent/ġenitur u l-kontenut tagħhom
 - il-htieġa li jzommu fuqhom il-Kard tal-pazjent u biex jgħidu lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa li hu/hi qed jirċievu t-trattament b'ravulizumab
 - il-htieġa għal tilqim/profilassi antibijotika qabel it-trattament
 - ir-registrazzjoni fir-registri tal-PNH u tal-aHUS
- Dettalji tar-registru tal-PNH, registru tal-aHUS u kif tirreġistra l-pazjenti

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent/ġenitur għandu jkun fih:

- Fuljett ta' tagħrif
- Gwida għall-pazjent
- Gwida għall-ġenitur
- Kard tal-pazjent
- **Il-gwida għall-pazjent** jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
 - Biex jiġu indirizzati r-riskji ta' infezzjoni meningokokkali, emolisi serja wara t-twaqqif tal-medicina f'pazjenti b'PNH, komplikazzjonijiet severi ta' TMA f'pazjenti b'aHUS wara t-twaqqif ta' ravulizumab, immunogeniċità, infezzjonijiet serji, tumuri malinni u anormalitajiet ematoloġiċi f'pazjenti b'PNH, użu f'nisa tqal u li qed ireddegħu.
 - It-trattament b'ravulizumab iżżid ir-riskju ta' infezzjonijiet *N. meningitidis*.
 - Sinjali u sintomi ta' infezzjoni meningokokkali u l-htieġa li tikseb kura medika urgenti.
 - Il-kard tas-sigurtà tal-pazjent u l-htieġa li jzommuha fuqhom u li jgħidu lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa li huma qed jiġu ittrattati b'ravulizumab.
 - L-importanza ta' tilqima meningokokkali qabel it-trattament u/jew biex jirċievu profilassi antibijotika.
 - Ir-riskju ta' immunogeniċità minhabba ravulizumab, li jinkludu anafilassi, u l-htieġa għal monitoraġġ kliniku wara l-infużjoni.
 - Il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva f'nisa li jistgħu joħorġu tqal matul u sa tmien xhur wara t-trattament, u li t-treddiġh għandu jitwaqqaf matul u sa tmien xhur wara t-trattament. Pazjenti rġiel m'għandhomx jippruvaw ikollhom tfal jew jagħtu l-isperma għal sa tmien xhur wara t-trattament.
 - Riskju ta' emolisi serja wara t-twaqqif/posponiment tal-ġhoti ta' ravulizumab, is-sinjali u s-sintomi tagħhom u r-rakkomandazzjoni biex jikkonsultaw lil min jagħti r-ricetta qabel it-twaqqif/posponiment tal-ġhoti ta' ravulizumab (PNH biss).
 - Riskju ta' komplikazzjonijiet severi ta' TMA wara t-twaqqif/posponiment tal-ġhoti ta' ravulizumab, is-sinjali u s-sintomi tagħhom u r-rakkomandazzjoni biex jikkonsultaw lil min jagħti r-ricetta qabel it-twaqqif/posponiment tal-ġhoti ta' ravulizumab (aHUS biss)
 - Riskji potenzjali ta' infezzjonijiet severi u mhux neisserial u tumuri malinni u

- anormalitajiet ematoloġiċi f' pazjenti b'PNH ittrattati b' ravulizumab.
- Reġistrazzjoni fir-reġistri tal-PNH u tal-aHUS.
- **Il-gwida għall-ġenituri** (ipprovduta flimkien mal-gwidi għall-pazjenti, għall-formulazzjoni għal ġol-vina biss) għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
 - Biex wiehed jindirizza r-riskji ta' infezzjoni meningokokkali u infezzjonijiet serji fi trabi u tfal.
- **Il-Kard tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
 - Sinjali u sintomi ta' infezzjoni meningokokkali
 - Twissija biex tfitx kura medika immedjata jekk is-sintomi t'hawn fuq ikunu preżenti
 - Dikjarazzjoni li l-pazjent ikun qed jirċievi ravulizumab
 - Dettalji dwar lil min jista' jikkuntattja professjonist tal-kura tas-saħħa jekk ikun irid jirċievi informazzjoni addizzjonali
 - Il-Kard tal-pazjent għandha tinzamm għal 8 xhur wara l-aħħar doża ta' ravulizumab

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

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Ultomiris jitpoġġa fis-suq, ikun hemm sistema maħsuba biex tikkontrolla d-distribuzzjoni ta' Ultomiris lil hemm mil-livell ta' kontroll żgurata permezz ta' miżuri ta' rutina tal-minimizzazzjoni tar-riskju. Ir-rekwiziti li ġejjin iridu jiġu ssodisfati qabel il-prodott jinbiegħ:

- Preżentazzjoni ta' konferma bil-miktub tat-tilqima tal-pazjent kontra s-serotipi *N. Meningitidis* ta' infezzjoni meningokokkali kollha li huma disponibbli u/jew trattament antibijotiku profilattiku skont il-linja gwida nazzjonali kontra t-tilqim.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta fuq il-Kartuna 300 mg/30 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
ravulizumab

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

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

Wara d-dilwizzjoni bis-soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni tkun ta' 5 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium chloride, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vina wara d-dilwizzjoni.
Thallatx ma' Ultomiris 1 100 mg/11 mL (100 mg/mL) jew Ultomiris 300 mg/3 mL (100 mg/mL).

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

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

EU/1/19/1371/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Kunjett tal-ħgieg ta' Tip I li jintuża darba biss 300 mg/30 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat sterili
ravulizumab
(10 mg/mL)
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta fuq il-Kartuna 1 100 mg/11 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ultomiris 1 100 mg/11 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ravulizumab

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

Kunnett wiehed ta' 11 mL fih 1 100 mg ta' ravulizumab.
(100 mg/mL)

Wara d-dilwizzjoni bis-soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni tkun ta' 50 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, polysorbate 80, arginine, sucrose, u ilma għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vina wara d-dilwizzjoni.
Thallatx ma' Ultomiris 300 mg/30 mL (10 mg/mL).

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

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

EU/1/19/1371/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Kunjett tal-ħgieg ta' Tip I li jintuża darba biss 1 100 mg/11 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ultomiris 1 100 mg/11 mL koncentrat sterili
ravulizumab
(100 mg/mL)
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta fuq il-Kartuna 300 mg/3 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ultomiris 300 mg/3 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
ravulizumab

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

Kunnett wiehed ta' 3 mL fih 300 mg ta' ravulizumab.
(100 mg/mL)

Wara d-dilwizzjoni bis-soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni tkun ta' 50 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, polysorbate 80, arginine, sucrose, u ilma għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vina wara d-dilwizzjoni.
Thallatx ma' Ultomiris 300 mg/30 mL (10 mg/mL).

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

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

EU/1/19/1371/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Kunjett tal-ħgieg ta' Tip I li jintuża darba biss 300 mg/3 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ultomiris 300 mg/3 mL **konċentrat sterili.**

ravulizumab

(100 mg/mL)

IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAS-SISTEMA TA' GHOTI FUQ IL-ĠISEM

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ultomiris 245 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' cartridge
ravulizumab

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

Cartridge mimli għal-lest wieħed ta' 3.5 mL fih 245 mg ta' ravulizumab.
(70 mg/ml)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, polysorbate 80,
arginine, sucrose u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Din il-kaxxa tal-kartun fiha: cartridge 1 u injettatur fuq il-ġisem wieħed li jintuża darba biss

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-kaxxa tal-kartun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Thawwadx.

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

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

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

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

EU/1/19/1371/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ultomiris 245 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' FUQ IL-CARTRIDGE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ultomiris 245 mg injezzjoni
ravulizumab
Użu għal taħt il-ġilda biss.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ravulizumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet 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, kellew 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'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris
3. Kif għandek tuża Ultomiris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ultomiris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża

X'inhu Ultomiris

Ultomiris hija mediċina li fiha s-sustanza attiva ravulizumab u jappartjeni għal klassi ta' mediċini msejha antikorpi monoklonali, li jehlu ma' mira speċifika fil-ġisem. Ravulizumab gie mfassal biex jehel mal-proteina C5 tal-komplement, li hija parti mis-sistema ta' difiża tal-ġisem imsejha s-'sistema tal-komplement'.

Għalxiex jintuża Ultomiris

Ultomiris jintuża biex jittratta pazjenti adulti u tfal li jiżnu 10 kg u aktar b'marda msejha emoglobinurija notturna parossimali (PNH, *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement, u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas dawn l-aħħar 6 xhur. F'pazjenti b'PNH, is-sistema tal-komplement hija eċċessivament attiva u tattakka ċ-ċelluli tad-demem ħomor tagħhom, u dan jista' jwassal għal għadd ta' ċ-ċelluli tad-demem baxx (anemija), għeja, diffikultà biex wiehed jiffunzjona, uġiġħ, uġiġħ addominali, awrina skura, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tibra', disfunzjoni erettili u emboli fid-demem. Billi tehel ma' u timblokka l-proteina tal-komplement C5, din il-mediċina tista' twaqqaf proteini tal-komplement milli jattakkaw liċ-ċelluli tad-demem ħomor u b'hekk tikkontrolla s-sintomi tal-marda.

Ultomiris jintuża wkoll biex jittratta pazjenti adulti u tfal li jiżnu 10 kg u aktar li jkollhom marda li taffettwa s-sistema tad-demem u l-kliewi li tissejjaħ sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS, *atypical haemolytic uremic syndrome*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas 3 xhur. F'pazjenti b'aHUS, il-kliewi u l-arterji/vini tad-demem tagħhom, inklużi l-plejtlits, jistgħu jkunu infjammati, u dan jista' jwassal għal għadd baxx ta' demem (tromboċitopenija u anemija), tnaqqis jew telf tal-funzjoni tal-kliewi, emboli tad-demem, għeja u diffikultà fil-funzjonament. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred l-arterji/vini tad-demem vulnerabbli tiegħu stess u b'hekk jikkontrolla s-sintomi tal-marda inkluż ħsara lill-kliewi.

Ultomiris jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'ċertu tip ta' mard li jaffettwa l-muskoli msejjah Myasthenia Gravis ġeneralizzata (gMG, *generalized Myasthenia Gravis*). F'pazjenti b'gMG, il-muskoli tagħhom jistgħu jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immuni, li jista' jwassal għal dgħufija profonda fil-muskoli, indeboliment fil-vista u l-mobbiltà, qtugħ ta' nifs, għeja estrema, riskju ta' aspirazzjoni, u indeboliment notevoli fl-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-kapaċità tiegħu li jattakka u jeqred il-muskoli tiegħu stess biex itejjeb il-kontrazzjoni tal-muskoli, u b'hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u l-impatt tal-marda fuq l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris huwa indikat speċifikament għal pazjenti li jibqgħu sintomatiċi minkejja t-trattament b'terapiji oħra.

Ultomiris jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'marda tas-sistema nervuża ċentrali li taffettwa prinċipalment in-nervituri ottiċi (tal-ghajnejn) u s-sinsla tad-dahar imsejha Disturb tal-Ispettru tan-Newromijelite Ottika (NMOSD, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*). F'pazjenti b'NMOSD, in-nervituri ottiċi u s-sinsla tad-dahar jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immunitarja, li ma tkunx qed taħdem sew, u dan jista' jwassal għat-telf tal-vista f'għajjn waħda jew fiż-żewġ għajnejn, dgħufija jew nuqqas ta' moviment fir-riglejn jew fid-dirgħajn, spażmi li jwegġgħu, telf ta' sensazzjoni, problemi bil-funzjoni tal-bużżieqa tal-awrina u tal-imsaren u diffikultajiet notevoli fl-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons immuni anormali tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred in-nervituri ottiċi u tas-sinsla tad-dahar tiegħu stess, u b'hekk inaqqas ir-riskju ta' rikaduta jew attakk ta' NMOSD.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris

Tużax Ultomiris

- Jekk inti allergiku għal ravulizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk qatt ma tlaqqamt kontra infezzjoni meningokokkali.
- Jekk ikollok infezzjoni meningokokkali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Ultomiris.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria*

Minhabba li l-medicina timblokka s-sistema tal-komplement, li hija parti mid-difiżi tal-ġisem kontra infezzjoni, l-użu ta' Ultomiris iżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni meningokokkali kkawżata minn *Neisseria meningitidis*. Dawn huma infezzjonijiet severi li jaffettwaw il-kisja tal-moħħ li jistgħu jikkawżaw infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) u jistgħu jinfirxu madwar id-demm u l-ġisem (sepsi).

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel ma tibda tiegħu Ultomiris biex tiżgura li tirċievi tilqima kontra *Neisseria meningitidis* mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-terapija. Jekk ma tistax tingħata tilqima ġimagħtejn qabel, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam. Żgura li t-tilqima meningokokkali attwali tiegħek hija aġġornata. Għandek tkun konxju wkoll li t-tilqima mhux dejjem tipprevjeni din it-tip ta' infezzjoni. Skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jkollok bżonn xi miżuri supplimentari biex jipprevjenu l-infezzjoni.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali

Minhabba l-importanza li tiġi identifikata u ttrattata malajr kemm jista' jkun infezzjoni meningokokkali f'pazjenti li jirċievu Ultomiris, int se tkun ipprovdut b'Kard tal-pazjent li għandek iġġorr dejjem fuqek, li telenka s-sinjali u s-sintomi relevanti ta' infezzjoni/sepsi/enċefalite meningokokkali.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin, għandek minnufih tinforma lit-tabib tiegħek:

- uġiġħ ta' ras b'dardir jew rimettar
- uġiġħ ta' ras u deni
- uġiġħ ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes

- deni
- deni u raxx
- konfużjoni
- uġiġh fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal tal-influwenza
- għajnejn sensittivi għad-dawl

Trattament għal infezzjoni meningokokkali waqt li tkun qed tivvjagġa

Jekk tkun qed tivvjagġa f'regjun fejn ma tkunx tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mhux se tkun tista' tirċievi trattament mediku għal żmien temporanju, it-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti gġib miegħek. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi deskritti hawn fuq, għandek tiegħu l-kors ta' antibijotiċi skont ir-riċetta. Jekk jogħġbok zomm f'moħħok li xorta għandek tara tabib malajr kemm jista' jkun, anki jekk tħossok aħjar wara li tkun hadt l-antibijotiċi.

Infezzjonijiet

Qabel ma tibda Ultomiris, informa lit-tabib tiegħek dwar jekk għandek xi infezzjoni.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Meta jinghata Ultomiris, jista' jkollok reazzjonijiet għall-infużjoni (dripp) (reazzjoni marbuta mal-infużjoni) bħal uġiġh ta' ras, uġiġh fin-naħa t'isfel tad-dahar u wġiġh marbut mal-infużjoni. Xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluża anafilassi, reazzjoni allergika serja li twassal għal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament).

Tfal u adolexxenti

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

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' prekawzjonijiet speċjali għat-trattament ta' pazjenti minn 65 sena 'l fuq, għalkemm l-esperjenza b'Ultomiris f'pazjenti anzjani b'PNH, aHUS, jew NMOSD fi studji kliniċi hija limitata.

Mediċini oħra u Ultomiris

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

Tqala, treddiġh, u fertilità

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-effetti ta' din il-mediċina fuq tarbija li għadha ma twelditx mhumiex magħrufa. Għalhekk, kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa 8 xhur wara t-trattament għandha tintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Tqala/Treddiġh

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

Ultomiris mhux irakkommandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Ultomiris fih is-sodium

Ladarba tiġi dilwita b' soluzzjoni għal injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, din il-medicina fiha 2.65 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f' 720 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 133% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Għandek tikkunsidra dan jekk inti qieghed fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

3. Kif għandek tuża Ultomiris

Mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tiegħek se jagħtik tilqima kontra infezzjonijiet meningokokkali jekk ma nġhatajtx waħda qabel jew jekk it-tilqima tiegħek tkun skadiet. Jekk ma tistax tiġi mlaqqam mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tiegħek ser jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex inaqqsu r-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom inqas minn 18-il sena, it-tabib tiegħek ser jagħtihom tilqima (jekk mhux digà tkun nġhatat) kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjoni pnevmokokkali skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta' età.

Struzzjonijiet biex tużah kif suppost

Id-doża tiegħek ta' Ultomiris se tiġi kkalkulata mit-tabib tiegħek, abbażi tal-piż tal-ġisem tiegħek, kif muri f' Tabella 1. L-ewwel doża tiegħek tissejjaħ id-doża qawwija tal-bidu. Ġimagħtejn wara li tirċievi d-doża qawwija tal-bidu, se tingħata doża ta' manteniment ta' Ultomiris, u mbagħad din tirrepeti darba kull 8 ġimġhat għal pazjent li jiżen iżjed minn 20 kg u kull 4 ġimġhat għal pazjent li jiżen inqas minn 20 kg.

Jekk qabel kont qed tirċievi Ultomiris għal taħt il-ġilda (mogħti taħt il-ġilda permezz ta' injettatur fuq il-ġisem), mhi meħtieġa l-ebda doża qawwija tal-bidu. Id-doża ta' manteniment għal ġol-vina ta' Ultomiris għandha tingħata ġimġha wara l-aħħar doża tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' Ultomiris.

Jekk fil-passat kont qed tirċievi medicina oħra għal PNH, aHUS, gMG, jew NMOSD imsejha eculizumab, id-doża qawwija tal-bidu għandha tingħata ġimagħtejn wara l-aħħar infużjoni ta' eculizumab.

Tabella 1: Kors tad-dożagġ ta' Ultomiris skont il-piż tal-ġisem

Medda tal-piż tal-ġisem (kg)	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Doża ta' manteniment (mg)
10 sa inqas minn 20 ^a	600	600
20 sa inqas minn 30 ^a	900	2,100
30 sa inqas minn 40 ^a	1,200	2,700
40 sa inqas minn 60	2,400	3,000
60 sa inqas minn 100	2,700	3,300
aktar minn 100	3,000	3,600

^a Għal pazjenti b' PNH u aHUS biss.

Ultomiris jingħata bhala infużjoni (dripp) ġo vina. L-infużjoni se tieħu bejn wieħed u iehor sagħtejn.

Jekk tirċievi Ultomiris aktar milli suppost

Jekk tissuspetta li tkun aċċidentalment ingħatajt doża oġhla ta' Ultomiris minn dik li nġhatajt riċetta għaliha, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk tinsa appuntament biex tirċievi Ultomiris

Jekk tinsa appuntament, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement għal parir u ara s-sezzjoni hawn taħt "Jekk tieqaf tuża Ultomiris".

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal PNH

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' PNH jergħu jiffaċċaw b'aktar severità. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib għal mill-inqas 16-il ġimgħa.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu zieda fil-qerda taċ-ċelluli tad-demmm ħomor tiegħek, li tista' tikkawza:

- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demmm ħomor,
- Nuqqas sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli tad-demmm ħomor (anemija),
- Awrina skura,
- Għeja,
- Uġiġħ addominali,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Diffikultà biex tibra',
- Disfunzjoni erettili (impotenza),
- Konfużjoni jew bidla f'kemm tkun allert,
- Uġiġħ fis-sider, jew angina,
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi), jew
- Trombożi (embolu tad-demmm).

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

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal aHUS

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' aHUS jergħu jiffaċċaw. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu zieda fil-ħsara lill-arterji/vini tad-demmm zġħar, li tista' tikkawza:

- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (tromboċitopenija),
- Żieda sinifikanti fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmm tiegħek,
- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demmm ħomor,
- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliewi),
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi),
- Konfużjoni jew tiddil f'kemm tkun allert,
- Bidla fil-vista tiegħek,
- Uġiġħ fis-sider, jew angina,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Uġiġħ addominali, dijarea, jew
- Trombożi (embolu tad-demmm).

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

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal gMG

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' gMG jergħu jiffaċċaw. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Ultomiris. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli u r-riskji miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid ukoll jimmonitorjak mill-qrib.

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal NMOSD

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal jergħa' jfegġ NMOSD. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Ultomiris. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli u r-riskji miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid ukoll jimmonitorjak mill-qrib.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u jispjega r-riskji u l-benefiċċji ta' Ultomiris qabel it-trattament.

L-aktar effett sekondarju serju hu infezzjoni meningokokkali li tinkludi sepsi meningokokkali u enċefalite meningokokkali.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi ta' infezzjoni meningokokkali (ara sezzjoni 2 Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali), għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- Ugiġh ta' ras
- Dijarea, dardir, ugiġh addominali
- Deni (pyrexia), thossok għajjen/a (għeja kbira)
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- Rih normali (nazofaringite)
- Ugiġh fid-dahar, ugiġh fil-ġogi (artralġja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Sturdament
- Rimettar, skonfort fl-istonku wara l-ikel (dispepsija)
- Ħorriqija, raxx, ħakk fil-ġilda (prurite)
- Ugiġh fil-muskoli (mijaġġja), spażmi tal-muskoli
- Mard bhal influwenza, tertir tal-bard, dgħufija (astenija)
- Reazzjoni marbuta mal-infużjoni
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Infezzjoni meningokokkali
- Reazzjoni allergika serja li twassal għal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament (reazzjoni anafilattika)
- Infezzjoni gonokokkali

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Ultomiris

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-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C–8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Wara d-dilwizzjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, il-medicina għandha tintuża immedjatament, jew fi żmien 24 siegħa jekk tkun ġol-frigġ jew fi żmien 6 sigħat fit-temperatura tal-kamra.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ultomiris

- Is-sustanza attiva hi ravulizumab. Kull kunjett ta' soluzzjoni fih 300 mg ta' ravulizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium chloride, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

Din il-medicina fiha s-sodium (ara sezzjoni 2 "Ultomiris fih is-sodium").

Kif jidher Ultomiris u l-kontenut tal-pakkett

Ultomiris huwa pprezentat bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni (30 mL f' kunjett – daqs tal-pakkett ta' 1).

Ultomiris huwa soluzzjoni ċara għal trasluċida, ta' kulur kemxejn bajdani, u prattikament ħielsa mill-frac.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

II-Manifattur

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Struzzjonijiet għall-Użu għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa Kif Timmaniġġja Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni

1- Kif jiġi fornuta Ultomiris?

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

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

2- Qabel l-ghoti

Id-dilwizzjoni għandha titwettaq b'konformità mar-regoli ta' prattika tajba, partikularment fir-rigward ta' asepsis.

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibilità, Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux jithallat ma' Ultomiris 300 mg/3 mL jew 100 mg/11 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Ultomiris għandu jiġi ppreparat għall-ghoti minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat permezz tal-użu tat-teknika aseptika.

- Eżamina viżwalment is-soluzzjoni ta' Ultomiris għall-frac u telf ta' kulur.
- Iġbed l-ammont meħtieġ mill-kunjett(i) ta' Ultomiris billi tuża siringa sterili.
- Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal borża tal-infużjoni.
- Iddilwi Ultomiris għal konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/mL (konċentrazzjoni inizjali maqsuma bejn 2) billi żżid l-ammont adattat ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni mal-infużjoni skont l-istruzzjonijiet ipprovduti fit-tabella hawn taħt.

Tabella 1: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża qawwija tal-bidu

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 10 sa < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1.9)
≥ 20 sa < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1.5)
≥ 30 sa < 40 ^c	1,200	120	120	240	77 (1.3)
≥ 40 sa < 60	2,400	240	240	480	114 (1.9)
≥ 60 sa < 100	2,700	270	270	540	102 (1.7)
≥ 100	3,000	300	300	600	108 (1.8)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament

^b Ultomiris għandu biss jiġi dilwit bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

^c Għal pazjenti b'PNH u aHUS biss.

Tabella 2: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża ta' manteniment

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża ta' manteniment (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 10 sa < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1.9)
≥ 20 sa < 30 ^c	2,100	210	210	420	194 (3.3)
≥ 30 sa < 40 ^c	2,700	270	270	540	167 (2.8)
≥ 40 sa < 60	3,000	300	300	600	140 (2.3)
≥ 60 sa < 100	3,300	330	330	660	120 (2.0)
≥ 100	3,600	360	360	720	132 (2.2)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

^c Għal pazjenti b'PNH u aHUS biss.

Tabella 3: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża supplementari

Medda tal-piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża supplementari (mg)	Volum ta' ULTOMIRIS (mL)	Volum tad-dilwent ta' NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 40 sa < 60	600	60	60	120	30 (0.5)
	1,200	120	120	240	60 (1.0)
	1,500	150	150	300	72 (1.2)
≥ 60 sa < 100	600	60	60	120	23 (0.4)
	1,500	150	150	300	60 (1.0)
	1,800	180	180	360	65 (1.1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0.4)
	1,500	150	150	300	60 (1.0)
	1,800	180	180	360	65 (1.1)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

- Hawwad bil-mod il-borża tal-infużjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris biex tiżgura li l-prodott mediċinali u d-dilwent ikunu mħallta sew. Ultomiris m'għandux jiġi mċaqlaq bis-saħħa.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tithalla tishon sat-temperatura tal-kamra (18 °C–25 °C) billi tesponiha biss għall-arja ambjentali fuq madwar 30 min.
- Is-soluzzjoni dilwita ma tridx tissaħħan f' microwave jew bi kwalunkwe sors li jsaħħan minbarra t-temperatura tal-kamra prevalenti.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett għax il-prodott mediċinali ma fih l-ebda preservattivi.
- Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata immedjatament wara l-preparazzjoni. L-infużjoni għandha tingħata permezz ta' filtru ta' 0.2 µm.
- Jekk il-prodott mediċinali ma jintużax immedjatament wara d-dilwizzjoni, il-hinijiet tal-ħażna ma jridux jaqbu 24 siegħa f' 2 °C–8 °C jew 6 sigħat f' temperatura tal-kamra meta jiġi kkunsidrat il-hin mistenni għall-infużjoni.

3- Għoti

- Tagħtix Ultomiris bħala push għal ġol-vina jew injezzjoni bolus.
- Ultomiris għandu jingħata biss permezz ta' infużjoni għal ġol-vina.
- Is-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris għandha tingħata permezz ta' infużjoni għal ġol-vina fuq perjodu ta' madwar sagħtejn bl-użu ta' pompa tat-tip siringa jew pompa tal-infużjoni. M'hemmx bżonn li tipprotegi s-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris mid-dawl waqt l-ghoti lill-pazjent.

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

4- Immaniġġjar speċjali u ħażna

Aħżen fi frigiġ (2 °C–8 °C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ultomiris 1 100 mg/11 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ravulizumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet 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, kellew 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'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris
3. Kif għandek tuża Ultomiris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ultomiris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża

X'inhu Ultomiris

Ultomiris hija mediċina li fiha s-sustanza attiva ravulizumab u jappartjeni għal klassi ta' mediċini msejja antikorpi monoklonali, li jehlu ma' mira speċifika fil-ġisem. Ravulizumab gie mfassal biex jehel mal-proteina C5 tal-komplement, li hija parti mis-sistema ta' difiża tal-ġisem imsejja s-'sistema tal-komplement'.

Għalxiex jintuża Ultomiris

Ultomiris jintuża biex jittratta pazjenti adulti u tfal li jiżnu 10 kg u aktar b'marda msejja emoglobinurija notturna parossimali (PNH, *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas dawn l-aħħar 6 xhur. F'pazjenti b'PNH, is-sistema tal-komplement hija eċċessivament attiva u tattakka ċ-ċelluli tad-demmm ħomor tagħhom, u dan jista' jwassal għal għadd taċ-ċelluli tad-demmm baxx (anemija), għeja, diffikultà biex wiehed jiffunzjona, uġiġh, uġiġh addominali, awrina skura, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tibla', disfunzjoni erettile u emboli fid-demmm. Billi tehel ma' u timblokka l-proteina tal-komplement C5, din il-mediċina tista' twaqqaf proteini tal-komplement milli jattakkaw liċ-ċelluli tad-demmm ħomor u b'hekk tikkontrolla s-sintomi tal-marda.

Ultomiris jintuża wkoll biex jittratta pazjenti adulti u tfal li jiżnu 10 kg u aktar li jkollhom marda li taffettwa s-sistema tad-demmm u l-kliewi li tissejjaħ sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS, *atypical haemolytic uremic syndrome*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas 3 xhur. F'pazjenti b'aHUS, il-kliewi u l-arterji/vini tad-demmm tagħhom, inklużi l-plejtlits, jistgħu jkunu infjammati, u dan jista' jwassal għal għadd baxx ta' demmm (tromboċitopenija u anemija), tnaqqis jew telf tal-funzjoni tal-kliewi, emboli tad-demmm, għeja u diffikultà fil-funzjonament. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred l-arterji/vini tad-demmm vulnerabbli tiegħu stess u b'hekk jikkontrolla s-sintomi tal-marda inkluż ħsara lill-kliewi.

Ultomiris jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'ċertu tip ta' mard li jaffettwa l-muskoli msejjah Myasthenia Gravis ġeneralizzata (gMG, *generalized Myasthenia Gravis*). F'pazjenti b'gMG, il-muskoli tagħhom jistgħu jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immuni, li jista' jwassal għal dgħufija profonda fil-muskoli, indeboliment fil-vista u l-mobbiltà, qtugħ ta' nifs, għeja estrema, riskju ta' aspirazzjoni, u indeboliment notevoli fl-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-kapaċità tiegħu li jattakka u jeqred il-muskoli tiegħu stess biex itejjeb il-kontrazzjoni tal-muskoli, u b'hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u l-impatt tal-marda fuq l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris huwa indikat speċifikament għal pazjenti li jibqgħu sintomatiċi minkejja t-trattament b'terapiji oħra.

Ultomiris jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'marda tas-sistema nervuża ċentrali li taffettwa prinċipalment in-nervituri ottiċi (tal-ghajnejn) u s-sinsla tad-dahar imsejha Disturb tal-Ispettru tan-Newromijelite Ottika (NMOSD, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*). F'pazjenti b'NMOSD, in-nervituri ottiċi u s-sinsla tad-dahar jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immunitarja, li ma tkunx qed taħdem sew, u dan jista' jwassal għat-telf tal-vista f'għajjn waħda jew fiż-żewġ għajnejn, dgħufija jew nuqqas ta' moviment fir-riglejn jew fid-dirgħajn, spażmi li jwegġgħu, telf ta' sensazzjoni, problemi bil-funzjoni tal-bużżeġa tal-awrina u tal-imsaren u diffikultajiet notevoli fl-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons immuni anormali tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred in-nervituri ottiċi u tas-sinsla tad-dahar tiegħu stess, u b'hekk inaqqas ir-riskju ta' rikaduta jew attakk ta' NMOSD.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris

Tużax Ultomiris

- Jekk inti allergiku għal ravulizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk qatt ma tlaqqamt kontra infezzjoni meningokokkali.
- Jekk ikollok infezzjoni meningokokkali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Ultomiris.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria*

Minħabba li l-medicina timblokka s-sistema tal-komplement, li hija parti mid-difiżi tal-ġisem kontra infezzjoni, l-użu ta' Ultomiris iżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni meningokokkali kkawżata minn *Neisseria meningitidis*. Dawn huma infezzjonijiet severi li jaffettwaw il-kisja tal-moħħ li jistgħu jikkawżaw infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) u jistgħu jinfixxu madwar id-demmi u l-ġisem (sepsi).

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel ma tibda tiegħu Ultomiris biex tiżgura li tirċievi tilqima kontra *Neisseria meningitidis* mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-terapija. Jekk ma tistax tingħata tilqima ġimagħtejn qabel, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam. Żgura li t-tilqima meningokokkali attwali tiegħek hija aġġornata. Għandek tkun konxju wkoll li t-tilqima mhux dejjem tipprevjeni din it-tip ta' infezzjoni. Skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jkollok bżonn xi miżuri supplimentari biex jipprevjenu l-infezzjoni.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali

Minħabba l-importanza li tiġi identifikata u ttrattata malajr kemm jista' jkun infezzjoni meningokokkali f'pazjenti li jirċievu Ultomiris, int se tkun ipprovdut b'"Kard tal-pazjent" li għandek iġġorr dejjem fuqek, li telenka s-sinjali u s-sintomi rilevanti ta' infezzjoni/sepsi/enċefalite meningokokkali.

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjin, għandek minnufih tinforma lit-tabib tiegħek:

- uġiġh ta' ras b'dardir jew rimettar
- uġiġh ta' ras u deni

- uġiġh ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes
- deni
- deni u raxx
- konfużjoni
- uġiġh fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal tal-influwenza
- għajnejn sensittivi għad-dawl

Trattament għal infezzjoni meningokokkali waqt li tkun qed tivvjaġġa

Jekk tkun qed tivvjaġġa f'reġjun fejn ma tkunx tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mhux se tkun tista' tirċievi trattament mediku għal żmien temporanju, it-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti gġib miegħek. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi deskritti hawn fuq, għandek tieġu l-kors ta' antibijotiċi skont ir-riċetta. Jekk jogħġbok zomm f'moħħok li xorta għandek tara tabib malajr kemm jista' jkun, anki jekk tħossok aħjar wara li tkun hadt l-antibijotiċi.

Infezzjonijiet

Qabel ma tibda Ultomiris, informa lit-tabib tiegħek dwar jekk għandekx xi infezzjoni.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Meta jingħata Ultomiris, jista' jkollok reazzjonijiet għall-infużjoni (dripp) (reazzjoni marbuta mal-infużjoni) bħal uġiġh ta' ras, uġiġh fin-naħa t'isfel tad-dahar u wġiġh marbut mal-infużjoni. Xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluża anafilassi, reazzjoni allergika serja li twassal għal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament).

Tfal u adolexxenti

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

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' prekawzjonijiet speċjali għat-trattament ta' pazjenti minn 65 sena 'l fuq, għalkemm l-esperjenza b'Ultomiris f'pazjenti anzjani b'PNH, aHUS jew NMOSD fi studji kliniċi hija limitata.

Mediċini oħra u Ultomiris

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

Tqala, treddiġh, u fertilità

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-effetti ta' din il-mediċina fuq tarbija li għadha ma twelditx mhumiex magħrufa. Għalhekk, kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa 8 xhur wara t-trattament għandha tintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Tqala/Treddiġh

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

Ultomiris mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Ultomiris fih is-sodium

Ladarba tiġi dilwita b' soluzzjoni għal injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, din il-medicina fiha 0.18 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f' 72 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 9.1 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Għandek tikkunsidra dan jekk inti qiegħed fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

3. Kif għandek tuża Ultomiris

Mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tiegħek se jagħtik tilqima kontra infezzjonijiet meningokokkali jekk ma nġhatajtx waħda qabel jew jekk it-tilqima tiegħek tkun skadiet. Jekk ma tistax tiġi mlaqqam mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tiegħek ser jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex inaqqsu r-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom inqas minn 18-il sena, it-tabib tiegħek ser jagħtihom tilqima (jekk mhux diġà tkun nġhatat) kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjoni pnevmokokkali skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta' età.

Istruzzjonijiet biex tużah kif suppost

Id-doża tiegħek ta' Ultomiris se tiġi kkalkulata mit-tabib tiegħek, abbażi tal-piż tal-ġisem tiegħek, kif muri f' Tabella 1. L-ewwel doża tiegħek tissejjaħ id-doża qawwija tal-bidu. Ġimagħtejn wara li tirċievi d-doża qawwija tal-bidu, se tingħata doża ta' manteniment ta' Ultomiris, u mbagħad din tirrepeti darba kull 8 ġimġhat għal pazjent li jiżen iżjed minn 20 kg u kull 4 ġimġhat għal pazjent li jiżen inqas minn 20 kg.

Jekk qabel kont qed tirċievi Ultomiris għal taħt il-ġilda (mogħti taħt il-ġilda permezz ta' injettatur fuq il-ġisem), mhi meħtieġa l-ebda doża qawwija tal-bidu. Id-doża ta' manteniment għal ġol-vina ta' Ultomiris għandha tingħata ġimġha wara l-aħħar doża tal-formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' Ultomiris.

Jekk fil-passat kont qed tirċievi medicina oħra għal PNH, aHUS, gMG, jew NMOSD imsejha eculizumab, id-doża qawwija tal-bidu għandha tingħata ġimagħtejn wara l-aħħar infużjoni ta' eculizumab.

Tabella 1: Kors tad-dożaġġ ta' Ultomiris skont il-piż tal-ġisem

Medda tal-piż tal-ġisem (kg)	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Doża ta' manteniment (mg)
10 sa inqas minn 20 ^a	600	600
20 sa inqas minn 30 ^a	900	2,100
30 sa inqas minn 40 ^a	1,200	2,700
40 sa inqas minn 60	2,400	3,000
60 sa inqas minn 100	2,700	3,300
aktar minn 100	3,000	3,600

^a Għal pazjenti b'PNH u aHUS biss.

Ultomiris jingħata bħala infużjoni (dripp) ġo vina. L-infużjoni se tieħu bejn wieħed u ieħor 45 minuta.

Jekk tirċievi Ultomiris aktar milli suppost

Jekk tissuspetta li tkun aċċidentalment ingħatajt doża oġħla ta' Ultomiris minn dik li nġhatajt riċetta għaliha, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk tinsa appuntament biex tirċievi Ultomiris

Jekk tinsa appuntament, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għal parir u ara s-sezzjoni hawn taħt "Jekk tieqaf tuża Ultomiris".

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal PNH

Jekk tinterrampi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' PNH jergħu jiffaċċaw b'aktar severità. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib għal mill-inqas 16-il ġimgħa.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu żieda fil-qerda taċ-ċelluli tad-demmm ħomor tiegħek, li tista' tikkawża:

- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demmm ħomor,
- Nuqqas sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli tad-demmm ħomor (anemija),
- Awrina skura,
- Għeja,
- Uġiġħ addominali,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Diffikultà biex tibra',
- Disfunzjoni erettili (impotenza),
- Konfużjoni jew bidla f'kemm tkun allert,
- Uġiġħ fis-sider, jew angina,
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi), jew
- Trombożi (embolu tad-demmm).

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

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal aHUS

Jekk tinterrampi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' aHUS jergħu jiffaċċaw. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu żieda fil-ħsara lill-arterji/vini tad-demmm żgħar, li tista' tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (tromboċitopenija),
- Żieda sinifikanti fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmm tiegħek,
- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demmm ħomor,
- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliewi),
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun allert,
- Bidla fil-vista tiegħek,
- Uġiġħ fis-sider, jew angina,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Uġiġħ addominali, dijarea, jew
- Trombożi (embolu tad-demmm).

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

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal gMG

Jekk tinterrampi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' gMG jergħu jiffaċċaw. Jekk jogħgħbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Ultomiris. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli u r-riskji miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid ukoll jimmonitorjak mill-qrib.

Jekk tiegħaf tuża Ultomiris għal NMOSD

Jekk tinterrampi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal jergħa' jfegġ NMOSD. Jekk jogħgħbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Ultomiris. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli u r-riskji miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid ukoll jimmonitorjak mill-qrib.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekundarji possibbli miegħek u jispjega r-riskji u l-benefiċċji ta' Ultomiris qabel it-trattament.

L-aktar effett sekundarju serju hu infezzjoni meningokokkali li tinkludi sepsi meningokokkali u enċefalite meningokokkali.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi ta' infezzjoni meningokokkali (ara sezzjoni 2 Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali), għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk m'intix ċert x'inhuma l-effetti sekundarji hawn taħt, staqsi lit-tabib tiegħek biex jispjegahomlok.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- Uġiġħ ta' ras
- Dijarea, dardir, uġiġħ addominali
- Deni (pyrexia), thossok għajjen/a (għeja kbira)
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- Rih normali (nażofaringite)
- Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi (artralġja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Sturdament
- Rimettar, skonfort fl-istonku wara l-ikel (dispepsija)
- Ħorriqija, raxx, ħakk fil-ġilda (prurite)
- Uġiġħ fil-muskoli (mijaġġija), spażmi tal-muskoli
- Marda bhal influwenza, tertir tal-bard, dgħufija (astenija)
- Reazzjoni marbuta mal-infużjoni
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Infezzjoni meningokokkali
- Reazzjoni allergika serja li twassal għal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament (reazzjoni anafilattika)
- Infezzjoni gonokokkali

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif taħzen Ultomiris

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C–8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Wara d-dilwizzjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, il-medicina għandha tintuża immedjatement, jew fi żmien 24 siegħa jekk tkun ġol-frigġ jew fi żmien 4 sigħat fit-temperatura tal-kamra.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ultomiris

- Is-sustanza attiva hi ravulizumab. Kull kunjett ta' soluzzjoni fih 1 100 mg ta' ravulizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, polysorbate 80, arginine, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Din il-medicina fiha s-sodium (ara sezzjoni 2 "Ultomiris fih is-sodium").

Kif jidher Ultomiris u l-kontenut tal-pakkett

Ultomiris huwa pprezentat bħala koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (11 mL f'kunjett – daqs tal-pakkett ta' 1).

Ultomiris huwa soluzzjoni trasluċida, ta' kulur ċar għal safrani, prattikament hielsa mill-fraġ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

II-Manifattur

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
L-Irlanda

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Ir-renju Unit

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

Luxembourg/Luxemburg

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Struzzjonijiet għall-Użu għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa Kif Timmaniġġja Ultomiris 1 100 mg/11 mL konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni

1- Kif jiġi fornuta Ultomiris?

Kull kunjett ta' Ultomiris fih 1 100 mg ta' sustanza attiva f'11 mL ta' soluzzjoni tal-prodott.

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

2- Qabel l-ghoti

Id-dilwizzjoni għandha titwettaq b'konformità mar-regoli ta' prattika tajba, partikularment fir-rigward ta' asepsis.

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibilità, Ultomiris 1 100 mg/11 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux jithallat ma' Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Ultomiris għandu jiġi ppreparat għall-ghoti minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat permezz tal-użu tat-teknika aseptika.

- Eżamina viżwalment is-soluzzjoni ta' Ultomiris għall-frac u telf ta' kulur.
- Iġbed l-ammont meħtieġ mill-kunjett(i) ta' Ultomiris billi tuża siringa sterili.
- Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal borża tal-infużjoni.
- Iddilwi Ultomiris għal konċentrazzjoni finali ta' 50 mg/mL (konċentrazzjoni inizjali maqsuma bejn 2) billi żżid l-ammont adattat ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni mal-infużjoni skont l-istruzzjonijiet iprovduti fit-tabella hawn taħt.

Tabella 1: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża qawwija tal-bidu

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 10 sa < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0.8)
≥ 20 sa < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0.6)
≥ 30 sa < 40 ^c	1,200	12	12	24	31 (0.5)
≥ 40 sa < 60	2,400	24	24	48	45 (0.8)
≥ 60 sa < 100	2,700	27	27	54	35 (0.6)
≥ 100	3,000	30	30	60	25 (0.4)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

^c Għal pazjenti b'indikazzjonijiet ta' PNH u aHUS biss.

Tabella 2: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża ta' manteniment

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża ta' manteniment (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 10 sa < 20	600	6	6	12	45 (0.8)
≥ 20 sa < 30	2,100	21	21	42	75 (1.3)
≥ 30 sa < 40	2,700	27	27	54	65 (1.1)
≥ 40 sa < 60	3,000	30	30	60	55 (0.9)
≥ 60 sa < 100	3,300	33	33	66	40 (0.7)
≥ 100	3,600	36	36	72	30 (0.5)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

^c Għal pazjenti b'indikazzjonijiet ta' PNH u aHUS biss.

Tabella 3: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża supplementari

Medda tal-piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża supplementari (mg)	Volum ta' ULTOMIRIS (mL)	Volum tad-dilwent ta' NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 40 sa < 60	600	6	6	12	15 (0.25)
	1,200	12	12	24	25 (0.42)
	1,500	15	15	30	30 (0.5)
≥ 60 sa < 100	600	6	6	12	12 (0.20)
	1,500	15	15	30	22 (0.36)
	1,800	18	18	36	25 (0.42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0.17)
	1,500	15	15	30	15 (0.25)
	1,800	18	18	36	17 (0.28)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

- Hawwad bil-mod il-borża tal-infużjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris biex tiżgura li l-prodott mediċinali u d-dilwent ikunu mħallta sew. Ultomiris m'għandux jiġi mċaqlaq bis-saħħa.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tithalla tishon sat-temperatura tal-kamra (18 °C–25 °C) billi tesponiha biss għall-arja ambjentali fuq madwar 30 min.
- Is-soluzzjoni dilwita ma tridx tissaħħan f' microwave jew bi kwalunkwe sors li jsaħħan minbarra t-temperatura tal-kamra prevalenti.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett għax il-prodott mediċinali ma fih l-ebda preservattivi.
- Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata immedjatament wara l-preparazzjoni. L-infużjoni għandha tingħata permezz ta' filtru ta' 0.2 µm.
- Jekk il-prodott mediċinali ma jintużax immedjatament wara d-dilwizzjoni, il-hinijiet tal-ħażna ma jridux jaqbiżu 24 siegħa f' 2 °C–8 °C jew 4 sigħat f' temperatura tal-kamra meta jiġi kkunsidrat il-hin mistenni għall-infużjoni.

3- Għoti

- Tagħtix Ultomiris bħala push għal ġol-vina jew injezzjoni bolus.
- Ultomiris għandu jingħata biss permezz ta' infużjoni għal ġol-vina.
- Is-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris għandha tingħata permezz ta' infużjoni għal ġol-vina fuq perjodu ta' madwar 45 minuta bl-użu ta' pompa tat-tip siringa jew pompa tal-infużjoni. M'hemmx bżonn li tipprotegi s-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris mid-dawl waqt l-ghoti lill-pazjent.

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

4- Immaniġġjar speċjali u ħażna

Aħżen fi frigiġ (2 °C–8 °C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ultomiris 300 mg/3 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ravulizumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet 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, kellew 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'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris
3. Kif għandek tuża Ultomiris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ultomiris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża

X'inhu Ultomiris

Ultomiris hija mediċina li fiha s-sustanza attiva ravulizumab u jappartjeni għal klassi ta' mediċini msejja antikorpi monoklonali, li jehlu ma' mira speċifika fil-ġisem. Ravulizumab gie mfassal biex jehel mal-proteina C5 tal-komplement, li hija parti mis-sistema ta' difiża tal-ġisem imsejja s-'sistema tal-komplement'.

Għalxiex jintuża Ultomiris

Ultomiris jintuża biex jittratta pazjenti adulti u tfal li jiżnu 10 kg u aktar b'marda msejja emoglobinurija notturna parossimali (PNH, *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas dawn l-aħħar 6 xhur. F'pazjenti b'PNH, is-sistema tal-komplement hija eċċessivament attiva u tattakka ċ-ċelluli tad-demmm ħomor tagħhom, u dan jista' jwassal għal għadd taċ-ċelluli tad-demmm baxx (anemija), għeja, diffikultà biex wiehed jiffunzjona, uġiġħ, uġiġħ addominali, awrina skura, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tibla', disfunzjoni erettili u emboli fid-demmm. Billi tehel ma' u timblokka l-proteina tal-komplement C5, din il-mediċina tista' twaqqaf proteini tal-komplement milli jattakkaw liċ-ċelluli tad-demmm ħomor u b'hekk tikkontrolla s-sintomi tal-marda.

Ultomiris jintuża wkoll biex jittratta pazjenti adulti u tfal li jiżnu 10 kg u aktar li jkollhom marda li taffettwa s-sistema tad-demmm u l-kliwi li tissejjaħ sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS, *atypical haemolytic uremic syndrome*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas 3 xhur. F'pazjenti b'aHUS, il-kliwi u l-arterji/vini tad-demmm tagħhom, inklużi l-plejtlits, jistgħu jkunu infjammati, u dan jista' jwassal għal għadd baxx ta' demmm (tromboċitopenija u anemija), tnaqqis jew telf tal-funzjoni tal-kliwi, emboli tad-demmm, għeja u diffikultà fil-funzjonament. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-hila

tiegħu li jattakka u jeqred l-arterji/vini tad-demmi vulnerabbli tiegħu stess u b'hekk jikkontrolla s-sintomi tal-marda inkluż ħsara lill-kliewi.

Ultomiris jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'ċertu tip ta' mard li jaffettwa l-muskoli msejjah Myasthenia Gravis ġeneralizzata (gMG, *generalized Myasthenia Gravis*). F'pazjenti b'gMG, il-muskoli tagħhom jistgħu jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immuni, li jista' jwassal għal dgħufija profonda fil-muskoli, indeboliment fil-vista u l-mobbiltà, qtugħ ta' nifs, għeja estrema, riskju ta' aspirazzjoni, u indeboliment notevoli fl-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-kapaċità tiegħu li jattakka u jeqred il-muskoli tiegħu stess biex itejjeb il-kontrazzjoni tal-muskoli, u b'hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u l-impatt tal-marda fuq l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris huwa indikat speċifikament għal pazjenti li jibqgħu sintomatiċi minkejja t-trattament b'terapiji oħra.

Ultomiris jintuża wkoll għat-trattament ta' pazjenti adulti b'marda tas-sistema nervuża ċentrali li taffettwa prinċipalment in-nervituri ottiċi (tal-ghajnejn) u s-sinla tad-dahar imsejha Disturb tal-Ispettru tan-Newromijelite Ottika (NMOSD, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*). F'pazjenti b'NMOSD, in-nervituri ottiċi u s-sinla tad-dahar jiġu attakkati u ssirilhom ħsara mis-sistema immunitarja, li ma tkunx qed taħdem sew, u dan jista' jwassal għat-telf tal-vista f'għajnejn waħda jew fiż-żewġ għajnejn, dgħufija jew nuqqas ta' moviment fir-riġlejn jew fid-dirgħajn, spażmi li jwegġġgħu, telf ta' sensazzjoni, problemi bil-funzjoni tal-bużżieqa tal-awrina u tal-imsaren u diffikultajiet notevoli fl-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Ultomiris jista' jimblokka r-rispons immuni anormali tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred in-nervituri ottiċi u tas-sinla tad-dahar tiegħu stess, u b'hekk inaqqas ir-riskju ta' rikaduta jew attakk ta' NMOSD.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris

Tużax Ultomiris:

- Jekk inti allergiku għal ravulizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk qatt ma tlaqqamt kontra infezzjoni meningokokkali.
- Jekk ikollok infezzjoni meningokokkali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Ultomiris.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria*

Minħabba li l-medicina timblokka s-sistema tal-komplement, li hija parti mid-difiżi tal-ġisem kontra infezzjoni, l-użu ta' Ultomiris iżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni meningokokkali kkawżata minn *Neisseria meningitidis*. Dawn huma infezzjonijiet severi li jaffettwaw il-kisja tal-moħħ li jistgħu jikkawżaw infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) u jistgħu jinfirxu madwar id-demmi u l-ġisem (sepsi).

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel ma tibda tiegħu Ultomiris biex tiżgura li tirċievi tilqima kontra *Neisseria meningitidis* mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-terapija. Jekk ma tistax tingħata tilqima ġimagħtejn qabel, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam. Żgura li t-tilqima meningokokkali attwali tiegħek hija aġġornata. Għandek tkun konxju wkoll li t-tilqima mhux dejjem tipprevjeni din it-tip ta' infezzjoni. Skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jkollok b'żonn xi miżuri supplimentari biex jipprevjenu l-infezzjoni.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali

Minħabba l-importanza li tiġi identifikata u ttrattata malajr kemm jista' jkun infezzjoni meningokokkali f'pazjenti li jirċievu Ultomiris, int se tkun ipprovdut b'"Kard tal-pazjent" li għandek iġġorr dejjem fuqek, li telenka s-sinjali u s-sintomi relevanti ta' infezzjoni/sepsi/enċefalite meningokokkali.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin, għandek minnufih tinforma lit-tabib tiegħek:

- uġiġh ta' ras b'dardir jew rimettar
- uġiġh ta' ras u deni
- uġiġh ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes
- deni
- deni u raxx
- konfużjoni
- uġiġh fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal tal-influenza
- għajnejn sensittivi għad-dawl

Trattament għal infezzjoni meningokokkali waqt li tkun qed tivvjaġġa

Jekk tkun qed tivvjaġġa f'reġjun fejn ma tkunx tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mhux se tkun tista' tirċievi trattament mediku għal żmien temporanju, it-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti gġib miegħek. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi deskritti hawn fuq, għandek tiegħu l-kors ta' antibijotiċi skont ir-riċetta. Jekk jogħġbok żomm f'moħħok li xorta għandek tara tabib malajr kemm jista' jkun, anki jekk thossok aħjar wara li tkun haadt l-antibijotiċi.

Infezzjonijiet

Qabel ma tibda Ultomiris, informa lit-tabib tiegħek dwar jekk għandekx xi infezzjoni.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Meta jingħata Ultomiris, jista' jkollok reazzjonijiet għall-infużjoni (dripp) (reazzjoni marbuta mal-infużjoni) bħal uġiġh ta' ras, uġiġh fin-naħa t'isfel tad-dahar u wġiġh marbut mal-infużjoni. Xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluża anafilassi, reazzjoni allergika serja li twassal għal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament).

Tfal u adolexxenti

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

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' prekawzzjonijiet speċjali għat-trattament ta' pazjenti minn 65 sena 'l fuq, għalkemm l-esperjenza b'Ultomiris f'pazjenti anzjani b'PNH, aHUS, jew NMOSD fi studji kliniċi hija limitata.

Mediċini oħra u Ultomiris

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

Tqala, treddiġh, u fertilità

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-effetti ta' din il-mediċina fuq tarbija li għadha ma twelditx mhumiex magħrufa. Għalhekk, kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa 8 xhur wara t-trattament għandha tintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Tqala/Treddiġh

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 tiegħu din il-mediċina.

Ultomiris mhux irrakkommandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina m'ghandha l-ebda effett jew ftit li xejn ghandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Ultomiris fih is-sodium

Ladarba tigi dilwita b'soluzzjoni ghal injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, din il-medicina fiha 0.18 g sodium (il-komponent principali tal-melh tat-tisjir/li jintuza mal-ikel) f'72 mL fid-doza massima. Dan huwa ekwivalenti ghal 9.1 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li ghandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Ghandek tikkunsidra dan jekk inti qieghed fuq dieta kkontrollata tas-sodium.

3. Kif ghandek tuza Ultomiris

Mill-inqas gimaghtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tieghek se jaghtik tilqima kontra infezzjonijiet meningokokkali jekk ma nghatajtx wahda qabel jew jekk it-tilqima tieghek tkun skadiet. Jekk ma tistax tigi mlaqqam mill-inqas gimaghtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tieghek ser jaghtik ricetta ghal antibijotiċi biex inaqqsu r-riskju ta' infezzjoni sa gimaghtejn wara li tkun gejt imlaqqam.

Jekk it-tifel/tifla tieghek ghandhom inqas minn 18-il sena, it-tabib tieghek ser jaghtihom tilqima (jekk mhux digà tkun nghatat) kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjoni pnevmokokkali skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim ghal kull grupp ta' età.

Struzzjonijiet biex tuzah kif support

Id-doza tieghek ta' Ultomiris se tigi kkalkulata mit-tabib tieghek, abbazi tal-piz tal-gisem tieghek, kif muri f'Tabella 1. L-ewwel doza tieghek tissegghja id-doza qawwija tal-bidu. Gimaghtejn wara li tircievi d-doza qawwija tal-bidu, se tinghata doza ta' manteniment ta' Ultomiris, u mbaghad din tirrepeti darba kull 8 gimghat ghal pazjent li jizen izjed minn 20 kg u kull 4 gimghat ghal pazjent li jizen inqas minn 20 kg.

Jekk qabel kont qed tircievi Ultomiris ghal taht il-gilda (moghti taht il-gilda permezz ta' injettatur fuq il-gisem), mhi mehtiegha l-ebda doza qawwija tal-bidu. Id-doza ta' manteniment ghal gol-vina ta' Ultomiris ghandha tinghata gimgha wara l-ahhar doza tal-formulazzjoni ghal taht il-gilda ta' Ultomiris.

Jekk fil-passat kont qed tircievi medicina ohra ghal PNH, aHUS, gMG jew NMOSD imsejha eculizumab, id-doza qawwija tal-bidu ghandha tinghata gimaghtejn wara l-ahhar infuzjoni ta' eculizumab.

Tabella 1: Kors tad-dozaġġ ta' Ultomiris skont il-piz tal-gisem

Medda tal-piz tal-gisem (kg)	Doza qawwija tal-bidu (mg)	Doza ta' manteniment (mg)
10 sa inqas minn 20 ^a	600	600
20 sa inqas minn 30 ^a	900	2,100
30 sa inqas minn 40 ^a	1,200	2,700
40 sa inqas minn 60	2,400	3,000
60 sa inqas minn 100	2,700	3,300
aktar minn 100	3,000	3,600

^a Ghal pazjenti b'PNH u aHUS biss.

Ultomiris jinghata bhala infuzjoni (dripp) go vina. L-infuzjoni se tiehu bejn wiehed u iehor 45 minuta.

Jekk tircievi Ultomiris aktar milli support

Jekk tissuspetta li tkun accidentialment inghatajt doza oghla ta' Ultomiris minn dik li nghatajt ricetta ghaliha, jekk joghgbok ikkuntattja lit-tabib tieghek ghal parir.

Jekk tinsa appuntament biex tirċievi Ultomiris

Jekk tinsa appuntament, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement għal parir u ara s-sezzjoni hawn taħt “Jekk tieqaf tuża Ultomiris”.

Jekk tieqaf tuża Ultomiris għal PNH

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' PNH jergħu jifjaċċaw b'aktar severità. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib għal mill-inqas 16-il ġimgħa.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu zieda fil-qerda taċ-ċelluli tad-demm ħomor tiegħek, li tista' tikkawża:

- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demm ħomor,
- Nuqqas sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli tad-demm ħomor (anemija),
- Awrina skura,
- Għeja,
- Uġiġħ addominali,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Diffikultà biex tibla',
- Disfunzjoni erettili (impotenza),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun allert,
- Uġiġħ fis-sider, jew anġina,
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi), jew
- Trombożi (embolu tad-demm).

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

Jekk tieqaf tuża Ultomiris għal aHUS

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b'Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' aHUS jergħu jifjaċċaw. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu zieda fil-hsara lill-arterji/vini tad-demm żgħar, li tista' tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (tromboċitopenija),
- Żieda sinifikanti fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demm tiegħek,
- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demm ħomor,
- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliewi),
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun allert,
- Bidla fil-vista tiegħek,
- Uġiġħ fis-sider, jew anġina,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Uġiġħ addominali, dijarea, jew
- Trombożi (embolu tad-demm).

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

Jekk tieqaf tuża Ultomiris għal gMG

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b'Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' gMG jergħu jifjaċċaw. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Ultomiris. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli u r-riskji miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid ukoll jimmonitorjak mill-qrib.

Jekk tieqaf tuża Ultomiris għal NMOSD

Jekk tinterrampi jew twaqqaf it-trattament b'Ultomiris tista' twassal jerga' jfegġ NMOSD. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf Ultomiris. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli u r-riskji miegħek. It-tabib tiegħek se jkun irid ukoll jimmonitorjak mill-qrib.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u jispjega r-riskji u l-benefiċċji ta' Ultomiris qabel it-trattament.

L-aktar effett sekondarju serju hu infezzjoni meningokokkali li tinkludi sepsi meningokokkali u enċefalite meningokokkali.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi ta' infezzjoni meningokokkali (ara sezzjoni 2 Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali), għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- Uġiġh ta' ras
- Dijarea, dardir, uġiġh addominali,
- Deni (pyrexia), thossok għajjen/a (għeja kbira)
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- Rih normali (nazofaringite)
- Uġiġh fid-dahar, uġiġh fil-ġogi (artralġja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Sturdament
- Rimettar, skonfort fl-istonku wara l-ikel (dispepsija)
- Ħorriqija, raxx, ħakk fil-ġilda (prurite)
- Uġiġh fil-muskoli (mjalġija) u spażmi tal-muskoli
- Marda bhal influwenza, tertir tal-bard, dgħufija (astenija)
- Reazzjoni marbuta mal-infużjoni
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Infezzjoni meningokokkali
- Reazzjoni allergika serja li twassal għal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament (reazzjoni anafilattika)
- Infezzjoni gonokokkali

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Ultomiris

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-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C–8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Wara d-dilwizzjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, il-medicina għandha tintuża immedjatament, jew fi żmien 24 siegħa jekk tkun ġol-friġġ jew fi żmien 4 sigħat fit-temperatura tal-kamra.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ultomiris

- Is-sustanza attiva hi ravulizumab. Kull kunjett ta' soluzzjoni fih 300 mg ta' ravulizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, polysorbate 80, arginine, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Din il-medicina fiha s-sodium (ara sezzjoni 2 "Ultomiris fih is-sodium").

Kif jidher Ultomiris u l-kontenut tal-pakkett

Ultomiris huwa ppreżentat bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (3 mL f'kunjett – daqs tal-pakkett ta' 1).

Ultomiris huwa soluzzjoni trasluċida, ta' kulur ċar għal safrani, prattikament hielsa mill-fراك.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-Manifattur

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
L-Irlanda

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Ir-Renju Unit

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

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS

Tel: +44 (0) 800 028 4394

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: <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Struzzjonijiet għall-Użu għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa Kif Timmaniġġja Ultomiris 300 mg/3 mL konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni

1- Kif jiġi fornuta Ultomiris?

Kull kunjett ta' Ultomiris fih 300 mg ta' sustanza attiva f'3 mL ta' soluzzjoni tal-prodott.

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

2- Qabel l-ghoti

Id-dilwizzjoni għandha titwettaq b'konformità mar-regoli ta' prattika tajba, partikularment fir-rigward ta' asepsis.

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, Ultomiris 300 mg/3 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m'għandux jithallat ma' Ultomiris 300 mg/30 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Ultomiris għandu jiġi ppreparat għall-ghoti minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat permezz tal-użu tat-teknika aseptika.

- Eżamina viżwalment is-soluzzjoni ta' Ultomiris għall-frac u telf ta' kulur.
- Iġbed l-ammont meħtieġ mill-kunjett(i) ta' Ultomiris billi tuża siringa sterili.
- Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal borża tal-infużjoni.
- Iddilwi Ultomiris għal konċentrazzjoni finali ta' 50 mg/mL (konċentrazzjoni inizjali maqsuma bejn 2) billi żżid l-ammont adattat ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni mal-infużjoni skont l-istruzzjonijiet iprovduti fit-tabella hawn taħt.

Tabella 1: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża qawwija tal-bidu

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża qawwija tal-bidu (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 10 sa < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0.8)
≥ 20 sa < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0.6)
≥ 30 sa < 40 ^c	1,200	12	12	24	31 (0.5)
≥ 40 sa < 60	2,400	24	24	48	45 (0.8)
≥ 60 sa < 100	2,700	27	27	54	35 (0.6)
≥ 100	3,000	30	30	60	25 (0.4)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

^c Għal pazjenti b'indikazzjonijiet ta' PNH u aHUS biss.

Tabella 2: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża ta' manteniment

Medda ta' piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża ta' manteniment (mg)	Volum ta' Ultomiris (mL)	Volum ta' dilwent NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sigħat)
≥ 10 sa < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0.8)
≥ 20 sa < 30 ^c	2,100	21	21	42	75 (1.3)
≥ 30 sa < 40 ^c	2,700	27	27	54	65 (1.1)
≥ 40 sa < 60	3,000	30	30	60	55 (0.9)
≥ 60 sa < 100	3,300	33	33	66	40 (0.7)
≥ 100	3,600	36	36	72	30 (0.5)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-ttrattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

^c Għal pazjenti b'indikazzjonijiet ta' PNH u aHUS biss.

Tabella 3: Tabella ta' referenza għall-ghoti ta' doża supplementari

Medda tal-piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża supplementari (mg)	Volum ta' ULTOMIRIS (mL)	Volum tad-dilwent ta' NaCl ^b (mL)	Volum totali (mL)	Tul minimu tal-infużjoni minuti (sighat)
≥ 40 sa < 60	600	6	6	12	15 (0.25)
	1,200	12	12	24	25 (0.42)
	1,500	15	15	30	30 (0.5)
≥ 60 sa < 100	600	6	6	12	12 (0.20)
	1,500	15	15	30	22 (0.36)
	1,800	18	18	36	25 (0.42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0.17)
	1,500	15	15	30	15 (0.25)
	1,800	18	18	36	17 (0.28)

^a Piż tal-ġisem fiż-żmien tat-trattament

^b Ultomiris għandu jiġi dilwit biss bl-użu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

- Hawwad bil-mod il-borża tal-infużjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris biex tiżgura li l-prodott mediċinali u d-dilwent ikunu mħallta sew. Ultomiris m'għandux jiġi mċaqlaq bis-saħħa.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tithalla tishon sat-temperatura tal-kamra (18 °C–25 °C) billi tesponiha biss għall-arja ambjentali fuq madwar 30 min.
- Is-soluzzjoni dilwita ma tridx tissaħħan f' microwave jew bi kwalunkwe sors li jsaħħan minbarra t-temperatura tal-kamra prevalenti.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett għax il-prodott mediċinali ma fih l-ebda preservattivi.
- Is-soluzzjoni ppreparata għandha tinghata immedjatament wara l-preparazzjoni. L-infużjoni għandha tinghata permezz ta' filtru ta' 0.2 µm.
- Jekk il-prodott mediċinali ma jintużax immedjatament wara d-dilwizzjoni, il-hinijiet tal-ħażna ma jridux jaqbu 24 siegħa f' 2 °C–8 °C jew 4 siegħat f' temperatura tal-kamra meta jiġi kkunsidrat il-hin mistenni għall-infużjoni.

3- Ghoti

- Tagħtix Ultomiris bħala push għal ġol-vina jew injezzjoni bolus.
- Ultomiris għandu jinghata biss permezz ta' infużjoni għal ġol-vina.
- Is-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris għandha tinghata permezz ta' infużjoni għal ġol-vina fuq perjodu ta' madwar 45 minuta bl-użu ta' pompa tat-tip siringa jew pompa tal-infużjoni. M'hemmx bżonn li tipprotegi s-soluzzjoni dilwita ta' Ultomiris mid-dawl waqt l-għoti lill-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk iseħh avveniment avvers waqt l-għoti ta' Ultomiris, l-infużjoni tista' tinghata aktar bil-mod jew titwaqqaf fid-diskrezzjoni tat-tabib.

4- Immaniġġjar speċjali u ħażna

Ahżen fi frigg (2 °C–8 °C). Tagħmlux fil-friża. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl. Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ultomiris 245 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'cartridge ravulizumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet 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, kellew 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'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris
3. Kif għandek tuża Ultomiris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ultomiris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ultomiris u għalxiex jintuża

X'inhu Ultomiris

Ultomiris hija mediċina li fiha s-sustanza attiva ravulizumab u jappartjeni għal klassi ta' mediċini msejha antikorpi monoklonali, li jehlu ma' mira speċifika fil-ġisem. Ravulizumab gie mfassal biex jehel mal-proteina C5 tal-komplement, li hija parti mis-sistema ta' difiża tal-ġisem imsejha s-'sistema tal-komplement'.

Ultomiris għandu mill-individwu nnifsu jew minn persuna li tiegħu ħsieb lill-individwu wara li jsir taħriġ minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat.

Għalxiex jintuża Ultomiris

Ultomiris jintuża biex jittratta pazjenti adulti b'marda msejha emoglobinurija notturna parossimale (PNH, *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas dawn l-aħħar 6 xhur.

F'pazjenti b'PNH, is-sistema tal-komplement hija eċċessivament attiva u tattakka ċ-ċelluli tad-demmm ħomor tagħhom, u dan jista' jwassal għal għadd ta' ċ-ċelluli tad-demmm baxx (anemija), għeja, diffikultà biex wieħed jiffunzjona, uġiġħ, uġiġħ addominali, awrina skura, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tibla', disfunzjoni erettili u emboli fid-demmm. Billi teħel ma' u timblokka l-proteina tal-komplement C5, din il-mediċina tista' twaqqaf proteini tal-komplement milli jattakkaw liċ-ċelluli tad-demmm ħomor u b'hekk tikkontrolla s-sintomi tal-marda.

Ultomiris jintuża wkoll biex jittratta pazjenti adulti li jkollhom marda li taffettwa s-sistema tad-demmm u l-kliwi li tissejjaħ sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS, *atypical haemolytic uremic syndrome*), inklużi pazjenti mhux ittrattati b'inibitur tal-komplement u pazjenti li rċevew eculizumab għal mill-inqas 3 xhur. F'pazjenti b'aHUS, il-kliwi u l-arterji/vini tad-demmm tagħhom, inklużi l-plejtlits, jistgħu jkunu infjammati, u dan jista' jwassal għal għadd baxx ta' demmm (tromboċitopenija u anemija), tnaqqis jew telf tal-funzjoni tal-kliwi, emboli tad-demmm, għeja u diffikultà fil-funzjonament. Ravulizumab jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li

jattakka u jeqred l-arterji/vini tad-demmm vulnerabbli tiegħu stess u b'hekk jikkontrolla s-sintomi tal-marda inkluż hsara lill-kliewi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ultomiris

Tużax Ultomiris:

- Jekk inti allergiku għal ravulizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk qatt ma tlaqqamt kontra infezzjoni meningokokkali.
- Jekk ikollok infezzjoni meningokokkali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Ultomiris.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria*

Minhabba li l-medicina timblokka s-sistema tal-komplement, li hija parti mid-difiżi tal-ġisem kontra infezzjoni, l-użu ta' Ultomiris iżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni meningokokkali kkawżata minn *Neisseria meningitidis*. Dawn huma infezzjonijiet severi li jaffettwaw il-kisja tal-moħħ u jistgħu jinfirxu madwar id-demmm u l-ġisem (sepsi).

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel ma tibda tieħu Ultomiris biex tiżgura li tirċievi tilqima kontra *Neisseria meningitidis* mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-terapija. Jekk ma tistax tingħata tilqima ġimagħtejn qabel, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam. Żgura li t-tilqima meningokokkali attwali tiegħek hija aġġornata. Għandek tkun konxju wkoll li t-tilqima mhux dejjem tipprevjeni din it-tip ta' infezzjoni. Skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jkollok b'żonn xi miżuri supplimentari biex jipprevjenu l-infezzjoni.

Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali

Minhabba l-importanza li tiġi identifikata u ttrattata malajr kemm jista' jkun infezzjoni meningokokkali f'pazjenti li jirċievu Ultomiris, int se tkun ipprovdut b'“Kard tal-pazjent” li għandek iġġorr dejjem fuqek, li telenka s-sinjali u s-sintomi relevanti ta' infezzjoni meningokokkali/sepsi. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin, għandek minnufih tinforma lit-tabib tiegħek:

- uġiġħ ta' ras b'dardir jew rimettar
- uġiġħ ta' ras u deni
- uġiġħ ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes
- deni
- deni u raxx
- konfużjoni
- uġiġħ fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal tal-influwenza
- għajnejn sensitivi għad-dawl

Trattament għal infezzjoni meningokokkali waqt li tkun qed tivvjagġa

Jekk tkun qed tivvjagġa f'reġjun fejn ma tkunx tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mhux se tkun tista' tirċievi trattament mediku għal żmien temporanju, it-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti ġġib miegħek. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi deskritti hawn fuq, għandek tieħu l-kors ta' antibijotiċi skont ir-riċetta. Jekk jogħġbok zomm f'moħħok li xorta għandek tara tabib malajr kemm jista' jkun, anki jekk tħossok aħjar wara li tkun hadt l-antibijotiċi.

Infazzjonijiet

Qabel ma tibda Ultomiris, informa lit-tabib tiegħek dwar jekk għandekx xi infezzjoni.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Meta jinghata Ultomiris, jista' jkollok reazzjonijiet għall-injezzjoni bħal uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-parti t'isfel tad-dahar, u wġiġħ fis-sit tal-injezzjoni.

Allergiji għall-kolla tal-injettatur fuq il-ġisem

L-injettatur fuq il-ġisem ta' Ultomiris juża kolla akrilika u jista' jikkawża reazzjoni allergika. Qabel ma tibda Ultomiris, informa lit-tabib tiegħek jekk għandek allergija għal kolla akrilika.

Jekk ikollok reazzjoni allergika waqt l-għoti ta' Ultomiris, neħhi l-injettatur fuq il-ġisem u fittex l-għajnuna medika minnufih.

Mediċini oħra u Ultomiris

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

Tqala, treddiġh, u fertilità

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-effetti ta' din il-mediċina fuq tarbija li għadha ma twelditx mhumiex magħrufa. Għalhekk, kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa 8 xhur wara t-trattament għandha tintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Tqala/Treddiġh

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 tiegħu din il-mediċina.

Ultomiris mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Ultomiris

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' Ultomiris soluzzjoni għall-injezzjoni ta' hija ta' 490 mg mogħtija darba fil-ġimgħa għal pazjenti adulti b'piz tal-ġisem ta' 40 kg jew aktar. Ara l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” dettaljati inklużi ma' dan il-fuljett għal istruzzjonijiet dwar kif taħzen, tipprepara, u tuża s-sistema tal-għoti fuq il-ġisem tiegħek.

Mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tiegħek se jagħtik vaċċin kontra infezzjonijiet meningokokkali jekk ma ngħatajtx wieħed qabel jew jekk it-tilqima tiegħek tkun skadjet. Jekk ma tistax tiġi mlaqqam mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda t-trattament b' Ultomiris, it-tabib tiegħek ser jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex inaqqsu r-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.

Struzzjonijiet biex tużah kif suppost

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li inti jew persuna li tiegħu hsiebek tista' tagħti l-injezzjonijiet tiegħek ta' Ultomiris (mogħtija taħt il-ġilda permezz ta' injettatur fuq il-ġisem), inti jew il-persuna li tiegħu hsiebek għandkom tirċievu taħriġ dwar il-mod korrett kif tippreparaw u tinjettaw Ultomiris.

Se jkollok bżonn 2 sistemi ta' għoti fuq il-ġisem (kull waħda fiha injettatur wieħed fuq il-ġisem u cartridge mimli għal-lest) għad-doża sħiħa, u kull injezzjoni se tiegħu madwar 10 minuti. Inti jew il-persuna li tiegħu hsiebek jew il-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek tistgħu tagħtu l-injezzjonijiet fl-istess hin jew waħda wara l-oħra fl-addome, fil-koxxa, jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ tiegħek.

It-tabib tiegħek se jiddetermina meta tista' tibda t-trattament tiegħek għax dan jiddependi fuq jekk intix qed tiġi ttrattat(a) b'Ultomiris għal ġol-vina jew b'mediċina oħra għal PNH u aHUS imsejha eculizumab. Tabella 1 turi l-istruzzjonijiet ta' kif jinbeda t-trattament biex tibda t-trattament tiegħek.

Tabella 1: Bidu tat-trattament bil-formulazzjoni għall-għoti għal taħt il-ġilda ta' Ultomiris

Popolazzjoni	Doża kbira tal-bidu għal ġol-vina ta' Ultomiris skont il-piż	Hin tal-ewwel doża ta' manteniment ta' 490 mg għal taħt il-ġilda
Bħalissa mhux qed jingħata trattament b'Ultomiris jew eculizumab	Fil-bidu tat-trattament	Ġimagħtejn wara d-doża kbira tal-bidu ta' Ultomiris għal ġol-vina
Bħalissa qed jingħata trattament b'eculizumab	Fil-hin tad-doża skedata ta' eculizumab li jmiss	Ġimagħtejn wara d-doża kbira tal-bidu ta' Ultomiris għal ġol-vina
Bħalissa qed jingħata trattament bil-formulazzjoni għall-għoti għal ġol-vina ta' Ultomiris	Mhux applikabbli	8 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' manteniment ta' Ultomiris għal ġol-vina

Istruzzjonijiet dettaljati għall-għoti:

1. Oħroġ żewġ kaxxi tal-formulazzjoni għall-għoti għal taħt il-ġilda ta' Ultomiris mill-frigġ. Huma meħtieġa żewġ injettaturi fuq il-ġisem u żewġ cartridges għal doża sħiħa.
2. Spezzjona l-pakkett. L-injettaturi fuq il-ġisem jew il-cartridges m'għandhomx jintużaw jekk ikunu twaqqgħu jew jidhru mkissra jew bil-ħsara.
3. Stenna mill-inqas 45 minuta sabiex l-injettaturi fuq il-ġisem u s-siringi mimlija għal-lest fil-kaxxi tal-kartun jilhqnu t-temperatura tal-kamra b'mod naturali. Terġax iddahħalhom fil-frigġ. Armi wara 3 ijiem fit-temperatura tal-kamra (20 °C – 25 °C).
4. Qabel ma tingħata, spezzjona viżwalment is-soluzzjoni. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata jekk fiha laqx jew partikoli jew imdardra jew tilfet il-kulur.
5. Imla l-ewwel cartridge nadifa fl-ewwel injettatur fuq il-ġisem u poggihom b'mod sigur f'pothom qabel ma tagħlaq il-bieba tal-cartridges fuq l-injettatur. Iddahħalx il-cartridge iktar minn 5 minuti qabel l-injezzjoni biex tevita milli tnixxef is-soluzzjoni.
6. Qaxxar il-qoxra adeżiva tal-ewwel injettatur fuq il-ġisem u applika l-injettatur fuq il-ġisem fis-sit(i) tal-injezzjoni magħżula (koxxa, addome, jew driegħ ta' fuq).
7. Ibda l-injezzjoni billi tagħfas b'mod sod u titlaq il-buttuna start il-blu.
8. Irrepeti l-proċedura għat-tieni injettatur fuq il-ġisem.
9. Tneħħix sakemm l-injezzjoni tkun lesta (muri mid-dawl aħdar tal-istatus, 3 hsejjes ta' 'beep', u l-plaŋġer l-abjad li timla t-tieqa tal-mediċina).

Jekk bħalissa m'intix qed tingħata trattament b'Ultomiris għal ġol-vina jew eculizumab

Jekk bħalissa m'intix qed tingħata trattament b'Ultomiris għal ġol-vina jew eculizumab, it-tabib tiegħek ser jibda t-trattament tiegħek b'doża kbira tal-bidu tal-formulazzjoni għall-għoti għal ġol-vina ta' Ultomiris.

Jekk bħalissa qed tingħata trattament b'eculizumab

Jekk bħalissa qed tingħata trattament b'eculizumab, it-tabib tiegħek ser jibda t-trattament tiegħek b'doża kbira tal-bidu għal ġol-vina ta' Ultomiris meta jkun imissek id-doża skedata li jmiss ta' eculizumab. Gimagħtejn wara d-doża kbira tal-bidu għal ġol-vina ta' Ultomiris, it-tabib tiegħek ser jibda t-trattament tiegħek b'Ultomiris (mogħti permezz tal-injettatur fuq il-ġisem bħala injezzjoni għal taħt il-ġilda).

Jekk bħalissa qed tingħata trattament b'Ultomiris għal ġol-vina

Jekk bħalissa qed tingħata trattament b'Ultomiris għal ġol-vina, mhux se jkollok bżonn doża kbira tal-bidu ta' Ultomiris. It-tabib tiegħek ser jibda t-trattament tiegħek bil-formulazzjoni għall-ġhoti għal taħt il-ġilda ta' Ultomiris 8 ġimghat wara l-aħħar doża ta' manteniment għal ġol-vina ta' Ultomiris.

Jekk tirċievi Ultomiris aktar milli suppost

Jekk tissuspetta li tkun aċċidentalment ingħatajt jew użajt doża oghla ta' Ultomiris minn dik li ngħatajt riċetta għaliha, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk tinsa tuża Ultomiris

Jekk qbiżt l-iskeda tad-dożaġġ tiegħek għal Ultomiris, kultant tista' tvarja sa jum wiehed mill-jum meta jkun skedat l-ġhoti. Imbagħad hu d-doża sussegwenti skont l-iskeda originali.

Jekk qbiżt id-doża tiegħek b'aktar minn jum wiehed mill-iskeda pjanata u m'intix ċert meta għandek tinjetta Ultomiris jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir u ara s-sezzjoni hawn taħt "Jekk tieqaf tuża Ultomiris".

Jekk tieqaf tuża Ultomiris għal PNH

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b' Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' PNH jergħu jitfaċċaw b'aktar severità. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib għal mill-inqas 16-il ġimgha.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu žieda fil-qerda taċ-ċelluli tad-demmm ħomor tiegħek, li tista' tikkawża:

- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demmm ħomor,
- Nuqqas sinifikanti fl-ġhadd taċ-ċelluli tad-demmm ħomor (anemija),
- Awrina skura,
- Għeja,
- Uġiġħ addominali,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Diffikultà biex tibra',
- Disfunzjoni erettili (impotenza),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemmm tkun allert,
- Uġiġħ fis-sider, jew anġina,
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi), jew
- Tromboži (embolu tad-demmm).

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

Jekk tieqaf tuża Ultomiris għal aHUS

Jekk tinterrompi jew twaqqaf it-trattament b'Ultomiris tista' twassal biex is-sintomi tiegħek ta' aHUS jergħu jitfaċċaw. It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek se jkun irid jimmonitorjak mill-qrib.

Ir-riskji li twaqqaf Ultomiris jinkludu žieda fil-ħsara lill-arterji/vini tad-demmm žġħar, li tista' tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (tromboċitopenija),
- Żieda sinifikanti fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmm tiegħek,
- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) tiegħek, markatur tal-laboratorju tal-qrid taċ-ċelluli tad-demmm ħomor,
- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliewi),
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemmm tkun allert,

- Bidla fil-vista tiegħek,
- Uġiġħ fis-sider, jew anġina,
- Qtuġħ ta' nifs,
- Uġiġħ addominali, dijarea, jew
- Trombożi (embolu tad-demmm).

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib 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 l-effetti sekondarji possibbli miegħek u jispjega r-riskji u l-benefiċċji ta' Ultomiris qabel it-trattament.

L-aktar effett sekondarju serju hu infezzjoni meningokokkali/sepsi.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi ta' infezzjoni meningokokkali (ara sezzjoni 2 Sintomi ta' infezzjoni meningokokkali), għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- Uġiġħ ta' ras
- Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
- Riħ normali (nażofaringite), Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- Deni (pyrexia), tħossok għajjen/a (għeja kbira)
- Dijarea, dardir, uġiġħ addominali
- Uġiġħ fil-ġogi (artralġja), uġiġħ fid-dahar

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Dgħufija (astenija)
- Uġiġħ fil-muskoli (mijaġija) u spażmi tal-muskoli
- Rimettar, skonfort fl-istonku wara l-ikel (dispepsija)
- Sturdament
- Marda bħal influwenza, tertir tal-bard
- Ħorriqija
- Raxx, ħakk fil-ġilda (prurite)
- Reazzjoni marbuta mal-infużjoni
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Infezzjoni meningokokkali
- Reazzjoni allergika serja li twassal għal diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament (reazzjoni anafilattika)
- Infezzjoni gonokokkali

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Ultomiris

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C–8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Ultomiris jista' jinħażen fil-kartuna oriġinali f'temperatura tal-kamra ta' bejn 20 °C – 25 °C sa 3 ijiem. Tergax tpoġġihom fil-friġġ. Armi wara 3 ijiem jekk ma jintużawx.

Żomm il-cartridges mimlija għal-lest, u injettaturi fuq il-ġisem fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-ħsara fiżika. Thallix l-injettatur fuq il-ġisem jixxarrab bl-ilma jew b'likwidi oħra.

Il-mediċina tiegħek (cartridge mimlija għal-lest u injettatur fuq il-ġisem) m'għandhiex tithawwad jew titwaqqa'.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ultomiris

- Is-sustanza attiva hi ravulizumab. Kull cartridge mimli għal-lest fih 245 mg ta' ravulizumab (70 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, polysorbate 80, arginine, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Ultomiris u l-kontenut tal-pakkett

Kull pakkett fih cartridge wiehed mimli għal-lest u injettatur fuq il-ġisem.

Ultomiris huwa soluzzjoni trasluċida, ta' kulur ċar għal safrani, prattikament ħielsa mill-frac.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Il-Manifattur

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
L-Irlanda

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

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: <http://www.ema.europa.eu/>.