

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eculizumab è un anticorpo monoclonale (IgG_{2/4κ}) umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante dalla linea cellulare NS0.

Un flaconcino da 30 ml contiene 300 mg di eculizumab (10 mg/ml).

Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione per infusione è 5 mg/ml.

Eccipienti con effetti noti: sodio (5 mmol per flaconcino).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore, a pH 7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Soliris è indicato nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da

- Emoglobinuria parossistica notturna (EPN).
Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni (vedere paragrafo 5.1).
- Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Soliris deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con disturbi ematologici e/o renali.

Posologia

Pazienti adulti:

Per il trattamento della emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

Il regime posologico per la terapia della EPN in pazienti adulti (≥18 anni) consiste in una fase iniziale di 4 settimane, seguita da una fase di mantenimento:

- Fase iniziale: 600 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25 – 45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane.
- Fase di mantenimento: 900 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25 – 45 minuti nella quinta settimana, seguita da 900 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25 – 45 minuti ogni 14 giorni ± 2 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Per il trattamento della sindrome emolitico uremica atipica (SEUa):

Il regime posologico per la terapia della SEUa in pazienti adulti (≥ 18 anni) consiste in una fase iniziale di 4 settimane seguita da una fase di mantenimento:

- Fase iniziale: 900 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25 – 45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane.
- Fase di mantenimento: 1200 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25 – 45 minuti nella quinta settimana, seguita da 1200 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25 – 45 minuti ogni 14 giorni \pm 2 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti pediatrici:

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo ≥ 40 kg affetti da EPN e SEUa è utilizzato rispettivamente lo stesso regime posologico raccomandato per gli adulti.

In pazienti pediatrici affetti da EPN e SEUa di peso inferiore a 40 kg, il regime posologico di Soliris è:

Peso corporeo del paziente	Fase iniziale	Fase di mantenimento
da 30 a <40 kg	600 mg alla settimana x 2	900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane
da 20 a <30 kg	600 mg alla settimana x 2	600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane
da 10 a <20 kg	600 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 2 settimane
da 5 a <10 kg	300 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 3 settimane

Soliris non è stato studiato in pazienti affetti da EPN con peso inferiore ai 40 kg. La posologia di Soliris per i pazienti EPN con peso inferiore ai 40 kg si basa sulla posologia utilizzata per i pazienti affetti da SEUa con peso inferiore ai 40 kg.

Nei pazienti adulti e pediatrici affetti da SEUa una dose supplementare di Soliris è necessaria in caso di concomitante SP/IP (plasmaferesi, scambio plasmatico o infusione di plasma fresco congelato):

Tipo di intervento con plasma	Dose di Soliris più recente	Dose supplementare di Soliris per ogni intervento con plasma	Tempistica della somministrazione della dose supplementare di Soliris
Plasmaferesi o scambio plasmatico	300 mg	300 mg per ogni plasmaferesi o sessione di scambio plasmatico	Entro 60 minuti dopo ogni plasmaferesi o scambio plasmatico
	≥ 600 mg	600 mg per ogni plasmaferesi o sessione di scambio plasmatico	
Infusione di plasma fresco congelato	≥ 300 mg	300 mg per infusione di plasma fresco congelato	60 minuti prima di ogni infusione di plasma fresco congelato

Monitoraggio del trattamento

Nei pazienti affetti da SEUa vanno controllati i segni e i sintomi della microangiopatia trombotica (MT) (vedere paragrafo 4.4, Monitoraggio di laboratorio della SEUa).

Si raccomanda di continuare il trattamento con Soliris per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione di Soliris non sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Soliris può essere somministrato a pazienti di età uguale o superiore a 65 anni. Anche se l'esperienza con Soliris in questa popolazione di pazienti è ancora limitata, non esistono prove che indichino la necessità di prendere precauzioni particolari durante il trattamento dei pazienti anziani.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Soliris non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Non somministrare con infusioni rapide o iniezioni endovenose in bolo. Soliris deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa, secondo le istruzioni riportate di seguito.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La soluzione diluita di Soliris deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa della durata di 25 – 45 minuti negli adulti e di 1-4 ore nei pazienti pediatrici tramite una fleboclisi a caduta, una pompa a siringa o una pompa per infusione. Non è necessario proteggere dalla luce la soluzione diluita di Soliris durante la somministrazione.

I pazienti devono essere controllati per un'ora dopo la fine dell'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di Soliris, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico. Se si riduce la velocità di infusione, il tempo totale di infusione non dovrebbe superare le due ore negli adulti e adolescenti e le quattro ore nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a eculizumab, alle proteine murine o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

La terapia con Soliris non deve essere iniziata in pazienti:

- con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta.
- non attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis* (a meno che non siano sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È improbabile che Soliris produca effetti sulla componente aplastica dell'anemia nei pazienti con EPN.

Infezione meningococcica

Per il suo meccanismo d'azione, Soliris determina un aumento della suscettibilità del paziente all'infezione meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Questi pazienti potrebbero essere a rischio di infezione dovuta ai sierogruppi meno comuni (come il sierogruppo X), benché non si possa escludere un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati almeno 2 settimane prima del trattamento con Soliris, a meno che il rischio di ritardare la terapia con Soliris non sia maggiore del rischio di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti trattati con Soliris prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Si raccomandano i vaccini contro i sierotipi A, C, Y, W135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierotipi meningococcici patogeni più comuni. I pazienti devono essere vaccinati o rivaccinati conformemente alle linee guida mediche vigenti sull'impiego dei vaccini.

La vaccinazione può non essere sufficiente per prevenire l'infezione meningococcica. Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici. Sono stati segnalati casi gravi o fatali di infezione meningococcica in pazienti trattati con Soliris. Tutti i pazienti devono essere controllati per verificare la comparsa dei segni precoci dell'infezione meningococcica, valutati immediatamente se si sospetta l'infezione e trattati con antibiotici appropriati

se necessario. I pazienti vanno informati di questi segni e sintomi nonché delle misure da intraprendere per consultare immediatamente il medico. I medici devono discutere con i pazienti dei benefici e dei rischi della terapia con Soliris e fornire ai pazienti l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza del paziente (vedere il Foglio Illustrativo per la descrizione).

Altre infezioni sistemiche

Per il meccanismo d'azione del medicinale, la terapia con Soliris deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. I pazienti possono manifestare una aumentata suscettibilità alle infezioni, in particolare dovute a batteri capsulati. Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel Foglio Illustrativo per aumentare la consapevolezza delle infezioni potenzialmente gravi e dei relativi segni e sintomi.

Reazioni all'infusione

La somministrazione di Soliris può causare reazioni infusionali o reazioni immunitarie che potrebbero indurre reazioni allergiche o da ipersensibilità (compresa l'anafilassi), benché non si siano osservate differenze rispetto ai disturbi immunologici entro 48 ore dalla somministrazione tra i pazienti trattati con Soliris o con placebo, negli studi condotti con Soliris in pazienti affetti da EPN, SEUa o da patologie diverse. Negli studi clinici nessun paziente con EPN o SEUa ha sofferto di reazioni infusionali che comportassero la sospensione di Soliris. La somministrazione di Soliris deve essere interrotta in tutti i pazienti nei quali si verificano gravi reazioni infusionali; a questi pazienti va somministrata un'appropriate terapia medica.

Immunogenicità

In tutti gli studi clinici si sono osservate rare risposte anticorpali nei pazienti trattati con Soliris. Negli studi clinici controllati verso placebo si sono osservate risposte anticorpali a basso titolo con una frequenza (3,4%) simile a quella del placebo (4,8%). Nei pazienti affetti da SEUa trattati con Soliris, sono stati rilevati anticorpi contro Soliris in 3/100 (3%) mediante test ECL di tipo "bridging". 1/100 (1%) pazienti con SEUa avevano bassi valori positivi per gli anticorpi neutralizzanti. Non c'è stata alcuna correlazione osservabile tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con Soliris si raccomanda che i pazienti affetti da EPN e SEUa siano vaccinati seguendo le attuali linee guida sulla vaccinazione. Inoltre, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro il meningococco almeno 2 settimane prima del trattamento con Soliris, a meno che il rischio di ritardare la terapia con Soliris non sia maggiore del rischio di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti trattati con Soliris prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione.

Si raccomanda l'uso di vaccini contro i sierotipi A, C, Y, W135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierotipi meningococcici patogeni più comuni (vedere Infezione meningococcica).

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco e devono rispettare rigorosamente le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

Terapia anticoagulante

Il trattamento con Soliris non deve alterare la terapia anticoagulante.

Monitoraggio di laboratorio della EPN

Nei pazienti affetti da EPN vanno controllati i segni e i sintomi di emolisi intravascolare, compresi i livelli sierici di lattato deidrogenasi (LDH). Nei pazienti affetti da EPN trattati con Soliris la presenza di emolisi intravascolare va controllata con la misurazione dei livelli di LDH; è possibile che ciò richieda un aggiustamento della posologia nell'ambito dello schema posologico raccomandato di 14 ±2 giorni durante la fase di mantenimento (fino a cicli di 12 giorni).

Monitoraggio di laboratorio della SEUa

Nei pazienti affetti da SEUa trattati con Soliris la presenza della microangiopatia trombotica (MT) va controllata mediante la misurazione della conta piastrinica e dei livelli sierici di lattato deidrogenasi (LDH) e di creatinina; è possibile che ciò richieda un aggiustamento della posologia nell'ambito dello schema posologico raccomandato di 14 ± 2 giorni durante la fase di mantenimento (fino a cicli di 12 giorni).

Sospensione del trattamento per EPN

Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con Soliris, devono essere attentamente monitorati per i segni e i sintomi di emolisi intravascolare grave. L'emolisi grave è identificata da livelli sierici di LDH superiori rispetto ai livelli osservati prima dell'inizio della terapia, associati a uno o più dei seguenti eventi: diminuzione assoluta delle dimensioni del clone EPN superiore al 25% (in assenza di diluizione dovuta a trasfusione) nell'arco di una settimana o meno; livello di emoglobina < 5 g/dL o diminuzione di > 4 g/dL nell'arco di una settimana o meno; angina; alterazione dello stato mentale; aumento del 50% del livello di creatinina sierica; trombosi. I pazienti che sospendono la terapia con Soliris devono essere monitorati per almeno 8 settimane per rilevare grave emolisi e altre reazioni.

Se si dovesse riscontrare grave emolisi dopo la sospensione della terapia con Soliris, si consiglia di valutare l'adozione delle seguenti procedure o l'avvio dei seguenti trattamenti: trasfusione di sangue (concentrati eritrocitari) o scambio eritrocitario, se i globuli rossi della EPN sono $> 50\%$ rispetto ai globuli rossi totali per citometria a flusso; anticoagulazione; corticosteroidi; ripresa della terapia con Soliris. Negli studi clinici su pazienti affetti da EPN, 16 pazienti hanno sospeso la terapia con Soliris. Non è stata osservata un'emolisi grave.

Sospensione del trattamento per SEUa

A seguito della sospensione del trattamento con Soliris, in alcuni pazienti, sono state osservate complicanze di microangiopatia trombotica già dalla settimana 4 e fino alla settimana 127. La sospensione del trattamento deve essere considerata solo se giustificata clinicamente.

Negli studi clinici relativi alla SEUa, 61 pazienti (di cui 21 in età pediatrica) hanno interrotto il trattamento con Soliris con un periodo medio di follow up di 24 settimane. Dopo interruzione del trattamento, quindici complicanze severe di microangiopatia trombotica sono state osservate in 12 pazienti e 2 complicanze severe di microangiopatia trombotica si sono verificate in due ulteriori pazienti che avevano ricevuto ridotti regimi posologici di Soliris al di fuori dei regimi posologici approvati (vedere paragrafo 4.2). Le complicanze severe di microangiopatia trombotica si sono verificate nei pazienti indipendentemente se fossero portatori di mutazioni genetiche identificate, polimorfismo ad alto rischio o auto-anticorpi. Ulteriori complicanze mediche serie si sono verificate in questi pazienti, inclusi severo peggioramento della funzionalità renale, ospedalizzazione legata alla patologia e progressione della nefropatia fino allo stadio terminale, richiedendo trattamento dialitico. Nonostante la ripresa di Soliris dopo interruzione, in un paziente si è verificata la progressione della nefropatia fino allo stadio terminale.

Se i pazienti con SEUa sospendono il trattamento con Soliris devono essere seguiti attentamente per individuare segni e sintomi di microangiopatie trombotiche gravi. Il monitoraggio può non essere sufficiente per prevedere o prevenire le complicanze severe di microangiopatia trombotica nei pazienti con SEUa dopo interruzione di Soliris.

Gravi complicanze da microangiopatia trombotica post-interruzione possono essere identificate da (i) due dei seguenti eventi, o dal verificarsi più volte di uno degli stessi: una diminuzione della conta piastrinica del 25% o più rispetto al basale o alla conta piastrinica di picco durante il trattamento con Soliris; un aumento della creatinina sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con Soliris, oppure, aumento dell'LDH sierico del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con Soliris; o (ii) uno dei seguenti eventi: alterazione dello stato mentale o convulsioni; angina o dispnea; trombosi.

Se dovesse comparire una microangiopatia trombotica grave dopo la sospensione della terapia con

Soliris, si consiglia di valutare la ripresa della terapia con Soliris, il supporto con SP/IP o misure appropriate di supporto organo-specifiche tra cui la dialisi come supporto nella malattia renale, supporto respiratorio mediante ventilazione artificiale o la terapia anticoagulante.

Materiale educativo

Tutti i medici che intendono prescrivere Soliris devono conoscere la Guida per il medico alla prescrizione. I medici devono discutere con i pazienti dei benefici e dei rischi della terapia con Soliris e fornire ai pazienti l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza del paziente.

I pazienti devono essere istruiti che se hanno febbre, mal di testa associato a febbre e/o rigidità del collo o sensibilità alla luce, devono immediatamente rivolgersi a un medico poiché tali segni possono essere associati ad un'infezione meningococcica.

Eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene 5 mmol di sodio per flaconcino. Ciò va preso in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi di contraccezione efficaci durante la terapia e per almeno altri 5 mesi dopo il termine della terapia.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte a Soliris.

Con eculizumab non sono stati effettuati studi di riproduzione animale (vedere paragrafo 5.3).

È noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, eculizumab può provocare un'inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale. Pertanto, Soliris dev'essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se eculizumab venga escreto nel latte umano. Poiché molti medicinali e molte immunoglobuline vengono secrete nel latte umano, e a causa della possibilità di gravi reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento al seno dev'essere interrotto durante la terapia e per almeno 5 mesi dopo il termine della stessa.

Fertilità

Nessuno studio clinico specifico è stato condotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Soliris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune è stata la cefalea (verificatasi soprattutto nella fase iniziale) e la reazione avversa più grave è stata la sepsi meningococcica.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse raccolte mediante le segnalazioni spontanee e negli studi clinici su pazienti con EPN e SEUa. Le reazioni avverse a eculizumab riportate con frequenza molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), sono elencate secondo

classificazione per sistemi e organi e per termine preferito. All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate nei 302 pazienti inclusi negli studi clinici EPN e SEUa e in fase post-registrativa

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comuni ($\geq 1/10$)	Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi meningococcica, Infezione da Aspergillus, Artrite di origine batterica, Infezione delle alte vie respiratorie, Rinofaringite, Bronchite, Herpes labiale, Infezione delle vie urinarie, Cistite, Infezione virale	Meningite meningococcica, Infezione da <i>Neisseria</i> , Sepsi, Shock settico, Polmonite, Infezione delle basse vie respiratorie, Infezione fungina, Infezione da <i>Haemophilus influenzae</i> , Ascesso, Cellulite, Influenza, Infezione gastrointestinale, Cistite, Infezione gengivale, Infezione, Sinusite, Impetigine, Infezione dentale
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Melanoma maligno, Sindrome mielodisplastica
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, Leucopenia, Emolisi*	Coagulopatia, Agglutinazione dei globuli rossi, Fattore di coagulazione anomalo, Anemia, Linfocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattica	Ipersensibilità
Patologie endocrine			Morbo di Basedow
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	Anoressia
Disturbi psichiatrici			Depressione, Ansia, Insonnia, Disturbo del sonno, Sogni anormali, Cambiamenti dell'umore
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, Disgeusia	Sincope, Tremore, Parestesia
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, Irritazione congiuntivale

Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, Vertigini
Patologie cardiache			Palpitazione
Patologie vascolari		Ipotensione	Ipertensione accelerata, Ipertensione, Ematoma, Vampate, Disturbi venosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, Tosse, Congestione nasale, Dolore faringolaringeale, Rinorrea	Epistassi, Irritazione della gola
Patologie gastrointestinali		Diarrea, Vomito, Nausea, Dolore addominale, Costipazione, Dispepsia	Peritonite, Reflusso gastroesofageo, Distensione addominale, Dolore gengivale
Patologie epatobiliari			Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, Alopecia, Prurito	Orticaria, Dermatite, Eritema, Petecchie, Depigmentazione della pelle, Iperidrosi, Pelle secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, Mialgia, Spasmi muscolari, Dolore alle ossa, Mal di schiena, Dolore al collo, Dolore agli arti	Trisma, Gonfiore alle articolazioni
Patologie renali e urinarie			Insufficienza renale, Ematuria, Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Erezione spontanea del pene, Disturbo mestruale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema, Fastidio al torace, Piressia, Brividi, Affaticamento, Astenia, Malattia simil-influenzale	Dolore toracico, Parestesia al sito di infusione, Dolore al sito di infusione, Stravasamento, Sensazione di caldo
Esami diagnostici		Test di Coombs positivo*	Aumento dell'alanina-aminotransferasi, Aumento dell'aspartato-aminotransferasi, Aumento della gamma-glutamilttransferasi, Diminuzione dell'ematocrito, Diminuzione

			dell'emoglobina
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Reazione da infusione

* *Vedere sottoparagrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In tutti gli studi clinici EPN e SEUa, la reazione avversa più grave è stata una setticemia meningococcica (vedere paragrafo 4.4).

Anticorpi contro Soliris sono stati riscontrati nel 2% dei pazienti con EPN utilizzando il test ELISA e nel 3% dei pazienti con SEUa utilizzando il test ECL di tipo "bridging". Come per tutte le proteine, non si può escludere una potenziale immunogenicità.

Sono stati segnalati episodi di emolisi in concomitanza alla mancata o ritardata somministrazione di Soliris in studi clinici EPN (vedere anche paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di complicanze di microangiopatia trombotica in concomitanza alla mancata o ritardata somministrazione di Soliris in studi clinici SEUa (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti bambini e adolescenti affetti da EPN (di età compresa fra 11 e 18 anni non compiuti) inclusi nello studio pediatrico EPN M07-005, il profilo di sicurezza è apparso simile a quello osservato nei pazienti adulti affetti da EPN. La reazione avversa più comune riportata nei pazienti pediatrici è stata la cefalea.

Nei pazienti affetti da SEUa il profilo di sicurezza negli adolescenti (pazienti di età compresa fra 12 anni e 18 anni non compiuti) è sovrapponibile a quello osservato negli adulti. Nei pazienti pediatrici affetti da SEUa (di età compresa fra 2 mesi e 18 anni non compiuti) inclusi negli studi per la SEUa C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003, il profilo di sicurezza sembrava simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da SEUa. I profili di sicurezza nei differenti sottogruppi di pazienti in età pediatrica sembrano simili.

Pazienti con altre patologie

Dati di sicurezza derivanti da altri studi clinici

Ulteriori dati di sicurezza a supporto sono stati ottenuti in 11 studi clinici su 716 pazienti trattati con eculizumab per sei condizioni patologiche diverse dalla EPN e SEUa. In un paziente non vaccinato affetto da glomerulonefropatia membranosa idiopatica si è verificata una meningite meningococcica. Per quanto riguarda gli altri eventi avversi, e considerando tutti gli studi in doppio cieco e controllati con placebo in pazienti con condizioni patologiche diverse dalla EPN (N=526 pazienti trattati con Soliris; N=221 pazienti trattati con placebo), gli eventi avversi osservati con Soliris a una frequenza superiore o uguale al 2% rispetto alla frequenza osservata con il placebo sono stati i seguenti: infezioni delle vie respiratorie superiori, eruzione cutanea e traumatismo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA25

Soliris è un anticorpo monoclonale IgG_{2/4k} ricombinante umanizzato, che si lega alla proteina C5 del complemento, inibendo così l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento. L'anticorpo di Soliris contiene regioni costanti umane e regioni murine determinanti la complementarità collocate nell'ambito delle regioni variabili umane delle catene leggere e pesanti. Soliris è costituito da due catene pesanti di 448 amminoacidi e da due catene leggere di 214 amminoacidi, e ha un peso molecolare di 148 kDa circa.

Soliris è prodotto da un sistema di espressione di mieloma murino (linea cellulare NS0) ed è purificato per cromatografia d'affinità e cromatografia a scambio ionico. Il processo di fabbricazione del principio attivo comprende anche fasi specifiche di inattivazione e di rimozione dei virus.

Meccanismo d'azione

Eculizumab, il principio attivo di Soliris, è un inibitore della porzione terminale della cascata del complemento, che si lega specificatamente e con elevata affinità alla proteina C5. In questo modo inibisce il suo clivaggio in C5a e C5b e previene la formazione del complesso C5b-9 della porzione terminale della cascata del complemento. Eculizumab mantiene le componenti precoci dell'attivazione del complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

Nei pazienti affetti da EPN il trattamento con Soliris blocca l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento e la conseguente emolisi intravascolare mediata dal complemento.

Nella maggior parte dei pazienti con EPN sono sufficienti concentrazioni sieriche di eculizumab di circa 35 microgrammi/ml per un'inibizione sostanzialmente completa dell'emolisi intravascolare mediata della porzione terminale della cascata del complemento.

Nei pazienti affetti da EPN, la somministrazione cronica di Soliris ha provocato una riduzione rapida e mantenuta nel tempo dell'attività emolitica mediata dal complemento.

Nei pazienti affetti da SEUa, il trattamento con Soliris blocca l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento e la conseguente microangiopatia trombotica mediata dal complemento.

In tutti i pazienti trattati con Soliris secondo la posologia raccomandata è stata dimostrata una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento rapida e mantenuta nel tempo. In tutti i pazienti affetti da SEUa, sono sufficienti concentrazioni sieriche di eculizumab di circa 50-100 microgrammi/ml per una inibizione sostanzialmente completa dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento.

Nella SEUa la somministrazione cronica di Soliris ha comportato una riduzione della microangiopatia trombotica mediata dal complemento rapida e mantenuta nel tempo.

Efficacia e sicurezza clinica

Emoglobinuria parossistica notturna

La sicurezza e l'efficacia di Soliris nel trattamento dei pazienti affetti da EPN con emolisi sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo di 26 settimane (C04-001). I pazienti con EPN sono stati trattati con Soliris anche in uno studio a singolo braccio di 52 settimane (C04-002) e in uno studio di estensione a lungo termine (E05-001). Prima di essere

sottoposti alla terapia con Soliris i pazienti sono stati vaccinati contro l'infezione meningococcica. In tutti gli studi la dose di eculizumab era di 600 mg, somministrati ogni 7 ± 2 giorni per 4 settimane, seguita da 900 mg 7 ± 2 giorni dopo e quindi da una dose di 900 mg ogni 14 ± 2 giorni per tutta la durata dello studio. Soliris è stato somministrato con un'infusione endovenosa di 25 - 45 minuti. È stato anche attivato il Registro osservazionale non-interventistico dei pazienti con EPN (M07-001) per caratterizzare la storia naturale dell'EPN nei pazienti non trattati e i risultati clinici durante il trattamento con Soliris.

Nello studio C04-001 (TRIUMPH) sono stati randomizzati a Soliris (n=43) o placebo (n=44) pazienti con EPN che avessero ricevuto almeno 4 trasfusioni nei 12 mesi precedenti, con la conferma per citometria a flusso di almeno il 10% di cellule EPN e con una conta piastrinica di almeno 100.000/microlitro. Prima della randomizzazione tutti i pazienti sono stati sottoposti a un periodo di osservazione per confermare la necessità di trasfusione di eritrociti (RBC) e per determinare la concentrazione emoglobinica ("livello predefinito") in base alla quale sarebbero stati definiti gli esiti di stabilizzazione dell'emoglobina e di trasfusione di ciascun paziente. Il livello predefinito dell'emoglobina era inferiore o pari a 9 g/dL nei pazienti con sintomi e inferiore o pari a 7 g/dL nei pazienti senza sintomi. Gli endpoint primari di efficacia erano la stabilizzazione dell'emoglobina (pazienti che mantenevano una concentrazione di emoglobina al di sopra del livello predefinito e senza che si rendessero necessarie trasfusioni RBC per tutto il periodo di 26 settimane) e la necessità di una trasfusione di sangue. Tra gli endpoint secondari importanti vi erano astenia e qualità della vita correlata allo stato di salute. L'emolisi veniva monitorata perlopiù misurando i livelli sierici di LDH, mentre la proporzione di globuli rossi (RBC) della EPN veniva monitorata con citometria a flusso. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti e corticosteroidi sistemici al basale il trattamento non è stato interrotto. Le principali caratteristiche al basale erano bilanciate (vedere Tabella 2).

Nello studio C04-002 (SHEPHERD) non controllato sono stati inseriti pazienti con EPN che avessero ricevuto almeno una trasfusione nei 24 mesi precedenti e con almeno 30.000 piastrine/microlitro; a questi pazienti Soliris è stato somministrato per un periodo di 52 settimane. I trattamenti concomitanti comprendevano agenti antitrombotici (63% dei pazienti) e corticosteroidi sistemici (40% dei pazienti). Le caratteristiche al basale sono riportate in Tabella 2.

Tabella 2: Caratteristiche demografiche dei pazienti degli studi C04-001 e C04-002

Parametro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Età media (DS)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sesso femminile (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Storia di anemia aplastica o sindrome mielodisplastica (%)	12 (27,3)	(18,7)	29 (29,9)
Assunzione contemporanea di anticoagulanti (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Assunzione contemporanea di steroidi/immunosoppressori (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Sospensione del trattamento	10	2	1
Trasfusione di eritrociti concentrati nei 12 mesi precedenti (mediana (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Livello medio di Hb (g/dL) al livello predefinito (DS)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/V
Livelli di LDH pre-trattamento (mediana, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0

Parametro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Emoglobina libera al basale (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Nello studio TRIUMPH il trattamento con Soliris ha ridotto significativamente ($p < 0,001$) l'emolisi, inducendo miglioramenti dell'anemia, come indicato da un incremento della stabilizzazione dell'emoglobina e dalla ridotta necessità di trasfusioni RBC rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere Tabella 3). Questi effetti si sono osservati nei pazienti di ciascuna delle tre fasce di trasfusione RBC precedenti lo studio (4-14 unità; 15-25 unità; >25 unità). Dopo 3 settimane di trattamento con Soliris, i pazienti hanno riferito un minore affaticamento e un miglioramento della qualità della vita determinato dallo stato di salute. Per le dimensioni del campione dello studio e per la sua durata, non è stato possibile valutare gli effetti di Soliris sugli eventi tromboembolici. Nello studio SHEPHERD, hanno completato lo studio 96 sui 97 pazienti reclutati (un paziente è deceduto in seguito a un evento trombotico). Per tutto il periodo di trattamento si è osservata una riduzione dell'emolisi intravascolare, misurata dai livelli sierici di LDH, con una conseguente rarefazione delle trasfusioni, una diminuzione della necessità di trasfusioni RBC e un calo dell'astenia. Vedere Tabella 3.

Tabella 3: Risultati di efficacia negli studi C04-001 e C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valore P	Soliris N = 97	Valore P
Percentuale di pazienti con livelli di emoglobina stabilizzati al termine dello studio	0	49	<0,001	N/V	
Concentrati eritrocitari (RBC) trasfusi durante il trattamento (mediana)	10	0	<0,001	0	< 0,001
Trasfusioni evitate durante il trattamento (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
Livelli di LDH al termine dello studio (mediana, U/l)	2.167	239	<0,001	269	< 0,001
AUC di LDH al termine dello studio (mediana, U/l x giorno)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Emoglobina libera al termine dello studio (mediana, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT-Astenia (dimensione dell'effetto)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* I risultati dello studio C04-002 si riferiscono a confronti pre-trattamento verso post-trattamento.

Dei 195 pazienti che hanno partecipato agli studi C04-001, C04-002 e ad altri studi iniziali, i soggetti trattati con Soliris sono stati reclutati in uno studio di estensione al lungo termine (E05-001). In tutti i pazienti si è osservata una riduzione dell'emolisi intravascolare nel corso di un periodo di esposizione complessivo a Soliris compreso tra 10 e 54 mesi. Gli eventi tromboembolici osservati durante la terapia con Soliris sono stati meno numerosi rispetto a un periodo di pari durata precedente il trattamento. Questo risultato tuttavia è stato raccolto nel corso di studi clinici non controllati.

Il Registro EPN (M07-001) è stato utilizzato per valutare l'efficacia di Soliris nei pazienti affetti da EPN che non presentavano una storia pregressa di trasfusioni RBC. Questi pazienti avevano un'alta attività della malattia, definita da elevata emolisi ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) e la presenza di uno o più sintomi clinici correlati: fatica, emoglobinuria, dolore addominale, respiro corto (dispnea), anemia (emoglobina < 100 g/L), un evento avverso vascolare importante (inclusa la trombosi), disfagia o disfunzione erettile.

Nel Registro EPN è stato osservato che i pazienti trattati con Soliris presentavano una riduzione dell'emolisi e dei sintomi associati. Al sesto mese, i pazienti in trattamento con Soliris senza una storia di trasfusioni RBC mostravano livelli di LDH significativamente ridotti ($p < 0,001$) (LDH mediana di 305 U/L; tabella 4). Inoltre, il 74% dei pazienti in trattamento con Soliris ha mostrato miglioramenti significativi da un punto di vista clinico nel punteggio della scala FACIT-Fatigue (es. incremento di 4 o più punti) e l'84% nel punteggio della scala di fatica EORTC (es. diminuzione di 10 o più punti).

Tabella 4: Risultati di efficacia (livelli di LDH e FACIT-Fatigue) in pazienti con EPN senza storia precedente di trasfusione nello studio M07-001

M07-001	
Parametri	Soliris No trasfusione
Livello di LDH al basale (mediana, U/L)	N=43 1447
Livello di LDH a 6 mesi (mediana, U/L)	N=36 305
Punteggio FACIT-Fatigue al basale (mediana)	N=25 32
Punteggio FACIT-Fatigue all'ultima valutazione disponibile (mediana)	N=31 44

Il punteggio FACIT-Fatigue è misurato su una scala da 0-52: i valori più elevati indicano minore fatica

Sindrome emolitico uremica atipica

I dati di 100 pazienti in quattro studi prospettici controllati, tre condotti in pazienti adulti e adolescenti (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) uno in pazienti pediatriche ed adolescenti (C10-003) e di 30 pazienti in uno studio retrospettivo (C09-001r) sono stati utilizzati per valutare l'efficacia di Soliris nel trattamento della SEUa.

Lo studio C08-002A/B era uno studio prospettico, controllato, in aperto che ha reclutato i pazienti con SEUa allo stadio iniziale, con evidenza di manifestazioni cliniche di microangiopatia trombotica, con conta piastrinica $\leq 150 \times 10^9/l$ nonostante SP/IP e valori di LDH e creatinina sierica oltre il normale limite superiore. Lo studio C08-003A/B era uno studio prospettico, controllato, in aperto che ha reclutato i pazienti malati da tempo di SEUa, senza apparente evidenza di manifestazioni cliniche di microangiopatia trombotica e che ricevevano SP/IP in maniera cronica (≥ 1 trattamento SP/IP ogni due settimane e non più di 3 trattamenti SP/IP/settimana per almeno 8 settimane prima della prima dose). I pazienti in entrambi gli studi prospettici sono stati trattati con Soliris per 26 settimane e la maggior parte dei pazienti è stata arruolata in uno studio di estensione a lungo termine, in aperto. Tutti i pazienti arruolati in entrambi gli studi prospettici avevano un livello di ADAMTS-13 superiore al 5%.

I pazienti sono stati vaccinati contro il meningococco prima di assumere Soliris o sono stati sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione. In tutti gli studi la dose di Soliris nei pazienti adulti e adolescenti affetti da SEUa era di 900 mg ogni 7 ± 2 giorni per 4 settimane, seguiti da 1200 mg 7 ± 2 giorni dopo e poi 1200 mg ogni 14 ± 2 giorni per tutta la durata dello studio. Soliris è stato somministrato mediante infusione endovenosa di 35 minuti. Il regime posologico nei pazienti pediatriche e adolescenti di peso inferiore a 40 kg è stato definito sulla base di una simulazione farmacocinetica (PK) che ha individuato la dose raccomandata e lo schema di somministrazione in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Gli endpoint primari includevano un cambiamento della conta piastrinica rispetto al basale nello studio C08-002A/B e uno stato libero da evento di microangiopatia trombotica (MT) nello studio C08-

003A/B. Gli endpoint aggiuntivi includevano la frequenza di interventi per MT, la normalizzazione ematologica, la risposta completa alla MT, le variazioni dei livelli di LDH, la funzionalità renale e la qualità della vita. Lo stato libero da evento di MT è stato definito come l'assenza per almeno 12 settimane dei seguenti eventi: diminuzione della conta piastrinica > 25% rispetto al basale, SP/IP e nuova dialisi. Come interventi per MT sono stati considerati SP/IP o una nuova dialisi. La normalizzazione ematologica è stata definita come la normalizzazione della conta piastrinica e dei livelli di LDH mantenuti per ≥ 2 misurazioni consecutive per ≥ 4 settimane. La risposta completa alla MT è stata definita come la normalizzazione ematologica ed una riduzione $\geq 25\%$ della creatinina sierica mantenuta in ≥ 2 misurazioni consecutive per ≥ 4 settimane. Le caratteristiche al basale sono riportate in Tabella 5.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche dei pazienti degli studi C08-002A/B e C08-003A/B

Parametri	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tempo dalla prima diagnosi fino allo screening in mesi, mediana (min, max)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino allo screening in mesi, mediana (min, max)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Numero di sessioni SP/IP per ultima manifestazione clinica di MT, mediana (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Numero di sessioni SP/IP nei 7 giorni precedenti la prima dose di eculizumab, mediana (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Conta piastrinica al basale ($\times 10^9/l$), media (DS)	109 (32)	228 (78)
LDH (U/l) al basale, media (DS)	323 (138)	223 (70)
Pazienti senza mutazione identificata, n (%)	4 (24)	6 (30)

I pazienti nello studio C08-002 A/B per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Al termine del periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha continuato a ricevere Soliris mediante l'arruolamento in uno studio di estensione. Nello studio C08-002A/B per la SEUa, la durata mediana della terapia con Soliris è stata di circa 100 settimane (*range*: da 2 a 145 settimane).

Una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento e un aumento della conta piastrinica rispetto al basale sono stati osservati in tutti i pazienti dopo aver iniziato Soliris. La Tabella 6 riassume i risultati di efficacia ottenuti nello studio C08-002A/B per la SEUa.

Tutte gli endpoint di efficacia sono migliorati o si sono mantenuti in 2 anni di trattamento. La risposta completa alla MT è stata mantenuta nel tempo da tutti i pazienti che rispondono al trattamento. Quando il trattamento è continuato per più di 26 settimane, altri due pazienti hanno raggiunto e mantenuto nel tempo una risposta completa alla MT dovuta alla normalizzazione dell'LDH (1 paziente) e alla diminuzione della creatinina sierica (2 pazienti).

La funzionalità renale, misurata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata, è migliorata e si è mantenuta nel tempo durante la terapia con Soliris. Quattro dei cinque pazienti che richiedevano dialisi all'inizio dello studio hanno potuto sospendere la dialisi per tutta la durata del trattamento con Soliris e un paziente ha avuto bisogno di nuova dialisi. I pazienti hanno riferito un miglioramento della qualità della vita (QoL).

Nello studio C08-002A/B per la SEUa, le risposte al Soliris sono state simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni codificanti proteine che regolano il complemento.

I pazienti nello studio C08-003A/B per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Al termine del periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha continuato a ricevere Soliris mediante l'arruolamento in uno studio di estensione. Nello studio C08-003A/B per la SEUa, la durata mediana della terapia con Soliris è stata di circa 114 settimane (*range*: da 26 a 129 settimane). La Tabella 6 riassume i risultati di efficacia ottenuti nello studio C08-003A/B per la SEUa.

Nello studio C08-003 A/B per la SEUa le risposte a Soliris sono state simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni codificanti proteine che regolano il complemento. Una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento è stata osservata in tutti i pazienti dopo aver iniziato Soliris. Tutti gli endpoint di efficacia sono migliorati o si sono mantenuti in 2 anni di trattamento. La risposta completa alla MT è stata mantenuta nel tempo da tutti i pazienti che rispondono al trattamento. Quando il trattamento è continuato per più di 26 settimane, altri sei pazienti hanno raggiunto e mantenuto nel tempo una risposta completa alla MT dovuta alla diminuzione della creatinina sierica.

Nessun paziente in trattamento con Soliris ha richiesto nuova dialisi. La funzionalità renale, misurata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata, è aumentata durante la terapia con Soliris.

Tabella 6: Risultati di efficacia negli studi prospettici SEUa C08-002A/B e C08-003A/B

Parametri	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	A 26 settimane	A 2 anni ¹	A 26 settimane	A 2 anni ¹
Normalizzazione della conta piastrinica Tutti i pazienti, n (%) (95% IC) Pazienti con basale anomalo, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15, (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Stato libero da evento di MT, n (%) (95% IC)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Frequenza di interventi per MT Frequenza giornaliera pre-eculizumab, mediana (min, max) Frequenza giornaliera durante trattamento con eculizumab, mediana (min, max) Valore di P	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) P<0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) P<0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 P<0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 P<0,0001
Miglioramento di ≥1 stadio dell'insufficienza renale cronica n (%) (95% IC)	10(59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Variazione della eGFR ml/min/1,73 m ² : mediana (range)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Miglioramento della eGFR ≥15 ml/min/1,73 m ² : n (%) (95% IC)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Variazione di emoglobina > 20 g/l, n (%) (95% IC)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalizzazione ematologica, n (%) (95% IC)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Risposta completa alla MT, n (%) (95% IC)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Al *cut-off* dei dati (20 aprile 2012)

² Studio C08-002: 3 pazienti hanno ricevuto agenti stimolanti l'attività eritropoietica (ESA) che sono stati interrotti dopo l'inizio di eculizumab

³ Studio C08-003: 8 pazienti hanno ricevuto agenti stimolanti l'attività eritropoietica (ESA) che sono stati interrotti in 3 di loro durante la terapia con eculizumab

Nello studio C10-004 per la SEUa sono stati arruolati 41 pazienti che mostravano segni di microangiopatia trombotica (MT). Per poter essere arruolati, i pazienti dovevano avere un conta piastrinica al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), evidenza di emolisi provata da aumento della LDH sierica, e la creatinina sierica al di sopra dei limiti superiori della norma, senza necessità di dialisi cronica. L'età mediana dei pazienti era 35 anni (range: 18-80 anni). Tutti i pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa avevano un livello di ADAMTS-13 sopra il 5%. Il cinquantuno per cento dei pazienti presentava una mutazione nota a un fattore di regolazione del complemento o auto-anticorpi. Un totale di 35 pazienti ha ricevuto SP/IP prima di eculizumab. La Tabella 7 riassume le principali caratteristiche cliniche e correlate alla malattia al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa.

Tabella 7: Caratteristiche al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa

Parametri	Studio SEUa C10-004 N = 41
Tempo dalla diagnosi di SEUa fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,52 (0,03;19)
Conta piastrinica al basale ($\times 10^9/l$), mediana (min; max)	125 (16; 332)
LDH al basale (U/l), mediana (min; max)	375 (131; 3318)
eGFR al basale ($mL/min/1,73 m^2$), median (min; max)	10 (6; 53)

I pazienti nello studio C10-004 per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Dopo aver concluso il periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha scelto di continuare la somministrazione cronica.

Dopo l'inizio del trattamento con Soliris, sono stati osservati una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento e l'aumento della conta piastrinica rispetto al basale. Soliris ha ridotto i segni dell'attività di MT mediata dal complemento, come dimostra l'aumento, a 26 settimane, della conta piastrinica media rispetto al basale. Nello studio C10-004 per la SEUa, la conta piastrinica media ($\pm DS$) è aumentata da $119 \pm 66 \times 10^9/l$ al basale a $200 \pm 84 \times 10^9/l$ in una settimana; questo effetto è stato mantenuto per 26 settimane (conta piastrinica media ($\pm DS$) alla settimana 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). La funzionalità renale, misurata dalla eGFR, è migliorata durante la terapia con Soliris. Venti pazienti su 24 che necessitavano di dialisi al basale hanno potuto interrompere la dialisi durante il trattamento con Soliris. La Tabella 8 riassume i risultati di efficacia per lo studio C10-004 per la SEUa.

Tabella 8: Risultati di efficacia per lo studio prospettico C10-004 per la SEUa

Parametri di efficacia	Studio C10-004 per la SEUa (N = 41) ° 26 settimane
Variatione nella conta piastrinica alla settimana 26 (10 ⁹ /l)	111 (-122, 362)
Normalizzazione ematologica, n (%) Durata mediana della normalizzazione ematologica, settimane (range) ¹	36 (88) 46 (10, 74)
Risposta completa alla MT, n (%) Durata mediana della risposta completa alla MT, settimane (range) ¹	23 (56) 42 (6, 74)
Stato libero da evento di MT, n (%) 95% IC	37 (90) 77; 97
Frequenza di intervento giornaliero per MT, mediana (range) Prima di eculizumab In trattamento con eculizumab	0,63 (0, 1.38) 0 (0, 0.58)

¹ Al *cut-off* dei dati (4 settembre 2012), con durata mediana della terapia con Soliris di 50 settimane (range: da 13 a 86 settimane).

Il trattamento a lungo termine con Soliris (mediana 52 settimane, con range da 15 a 126 settimane) è stato associato ad un aumento del tasso dei miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti adulti affetti da SEUa. Quando il trattamento con Soliris è proseguito per più di 26 settimane, tre ulteriori pazienti (63% dei pazienti totali) hanno raggiunto una risposta completa alla microangiopatia trombotica e 4 pazienti in più (98% dei pazienti totali) hanno raggiunto la normalizzazione ematologica. All'ultima valutazione, 25 pazienti su 41 (61%) hanno raggiunto un miglioramento dell'eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m² rispetto al basale.

Popolazione pediatrica

Emoglobinuria parossistica notturna

Nello studio M07-005 un totale di 7 pazienti pediatrici affetti da EPN, con un peso mediano di 57,2 kg (range: 48,6 - 69,8 kg) e di età compresa fra gli 11 e i 17 anni (età mediana: 15,6 anni), ha ricevuto Soliris.

Il trattamento con eculizumab al regime posologico proposto nella popolazione pediatrica è stato associato a una riduzione dell'emolisi intravascolare, misurata dal livello sierico di LDH. Ha inoltre portato a una considerevole diminuzione o eliminazione delle trasfusioni di sangue ed ha determinato una tendenza verso un miglioramento complessivo delle funzioni generali. L'efficacia del trattamento con eculizumab in pazienti pediatrici affetti da EPN sembra essere sovrapponibile a quella osservata in pazienti adulti affetti da EPN arruolati negli studi pivotal EPN (C04-001 e C04-002) (Tabella 3 e 9).

Tabella 9: Risultati di efficacia nello studio pediatrico EPN M07-005

	Media (DS)	Valore P	
		Wilcoxon Signed Rank	T-test appaiato
Variatione dal basale a 12 settimane del valore LDH (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC di LDH (U/l per giorno)	-60634 (72916)	0,0156	0,0350
Variatione dal basale a 12 settimane di emoglobina plasmatica libera (mg/dL)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Variatione dal basale delle dimensioni del clone RBC tipo III (Percentuale di cellule aberranti)	1,80 (358,1)		

Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™4.0 Generic Core scale (pazienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™4.0 Generic Core scale (genitori)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ Multidimensional Fatigue (pazienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ Multidimensional Fatigue (genitori)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Sindrome emolitico uremica atipica

Nello studio C09-001r per la SEUa un totale di 15 pazienti pediatrici (di età compresa tra i 2 mesi e i 12 anni) ha ricevuto Soliris. Il quarantasette per cento dei pazienti presentava una mutazione a un fattore di regolazione del complemento identificato o auto-anticorpi. Il tempo mediano trascorso dalla diagnosi di SEUa alla prima dose di Soliris è stato di 14 settimane (*range*: da <1 a 110 mesi). Il tempo mediano trascorso dall'ultima manifestazione clinica di microangiopatia trombotica alla prima dose di Soliris è stato di 1 mese (*range*: da <1 a 16 mesi). La durata mediana della terapia con Soliris è stata di 16 settimane (*range*: da 4 a 70 settimane) per i bambini < di 2 anni (n=5) e di 31 settimane (*range* : da 19 a 63 settimane) per i bambini dai 2 a < di 12 anni (n=10).

Complessivamente i risultati di efficacia per questi pazienti pediatrici sono sembrati consistenti con quelli osservati nei pazienti arruolati negli studi pivotal C08-002 e C08-003 per la SEUa (Tabella 6). Nessun paziente pediatrico in trattamento con Soliris ha richiesto nuova dialisi.

Tabella 10: Risultati di efficacia in pazienti pediatrici arruolati nello studio C09-001r

Parametri di efficacia	< di 2 anni (n=5)	da 2 a < di 12 anni (n=10)	< di 12 anni (n=15)
Pazienti con normalizzazione della conta piastrinica, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Risposta completa alla MT, n (%)	2(40)	5(50)	7(50)
Frequenza giornaliera di interventi per MT, mediana (range)			
Pre-eculizumab	1 (0, 2)	<1 (0,07, 1,46)	<1 (0, 2)
Con eculizumab	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Pazienti con eGFR migliorata ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Nei pazienti pediatrici con una più corta durata dell'ultima manifestazione clinica grave di microangiopatia trombotica (MT) prima di eculizumab, ci sono stati un controllo della MT e un miglioramento della funzionalità renale mediante il trattamento con eculizumab (Tabella 10). Nei pazienti pediatrici con una più lunga durata dell'ultima manifestazione clinica grave di MT prima dell'inizio della terapia, il trattamento con eculizumab ha determinato un controllo della MT. Comunque la funzionalità renale non è cambiata a causa di un danno renale pregresso irreversibile (Tabella 11).

Tabella 11: Risultati di efficacia in pazienti pediatrici arruolati nello studio C09-001r rispetto alla durata dell'ultima manifestazione clinica grave di microangiopatia trombotica (MT)

	Durata dell'ultima manifestazione clinica grave di MT	
	< di 2 mesi N=10 (%)	> di 2 di mesi N=5 (%)
Normalizzazione della conta piastrinica	9 (90)	5 (100)
Stato libero da evento di MT	8 (80)	3 (60)
Risposta completa alla MT	7 (70)	0

	Durata dell'ultima manifestazione clinica grave di MT	
	< di 2 mesi N=10 (%)	> di 2 di mesi N=5 (%)
eGFR migliorata ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7(70)	0*

*Un paziente ha ottenuto il miglioramento della eGFR dopo trapianto renale

Un totale di 22 pazienti pediatrici ed adolescenti (di età compresa tra 5 mesi e 17 anni) ha ricevuto Soliris nello studio C10-003 per la SEUa.

Nello studio C10-003, i pazienti arruolati dovevano avere una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), evidenza di emolisi provata da aumento della LDH sierica al di sopra dei limiti di normalità e livelli sierici di creatinina ≥ 97 percentile per età senza necessità di dialisi cronica. L'età mediana dei pazienti era 6,5 anni (range: da 5 mesi a 17 anni). I pazienti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa avevano un livello di ADAMTS-13 sopra il 5%. Il cinquanta per cento dei pazienti presentava una mutazione nota di un fattore di regolazione del complemento o auto-anticorpi. Un totale di 10 pazienti ha ricevuto SP/IP prima di eculizumab. La Tabella 12 riassume le principali caratteristiche cliniche e correlate alla malattia al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa.

Tabella 12: Caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici e adolescenti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa.

Parametri	Da 1 mese a <12 anni (N = 18)	Tutti i pazienti (N = 22)
Tempo dalla diagnosi di SEUa fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03;191)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03;4)
Conta piastrinica al basale ($\times 10^9/L$), mediana (min; max)	110 (19;146)	91 (19;146)
LDH al basale (U/l), mediana (min; max)	1510 (282;7164)	1244 (282;7164)
eGFR al basale (mL/min/1,73 m ²), mediana (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

I pazienti nello studio C10-003 per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Dopo aver concluso il periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha scelto di continuare la somministrazione cronica.

È stata osservata una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento in tutti i pazienti dopo l'inizio del trattamento con Soliris. Soliris ha ridotto i segni dell'attività di MT mediata dal complemento, come dimostrato dall'aumento della conta piastrinica media dal basale a 26 settimane. La conta piastrinica media ($\pm DS$) è aumentata da $88 \pm 42 \times 10^9/l$ al basale a $281 \pm 123 \times 10^9/l$ in una settimana; questo effetto è stato mantenuto per 26 settimane (conta piastrinica media ($\pm DS$) alla settimana 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). La funzionalità renale, misurata dalla eGFR, è migliorata durante la terapia con Soliris. Al 15° giorno dall'inizio del trattamento con eculizumab, nove pazienti su 11 che necessitavano di dialisi al basale non ne avevano più bisogno. Le risposte sono state simili in tutte le età da 5 mesi a 17 anni. Nello studio C10-003 per la SEUa, le risposte a Soliris erano simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni che codificano le proteine del fattore di regolazione del complemento o con auto-anticorpi contro il fattore H.

La Tabella 13 riassume i risultati di efficacia per lo studio C10-003 per la SEUa .

Tabella 13 : Risultati di efficacia per lo studio prospettico C10-003 per la SEUa

Parametri di efficacia	1 mese a <12 anni (N = 18) A 26 settimane	Tutti i pazienti (N = 22) A 26 settimane
Normalizzazione ematologica completa, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durata mediana della normalizzazione ematologica completa, settimane (range) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Risposta completa alla MT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durata mediana della risposta completa alla MT, settimane (range) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stato libero da evento di MT, n (%) 95% IC	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Frequenza giornaliera di interventi per MT, mediana (range)		
Pre- eculizumab, mediana	NA	0,4 (0, 1,7)
Con eculizumab, mediana	NA	0 (0, 1,01)
eGFR migliorata ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Variazione di eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) a 26 settimane, mediana (range)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Miglioramento di ≥ 1 stadio dell'insufficienza renale cronica, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stato libero da evento di SP/IP, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stato libero da evento di nuova dialisi, n (%) 95% IC	18 (100) NA	22 (100) 85;100

¹ Al *cut-off* dei dati (12 ottobre 2012) con durata mediana della terapia con Soliris di 44 settimane (range: da 1 dose a 88 settimane)

Il trattamento a lungo termine con Soliris (mediana 55 settimane, con range da 1 dose a 107 settimane) è stato associato ad un aumento del tasso dei miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti pediatrici e adolescenti affetti da SEUa. Quando il trattamento con Soliris è proseguito per più di 26 settimane, un ulteriore paziente (68% dei pazienti totali) ha raggiunto una risposta completa alla microangiopatia trombotica e due pazienti in più (91% dei pazienti totali) hanno raggiunto la normalizzazione ematologica. All'ultima valutazione, 19 pazienti su 22 (86%) hanno raggiunto un miglioramento dell'eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m² rispetto al basale. Nessun paziente ha avuto bisogno di una nuova dialisi durante il trattamento con Soliris.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e Metabolismo del Farmaco

Biotrasformazione

Gli anticorpi umani subiscono una digestione intracellulare nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. Eculizumab contiene soltanto aminoacidi presenti in natura e non ha metaboliti attivi noti. Gli anticorpi umani vengono catabolizzati prevalentemente dagli enzimi lisosomiali in piccoli peptidi e aminoacidi.

Eliminazione

Non sono stati condotti studi specifici per valutare le vie di escrezione/eliminazione epatica, renale, polmonare o gastroenterica di Soliris. Gli anticorpi non vengono escreti nei reni normali e sono esclusi dalla filtrazione a causa delle loro dimensioni.

Parametri farmacocinetici

In 40 pazienti con EPN, è stato utilizzato un modello monocompartimentale per calcolare i parametri farmacocinetici dopo dosi multiple. La clearance media era di $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, il volume di distribuzione medio era di $110,3 \pm 17,9$ ml/kg e l'emivita di eliminazione media era di $11,3 \pm 3,4$ giorni. Sulla base di questi parametri, l'inizio dello steady state è prevedibile approssimativamente a 49 – 56 giorni.

Nei pazienti con EPN, l'attività farmacodinamica correla direttamente con le concentrazioni sieriche di eculizumab e il mantenimento dei livelli di picco al di sopra di ≥ 35 microgrammi/ml consente un blocco sostanzialmente completo dell'attività emolitica nella maggior parte dei pazienti con EPN.

È stata condotta una seconda analisi farmacocinetica (PK) di popolazione con un modello monocompartimentale standard sui dati farmacocinetici dopo dosi multiple a 37 pazienti affetti da SEUa sottoposti a regime terapeutico raccomandato con Soliris negli studi C08-002A/B e C08-003A/B. In questo modello, la clearance di Soliris per un paziente tipico affetto da SEUa del peso di 70 kg è stata di 0,0139 l/ora e il volume di distribuzione 5,6 l. L'emivita di eliminazione è stata 297 ore (circa 12,4 giorni).

Il secondo modello farmacocinetico di popolazione è stato applicato ai dati farmacocinetici di dosi multiple di 22 pazienti pediatrici con SEUa trattati con la dose raccomandata di Soliris nello studio C10-003 per la SEUa. La clearance e il volume di distribuzione di Soliris dipendono dal peso, ciò costituisce la base per un dosaggio dipendente dal peso nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). I valori di clearance di Soliris nei pazienti pediatrici con SEUa sono stati 10,4, 5,3, e 2,2 ml/h con peso corporeo rispettivamente di 70, 30 e 10 kg, e i valori corrispondenti del volume di distribuzione sono stati 5,23, 2,76, e 1,21 l rispettivamente. La corrispondente emivita di eliminazione è rimasta quasi invariata in un range fra 349 e 378 ore (circa 14,5-15,8 giorni).

La clearance e l'emivita di eculizumab sono stati valutati anche durante gli interventi di scambio plasmatico. Lo scambio plasmatico ha comportato un calo di circa il 50% delle concentrazioni di eculizumab dopo un trattamento della durata di 1 ora con riduzione dell'emivita di eliminazione di eculizumab a 1,3 ore.

Si consiglia una dose supplementare quando Soliris viene somministrato a pazienti affetti da SEUa sottoposti a infusione plasmatica o scambio plasmatico (vedere paragrafo 4.2).

Tutti i pazienti SEUa trattati con Soliris, in accordo alla posologia indicata, hanno dimostrato una riduzione rapida e mantenuta nel tempo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento. Nei pazienti con SEUa, l'attività farmacodinamica correla direttamente con le concentrazioni sieriche di eculizumab e il mantenimento dei livelli minimi al di sopra di 50-100 microgrammi/ml consente un blocco sostanzialmente completo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento in tutti i pazienti con SEUa.

Popolazioni speciali

EPN

Non sono stati condotti studi formali per valutare la farmacocinetica della somministrazione di Soliris in popolazioni speciali di pazienti affetti da EPN relative a sesso, razza, età (geriatrica) o compromissione renale o epatica.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica di eculizumab è stata valutata nello Studio M07-005 che includeva 7 pazienti pediatrici affetti da EPN (di età compresa fra 11 anni e 18 anni non compiuti).

Il peso è stato una covariata significativa che ha determinato una più bassa clearance di eculizumab (0,0105 L/h) nei pazienti adolescenti. Il dosaggio per i pazienti pediatrici di peso inferiore ai 40 kg è basato sui pazienti pediatrici con SEUa.

SEUa

La farmacocinetica di Soliris è stata studiata in pazienti affetti da SEUa con vari gradi di compromissione renale e di età differenti. Non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici rilevati in queste subpopolazioni di pazienti con SEUa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La specificità di eculizumab per il C5 sierico umano è stata valutata in due studi *in vitro*.

La cross-reattività tissutale di eculizumab è stata stabilita valutando il legame a un pannello di 38 tessuti umani. L'espressione del C5 nel pannello di tessuti umani esaminato in questo studio è coerente con i dati pubblicati relativi all'espressione del C5, dato che il C5 stesso è stato rilevato nel muscolo liscio, nel muscolo striato e nell'epitelio tubulare prossimale renale. Non è stata osservata nessuna cross-reattività tissutale inattesa.

In uno studio di tossicità di 26 settimane effettuato su topi con un anticorpo surrogato contro il C5 murino la terapia non ha influenzato nessuno dei parametri di tossicità esaminati. L'attività emolitica durante il corso dello studio è stata effettivamente bloccata nei topi maschi e femmine.

Non sono stati effettuati studi di riproduzione animale con eculizumab. Negli studi di tossicologia riproduttiva sui topi con un anticorpo surrogato inibitorio della porzione terminale della cascata del complemento non sono stati osservati chiari effetti correlati al trattamento o effetti avversi. Quando si è verificata l'esposizione materna all'anticorpo durante l'organogenesi, su una prole di 230 animali nati da madri esposte a una dose anticorpale maggiore (circa 4 volte la dose di Soliris raccomandata nell'uomo, calcolata in base a un confronto del peso corporeo) si sono osservati due casi di displasia retinica e un caso di ernia ombelicale; l'esposizione, tuttavia, non ha accresciuto il numero degli aborti o delle morti neonatali.

Non sono stati condotti studi animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di eculizumab o i suoi effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato, monobasico
Sodio fosfato, dibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Usare immediatamente il medicinale dopo la diluizione. È stata tuttavia dimostrata stabilità chimica e fisica per 24 ore a 2°C – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

I flaconcini di Soliris nella confezione originale possono essere tolti dal frigorifero **per una sola volta per un massimo di 3 giorni**. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 30 ml di concentrato (vetro tipo I) con tappo (gomma butilica, siliconato) e un sigillo (alluminio) con cappuccio a strappo (polipropilene).

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione di Soliris deve essere osservata per evidenziare materiale particolato o alterazioni della colorazione.

Istruzioni:

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in conformità con le norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

Estrarre l'intera quantità di Soliris dai/l flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.

Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.

Diluire Soliris fino alla concentrazione finale di 5 mg/ml aggiungendo alla sacca d'infusione una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), una soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45%) o 5% di destrosio in acqua, come diluente.

Il volume finale di soluzione diluita a 5 mg/ml è di 60 ml per dosi da 300 mg, 120 ml per dosi da 600 mg, 180 ml per dosi da 900 mg e 240 ml per dosi da 1200 mg. La soluzione deve essere limpida e incolore.

Agitare delicatamente la sacca di infusione contenente la soluzione diluita per permettere una miscelazione accurata di medicinale e diluente.

La soluzione diluita deve essere lasciata scaldare a temperatura ambiente prima della somministrazione esponendola all'aria ambientale.

Eliminare qualsiasi porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino, poiché il medicinale non contiene conservanti.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/393/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Giugno 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Data:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
 SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Regno Unito

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)
100 Technology Way
Smithfield, Rhode Island 02917
U.S.A.

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

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Regno Unito

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italia

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare con ciascuna Autorità Nazionale Competente i dettagli di un sistema di distribuzione controllato del farmaco e il materiale educativo compresa la scheda di sicurezza del paziente ed è tenuto ad attuare tali programmi a livello nazionale per garantire che:

1. Tutti gli operatori sanitari che possano prescrivere eculizumab ricevano il materiale educativo adeguato.
2. Tutti i pazienti trattati con eculizumab ricevano una scheda di sicurezza dei pazienti.
3. La distribuzione del farmaco sia possibile soltanto dopo aver ricevuto conferma scritta che il paziente è stato effettivamente sottoposto a vaccinazione anti-meningococcica e/o profilassi antibiotica.
4. I promemoria delle vaccinazioni vengano inviati ai medici prescrittori.

Il materiale educativo deve essere concordato con l'Autorità Nazionale Competente e deve contenere quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guide per il medico alla prescrizione
- Opuscoli informativi per il paziente/ chi si occupa dell'assistenza al paziente.
- Scheda di sicurezza del paziente

Le guide per il medico alla prescrizione devono contenere indicazioni specifiche e le seguenti informazioni fondamentali:

- Il trattamento con eculizumab aumenta il rischio di infezione grave e sepsi, soprattutto da *Neisseria meningitidis*.
- Tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni di meningite.

- La necessità per i pazienti di essere vaccinati contro *Neisseria meningitidis* due settimane prima di ricevere eculizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- L'obbligo di vaccinare i bambini contro le infezioni da pneumococco e da *Haemophilus influenzae* prima del trattamento con eculizumab.
- C'è un importante rischio di infezione da *Aspergillus* nei pazienti trattati con eculizumab. Si deve consigliare agli operatori sanitari di prestare attenzione ai fattori di rischio e ai segni e sintomi dell'infezione da *Aspergillus*. Si devono includere consigli pratici per mitigare il rischio.
- Il rischio di reazioni all'infusione compresa l'anafilassi e i consigli sul monitoraggio post-infusione.
- Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte al trattamento. Eculizumab deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario. E' necessaria una contraccezione efficace nelle donne in età fertile durante e fino a cinque mesi dopo il trattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante e fino a cinque mesi dopo il trattamento.
- Il rischio di sviluppare anticorpi contro eculizumab.
- Le problematiche relative alla sicurezza nei bambini.
- Il rischio di grave emolisi dopo la sospensione e il posticipo della somministrazione di eculizumab, i relativi parametri, il monitoraggio richiesto post-trattamento e la gestione proposta (solo EPN).
- Il rischio di gravi complicanze da microangiopatia trombotica a seguito dell'interruzione e posticipo della somministrazione di eculizumab, i relativi segni e sintomi, il monitoraggio e la gestione (solo SEUa).
- La necessità di spiegare e di garantire che i pazienti/chi si occupa dell'assistenza al paziente comprendano:
 - i rischi del trattamento con eculizumab
 - i segni e sintomi di sepsi/infezione grave e quali azioni intraprendere
 - le guide per il paziente/chi si occupa dell'assistenza al paziente e i loro contenuti
 - la necessità di avere con sé la scheda di sicurezza del paziente e di comunicare a ogni operatore sanitario che il paziente è in trattamento con eculizumab
 - la necessità di vaccinazioni/profilassi antibiotica prima del trattamento
 - l'arruolamento nei registri.
- Informazioni dettagliate sui registri EPN e SEUa e come arruolare i pazienti.

Le guide per i pazienti/chi si occupa dell'assistenza al paziente devono contenere indicazioni specifiche e le seguenti informazioni fondamentali:

- Il trattamento con eculizumab aumenta il rischio d'infezioni gravi, in particolare da *Neisseria meningitidis*.
- Segni e sintomi di infezione grave e la necessità di ricorrere a cure mediche urgenti.
- La scheda di sicurezza del paziente e la necessità di portarla con sé e comunicare a ogni operatore sanitario che il paziente è in trattamento con eculizumab.
- L'importanza della vaccinazione anti-meningococcica prima del trattamento con eculizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- La necessità che i bambini siano vaccinati contro pneumococco e *Haemophilus influenzae* prima del trattamento con eculizumab.
- Il rischio di reazioni all'infusione con eculizumab compresa l'anafilassi e la necessità di un monitoraggio clinico post-infusione.
- Che eculizumab può essere teratogeno e che necessita di una contraccezione efficace nelle donne in età fertile durante e fino a cinque mesi dopo il trattamento e che l'allattamento deve essere interrotto durante e fino a cinque mesi dopo il trattamento.
- Il rischio di gravi complicanze da microangiopatia trombotica (in SEUa) a seguito di sospensione/posticipo delle somministrazioni di eculizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di eculizumab.

- Il rischio di emolisi grave (in EPN) in seguito alla sospensione/posticipo delle somministrazioni di eculizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di eculizumab.
- L'arruolamento nei registri EPN e SEUa.
- Le problematiche relative alla sicurezza nei bambini.

La scheda di sicurezza del paziente deve contenere:

- I segni e i sintomi di infezione e sepsi.
- L'avvertimento di rivolgersi immediatamente all'assistenza medica in caso di comparsa di quanto indicato sopra.
- L'informazione che il paziente sta ricevendo eculizumab.
- I recapiti di dove si può rivolgere un operatore sanitario per ricevere ulteriori informazioni.

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve inviare annualmente ai medici e ai farmacisti che hanno prescritto e dispensato eculizumab un promemoria in modo che il medico/farmacista controlli se è necessario rivaccinare contro *Neisseria meningitides* i suoi pazienti in trattamento con eculizumab.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Etichetta esterna****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione
Eculizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Un flaconcino da 30 ml contiene 300 mg di eculizumab (10 mg/ml)

Eculizumab è un anticorpo monoclonale IgG_{2/4k} umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante dalla linea cellulare NS0.

Dopo la diluizione la concentrazione finale della soluzione per infusione è 5 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio fosfato dibasico, sodio fosfato monobasico, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino da 30 ml (10 mg/ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Diluire prima dell'uso.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Dopo la diluizione, usare il medicinale entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

L'eventuale prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Alexion Europe SAS

1-15, avenue Edouard Belin

92500 Rueil-Malmaison

Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/393/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino monouso di vetro tipo I

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione
Eculizumab
Usa endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Diluire prima dell'uso.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 ml (10 mg/ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione Eculizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei:

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Soliris e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Soliris
3. Come prendere Soliris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Soliris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Soliris e a cosa serve

Cosa è Soliris

Soliris contiene il principio attivo eculizumab e appartiene a una classe di medicinali denominati anticorpi monoclonali. Eculizumab si lega a una specifica proteina presente nell'organismo, che causa infiammazione, e ne inibisce l'azione evitando in questo modo che specifici sistemi del suo corpo attacchino e distruggano le cellule vulnerabili del suo sangue.

A cosa serve Soliris

Emoglobinuria parossistica notturna

Soliris è utilizzato per trattare i pazienti adulti e pediatrici affetti da una malattia che colpisce il sangue, chiamata emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Nei pazienti affetti da EPN, i globuli rossi possono essere distrutti; ciò provoca una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), stanchezza, difficoltà funzionali, dolore, urine scure, dispnea (difficoltà della respirazione) e coaguli di sangue. Eculizumab può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di aggredire e distruggere i propri globuli rossi EPN vulnerabili.

Sindrome emolitico uremica atipica

Soliris è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da una malattia che colpisce il sangue e il sistema renale chiamata sindrome emolitico uremica atipica (SEUa). Nei pazienti affetti da SEUa, i reni, i globuli rossi e le piastrine possono essere infiammati; ciò provoca una diminuzione delle piastrine e dei globuli rossi (piastrinopenia e anemia), riduzione o perdita della funzionalità renale, coaguli di sangue, stanchezza e difficoltà funzionali. Eculizumab è in grado di bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di aggredire e distruggere le proprie cellule vulnerabili del sangue e renali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Soliris

Non prenda Soliris

- se è allergico a eculizumab, alle proteine derivate da prodotti del topo, ad altri anticorpi monoclonali o a qualsiasi altro componente di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);

- se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica o se non assume antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato;
- se è affetto da meningite.

Avvertenze e precauzioni

Allerta sulla meningite

La terapia con Soliris può ridurre la resistenza naturale alle infezioni, soprattutto nei confronti di alcuni microrganismi che causano la meningite (infezione del rivestimento del cervello).

Consulti il medico prima di assumere Soliris per accertarsi di effettuare la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis*, un organismo che causa la meningite, almeno 2 settimane prima di iniziare il trattamento o di assumere antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato. Verifichi che la sua vaccinazione contro la meningite non sia scaduta. Deve sapere, tuttavia, che la vaccinazione può non prevenire questo tipo di infezione. In accordo con le raccomandazioni nazionali, il medico potrebbe ritenere necessario adottare misure aggiuntive per prevenire l'infezione.

Sintomi di meningite

Data l'importanza di identificare e trattare rapidamente alcuni tipi di infezione nei pazienti trattati con Soliris, le sarà fornita una scheda da portare con sé che elenca specifici sintomi a cui prestare attenzione. Questa scheda si chiama: "Scheda di sicurezza del paziente".

Se soffre di uno dei seguenti sintomi, deve immediatamente chiamare il medico:

- mal di testa con nausea o vomito;
- mal di testa con rigidità del collo o della schiena;
- febbre;
- eruzione cutanea (arrossamento della pelle);
- stato confusionale;
- dolori muscolari intensi con sintomi simili a quelli influenzali;
- sensibilità alla luce.

Trattamento della meningite durante i viaggi

Se pensa di recarsi in un paese lontano nel quale non sarà in grado di contattare il medico o nel quale temporaneamente non avrà la possibilità di ricevere una terapia medica, il medico può, a scopo preventivo, prescrivere un antibiotico attivo contro *Neisseria meningitidis* che lei dovrà portare con sé. Se soffre di uno dei sintomi tra quelli elencati sopra, deve prendere gli antibiotici come prescritto. Ricordi di consultare un medico appena possibile, anche se si sente meglio dopo aver preso gli antibiotici.

Infezioni

Informi il medico prima di prendere Soliris se ha delle infezioni in corso.

Reazioni allergiche

Soliris contiene una proteina e le proteine possono causare reazioni allergiche in alcune persone.

Bambini e adolescenti

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco.

Persone anziane

Non esistono precauzioni particolari necessarie per trattare i pazienti di età superiore ai 65 anni.

Altri medicinali e Soliris

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi anticoncezionali efficaci durante la terapia e per almeno altri 5 mesi dal termine della terapia.

Gravidanza

Prima di iniziare il trattamento informi il medico se è in gravidanza o se sta programmando una gravidanza. Il trattamento con Soliris non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Soliris può passare al bambino attraverso il latte. Pertanto, non allatti il bambino se sta seguendo la terapia con Soliris.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Soliris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari.

Soliris contiene sodio

Questo medicinale contiene 115 mg di sodio per flaconcino. Deve tenere conto di ciò se segue una dieta a ridotto contenuto di sodio.

3. Come prendere Soliris

Almeno 14 giorni prima dell'inizio del trattamento con Soliris, il medico le somministrerà un vaccino contro la meningite, se già non era stato somministrato in precedenza o se la sua vaccinazione è scaduta. Se suo figlio non è ancora in età vaccinabile o se non si è stati vaccinati almeno 14 giorni prima dell'inizio del trattamento con Soliris, il medico prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a 14 giorni dopo la vaccinazione.

Il suo medico somministrerà un vaccino a suo figlio, di età inferiore ai 18 anni, contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco secondo le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

Istruzioni per una corretta assunzione

La terapia verrà somministrata dal medico o da un altro operatore sanitario tramite l'infusione di una soluzione diluita di un flaconcino di Soliris attraverso una flebo direttamente in vena. Si raccomanda che l'inizio della terapia, la cosiddetta "fase iniziale", prosegua per 4 settimane e sia seguita da una fase di mantenimento:

Se usa questo medicinale per il trattamento della EPN:

Per adulti:

- **Fase iniziale**
Ogni settimana per le prime quattro settimane il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris. Ogni infusione sarà composta da una dose di 600 mg (due flaconcini da 30 ml) e durerà 25 – 45 minuti.
- **Fase di mantenimento**
 - Alla quinta settimana il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris alla dose di 900 mg (tre flaconcini da 30 ml) in un periodo di 25 – 45 minuti.
 - Dopo la quinta settimana il medico le somministrerà 900 mg di soluzione diluita di Soliris ogni due settimane come terapia a lungo termine.

Se usa questo medicinale per il trattamento della SEUa:

Per adulti:

- **Fase iniziale**
Ogni settimana per le prime quattro settimane il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris. Ogni infusione sarà composta da una dose di 900 mg (3 flaconcini da 30 ml) e durerà 25 – 45 minuti.
- **Fase di mantenimento**
 - Alla quinta settimana il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris con una dose di 1200 mg (4 flaconcini da 30 ml) in un periodo di 25 – 45 minuti.
 - Dopo la quinta settimana il medico le somministrerà 1200 mg di soluzione diluita di Soliris ogni due settimane come terapia a lungo termine.

I bambini e gli adolescenti affetti da EPN o SEUa con un peso corporeo uguale e superiore a 40 kg ricevono lo stesso dosaggio degli adulti.

Bambini e adolescenti affetti da EPN o SEUa con un peso corporeo inferiore a 40 kg richiedono una dose inferiore in base a quanto pesano. Il vostro medico la calcolerà.

Per bambini ed adolescenti affetti da EPN e SEUa di età inferiore ai 18 anni:

Peso corporeo	Fase iniziale	Fase di mantenimento
da 30 a <40 kg	600 mg alla settimana x 2	900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane
da 20 a <30 kg	600 mg alla settimana x 2	600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane
da 10 a <20 kg	600 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 2 settimane
da 5 a <10 kg	300 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 3 settimane

I pazienti che si sottopongono a scambio plasmatico possono ricevere una dose supplementare di Soliris.

Dopo ogni infusione lei resterà in osservazione per circa un'ora. Le istruzioni del suo medico devono essere osservate attentamente.

Se riceve più Soliris di quanto deve

Se sospetta di aver ricevuto una dose di Soliris superiore a quanto prescritto, chiedi consiglio al suo medico.

Se dimentica di recarsi a un appuntamento per l'assunzione di Soliris

Se dovesse dimenticare un appuntamento, contatti immediatamente il suo medico e faccia riferimento al paragrafo successivo "Se interrompe il trattamento con Soliris".

Se interrompe il trattamento con Soliris per EPN

L'interruzione o la sospensione della terapia può causare in breve tempo la ricomparsa dei sintomi di EPN in forma più grave. Il suo medico discuterà con lei i possibili effetti collaterali e le spiegherà i rischi. Il suo medico la terrà sotto stretto controllo per almeno 8 settimane.

I rischi della sospensione di Soliris comprendono l'aumento della distruzione dei globuli rossi, che può causare:

- una riduzione significativa del numero dei globuli rossi (anemia);
- sintomi di confusione o riduzione della concentrazione;
- dolore al torace o angina pectoris;
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (problemi ai reni);
- trombosi (coaguli nel sangue).

Se soffre di uno di questi sintomi, contatti il suo medico.

Se interrompe il trattamento con Soliris per SEUa

L'interruzione o la sospensione della terapia con Soliris può causare la ricomparsa dei sintomi della SEUa. Il suo medico discuterà con lei i possibili effetti collaterali e le spiegherà i rischi. Il suo medico la terrà sotto stretto controllo.

I rischi della sospensione di Soliris comprendono un aumento dell'inflammazione delle piastrine, che può causare:

- una riduzione significativa del numero delle piastrine (piastrinopenia);
- un aumento significativo della distruzione dei globuli rossi;
- diminuzione dell'urina (problemi ai reni);
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (problemi ai reni);
- sintomi di confusione o riduzione della concentrazione;
- dolore al torace o angina pectoris;
- respiro affannoso;
- trombosi (coaguli nel sangue).

Se manifesta uno di questi sintomi, contatti il suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al suo medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Prima del trattamento il suo medico discuterà con lei i possibili effetti collaterali e le spiegherà i rischi e i benefici di Soliris.

L'effetto indesiderato più grave è stata la sepsi meningococcica.

Se manifesta uno dei sintomi della meningite (vedere paragrafo 2 Allerta sulla meningite), deve informare immediatamente il medico.

Se non è sicuro di conoscere gli effetti collaterali elencati qui sotto, chiedi spiegazioni al medico.

Molto comuni (possono colpire più di 1 paziente su 10): mal di testa.

Comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 10):

- infezione grave (sepsi meningococcica), bronchite, infezione fungina (infezione da *Aspergillus*), infezione alle articolazioni (artrite di origine batterica), raffreddore comune (rinofaringite), malattie da raffreddamento (herpes simplex), infezioni al sistema urinario (infezione alle vie urinarie), infezione virale,
- relativamente poche piastrine nel sangue (piastrinopenia), bassa conta leucocitaria (leucopenia), distruzione dei globuli rossi (emolisi), pressione sanguigna bassa,
- grave reazione allergica con difficoltà respiratoria o capogiri (reazione anafilattica),
- perdita di appetito,
- capogiri, alterazioni del gusto (disgeusia),
- infezioni delle alte vie respiratorie, tosse, naso chiuso (congestione nasale), mal di gola (dolore laringofaringeo), naso che cola (rinorrea), dispnea (difficoltà a respirare),
- diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, costipazione, disturbi allo stomaco dopo i pasti (dispepsia),
- eruzione cutanea, perdita di capelli (alopecia), prurito,
- dolore agli arti o alle articolazioni (braccia e gambe), dolori muscolari, crampi muscolari, mal di schiena e di collo,
- gonfiore (edema), fastidio al torace, febbre (piressia), brividi, affaticamento, sensazione di debolezza (astenia), malattia simil-influenzale.

Non comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 100):

- sepsi, shock settico, infezione delle meningi (meningite meningococcica), infezioni al polmone (polmonite), gastroenterite (infezione gastrointestinale), cistite, infezioni del tratto respiratorio inferiore,
- infezione, infezione fungina, raccolta di pus (ascesso), un tipo di infezione della pelle (cellulite), influenza, infezione gengivale, sinusite, infezione dentale, impetigine,
- tumore della pelle (melanoma), disordine del midollo osseo,
- coagulazione del sangue anormale, accumulo di cellule, fattori della coagulazione anormali, riduzione dei globuli rossi che possono rendere la pelle pallida e causare debolezza o respiro affannoso, basso livello di linfociti, un particolare tipo di globuli bianchi (linfocitopenia), consapevolezza del battito cardiaco,
- ipersensibilità,
- ipertiroidismo (morbo di Basedow),
- scarso appetito,
- depressione, ansia, insonnia, disturbi del sonno, sogni anormali, sbalzi d'umore,
- svenimento, tremori, formicolio ad una parte del corpo (parestesia),
- visione offuscata, irritazione degli occhi,
- ronzio alle orecchie, vertigini,
- pressione sanguigna alta, comparsa rapida e improvvisa di pressione sanguigna estremamente alta, ecchimosi, vampate di calore, disturbi venosi,
- sangue dal naso,
- infiammazione del peritoneo (il tessuto che riveste la maggior parte degli organi dell'addome), insolito rigurgito dallo stomaco, dolore alla gengiva, distensione addominale,
- ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero),
- orticaria, infiammazione della pelle, rossore della pelle, cute secca, macchie rosse o viola sotto la pelle, alterazione del colore della pelle, aumento della sudorazione,
- spasmo dei muscoli della bocca, gonfiore alle articolazioni,
- malattia renale, sangue nelle urine, difficoltà o dolore a urinare (disuria),
- disturbi mestruali, erezione spontanea del pene,
- dolore al torace, dolore al sito di infusione, perdita anormale del farmaco infuso dalla vena, sensazione di calore,
- aumento degli enzimi epatici, diminuzione della quota del volume del sangue occupata dai globuli rossi, diminuzione della proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno,
- reazione da infusione.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione riportato nel sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Soliris

Tenere questo medicinale lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo la scritta "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

I flaconcini di Soliris nella confezione originale possono essere tolti dal **frigorifero per una sola volta per un massimo di 3 giorni**. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Dopo la diluizione, usare il medicinale entro le 24 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Soliris

- Il principio attivo è eculizumab (300 mg/30 ml in flaconcino da 10 mg/ml).
- Gli eccipienti sono:
 - sodio fosfato monobasico
 - sodio fosfato dibasico
 - sodio cloruro
 - polisorbato 80 (di origine vegetale).Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Soliris e contenuto della confezione

Soliris si presenta come concentrato per soluzione per infusione (30 ml in flaconcino – confezione da 1 flaconcino).

Soliris è una soluzione limpida e incolore.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francia
Tel.: +33 (0) 1 47 32 36 03

Produttore:

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Regno Unito

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italia

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/> . Inoltre sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Istruzioni per l'uso per operatori sanitari

Manipolazione di Soliris

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

1- Come è fornito Soliris?

Ogni flaconcino di Soliris contiene 300 mg di principio attivo in 30 ml di soluzione.

2- Prima della somministrazione

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in conformità con le norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

Soliris deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica.

- Controllare visivamente la soluzione di Soliris per accertarsi dell'assenza di particelle o di alterazioni della colorazione.
- Estrarre la quantità necessaria di Soliris dai/l flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.
- Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.
- Diluire Soliris a una concentrazione finale di 5 mg/ml (concentrazione iniziale divisa per 2) aggiungendo la quantità corretta di diluente alla sacca di infusione. Per le dosi da 300 mg utilizzare 30 ml di Soliris (10 mg/ml) e aggiungere 30 ml di diluente. Per le dosi da 600 mg utilizzare 60 ml di Soliris e aggiungere 60 ml di diluente. Per le dosi da 900 mg utilizzare 90 ml di Soliris e aggiungere 90 ml di diluente. Per le dosi da 1200 mg utilizzare 120 ml di Soliris e aggiungere 120 ml di diluente. Il volume finale della soluzione diluita a 5 mg/ml di Soliris è di 60 ml per le dosi da 300 mg, 120 ml per dosi da 600 mg, 180 ml per dosi da 900 mg o 240 ml per le dosi da 1200 mg.

I diluenti sono sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45%) soluzione iniettabile o destrosio in acqua (5%).

- Agitare delicatamente la sacca di infusione contenente la soluzione diluita di Soliris per permettere una miscelazione accurata di medicinale e diluente.
- La soluzione diluita deve essere lasciata scaldare a temperatura ambiente (18°-25° C) prima della somministrazione esponendola all'aria ambientale.
- La soluzione diluita non deve essere riscaldata al microonde o mediante qualsiasi altra fonte di calore all'infuori della temperatura ambiente.
- Eliminare qualsiasi porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino dato che il medicinale non contiene conservanti.
- Le soluzioni diluite di Soliris possono essere conservate a una temperatura di 2° C – 8°C fino a 24 ore prima della somministrazione.

3- Somministrazione

- Non somministrare Soliris con iniezioni endovenose rapide o in bolo.
- Soliris deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa.
- La soluzione diluita di Soliris va somministrata con un'infusione endovenosa della durata di 25 – 45 minuti nei pazienti adulti e un'infusione della durata di 1-4 ore nei pazienti pediatrici per mezzo di una fleboclisi a caduta, una pompa a siringa o una pompa per infusione. Durante la somministrazione non è necessario proteggere dalla luce la soluzione diluita di Soliris.

Il paziente deve essere controllato per un'ora dopo l'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di Soliris, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico. Se si riduce la velocità di infusione, il tempo totale di infusione non dovrebbe superare le due ore negli adulti e adolescenti e le quattro ore nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

4- Precauzioni speciali per la manipolazione e la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. I flaconcini di Soliris nella confezione originale possono essere tolti dal

frigorifero **per una sola volta per un massimo di 3 giorni**. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero.

Non utilizzare questo medicinale oltre la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo la scritta "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.