

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Uplizna 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg инебилизумаб (inebilizumab) в 10 ml с концентрация 10 mg/ml. Крайната концентрация след разреждане е 1,0 mg/ml.

Инебилизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 16,1 mg натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор. Разтворът е с pH приблизително 6,0 и с осмолалитет приблизително 280 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заболявания от спектъра на оптиконевромиелит (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD)

Uplizna е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти със заболявания от спектъра на оптиконевромиелит (NMOSD), които са серопозитивни за анти-аквапорин-4 имуноглобулин G (AQP4-IgG) (вж. точка 5.1).

Заболяване, свързано с имуноглобулин G4 (*IgG4-related disease*, IgG4-RD)

Uplizna е показан за лечение на възрастни пациенти с активно заболяване, свързано с имуноглобулин G4 (IgG4-RD) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на NMOSD или IgG4-RD и достъп до подходящо оборудване за реанимация за овладяване на потенциални тежки реакции, като сериозни реакции, свързани с инфузията.

Пациентът трябва да се наблюдава за реакции, свързани с инфузията, по време на и най-малко един час след завършване на инфузията (вж. точка 4.4).

Оценки преди първата доза инебилизумаб

Преди започване на лечението трябва да се извършат изследвания за

- количествено определяне на серумните имуноглобулини, брой на В-клетките и пълна кръвна картина (ПКК), включително диференциално броене (вж. точка 4.3 и 4.4)
- скрининг за вируса на хепатит В (HBV) (вж. точка 4.3 и 4.4)
- скрининг за вируса на хепатит С (HCV) и започване на лечение преди стартиране на терапията с инебилизумаб (вж. точка 4.4)
- оценка за активна туберкулоза и тест за латентна инфекция (вж. точка 4.3 и 4.4)

По отношение на живи и живи атенюирани ваксини трябва да бъдат направени всички имунизации в съответствие с насоките за имунизирани най-малко 4 седмици преди започване на инебилизумаб (вж. точка 4.4).

Ако се смята, че загубата на ефикасност е предизвикана от имуногенност, лекарят трябва да проследява броя на В-клетките като директно измерване на клиничния ефект (вж. точка 5.1).

Дозировка

Начални дози

Препоръчителната натоварваща доза е 300 mg (3 флакона по 100 mg) интравенозна инфузия, последвани 2 седмици след това от втора интравенозна инфузия на 300 mg.

Поддържащи дози

Препоръчителната поддържаща доза е 300 mg интравенозна инфузия на всеки 6 месеца. Инебилизумаб е за продължително лечение.

Поради хроничното естество на IgG4-RD лечението след 52 седмици трябва да се ръководи от активността на заболяването, преценката на лекаря и избора на пациента.

Отложени или пропуснати дози

Ако бъде пропусната инфузия инебилизумаб, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро и да не се отлага до следващата планирана доза.

Премедикация за реакции, свързани с инфузията

Оценка на инфекцията

Преди всяка инфузия инебилизумаб трябва да се определи дали е налице клинично значима инфекция. В случай на инфекция инфузията инебилизумаб трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията.

Необходима премедикация

Трябва да се приложи премедикация с кортикостероид (напр. метилпреднизолон 80 - 125 mg интравенозно или еквивалент) приблизително 30 минути преди всяка инфузия инебилизумаб, както и антихистамин (напр. дифенхидрамин 25 - 50 mg перорално или еквивалент) и антипиретик (напр. парацетамол 500 - 650 mg перорално или еквивалент) приблизително 30 - 60 минути преди всяка инфузия инебилизумаб (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Инебилизумаб е прилаган на 42 пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) в клинични проучвания. Въз основа на наличните данни не се счита за необходима корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Инебилизумаб не е проучен при пациенти с тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки това не е необходима корекция на дозата въз основа на бъбречната или чернодробната функция, тъй като имуноглобулин (Ig) G моноклоналните антитела не се елиминират главно по бъбречен или чернодробен път (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на инебилизумаб при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Флаконите не трябва да се разклащат.

Флаконите трябва да се съхраняват в изправено положение.

Приготвеният разтвор трябва да се приложи интравенозно чрез инфузионна помпа с повишаваща се скорост до завършване (приблизително 90 минути) посредством интравенозна система, съдържаща стерилен, вграден 0,2 или 0,22 микрона филтър с ниско свързване на протеини, според схемата в таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителна скорост на инфузията за приложение, когато е разреден в 250 ml интравенозен сак

Изтекло време (минути)	Скорост на инфузия (ml/час)
0 – 30	42
31 – 60	125
61 – до завършване	333

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежки активни инфекции, включително активни хронични инфекции, като хепатит В
- Активна или нелекувана латентна туберкулоза
- Анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)
- Тежко имунокомпрометирано състояние
- Активни злокачествени заболявания

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Указания за пациентите при предписването

На пациентите, лекувани с Uplizna, трябва да се предостави карта на пациента, съдържаща информация, че лечението с инебилизумаб може да доведе до увеличаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, реактивация на вирус, опортюнистични инфекции и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), както и как да потърсят рано медицинска помощ в случай на признаци и симптоми на инфекция и ПМЛ.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията, и свръхчувствителност

Инебилизумаб може да предизвика реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност, които може да включват главоболие, гадене, сънливост, диспнея, треска, мигалгия, обрив, палпитации или други симптоми. Реакциите, свързани с инфузията, са най-чести при първата инфузия, но са наблюдавани и по време на следващи инфузии. Въпреки че са редки, сериозни реакции, свързани с инфузията, възникват при клинични изпитвания на инебилизумаб (вж. точка 4.8).

Преди инфузията

Трябва да се приложи премедикация с кортикостероид (напр. метилпреднизолон 80 – 125 mg интравенозно или еквивалент), антихистамин (напр. дифенхидрамин 25 – 50 mg перорално или еквивалент) и антипиретик (напр. парацетамол 500 – 650 mg перорално или еквивалент) (вж. точка 4.2).

По време на инфузията

Пациентът трябва да се проследява за реакции, свързани с инфузията. Препоръките за овладяване на реакциите, свързани с инфузията, зависят от вида и тежестта на реакцията. За животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията, лечението трябва да бъде спряно незабавно и окончателно, както и да се приложи подходящо поддържащо лечение. За не толкова тежки реакции, свързани с инфузията, овладяването може да включва временно спиране на инфузията, намаляване на скоростта на инфузията и/или прилагане на симптоматично лечение.

След инфузията

Пациентът трябва да се наблюдава за реакции, свързани с инфузията, най-малко един час след завършване на инфузията.

Инфекции

Инебилизумаб предизвиква намаляване на броя на лимфоцитите в периферната кръв и нивата на Ig, което е консистентно с механизма на действие – изчерпване на В-клетките. Съобщава се също за намаляване на броя на неутрофилите. Поради това инебилизумаб може да увеличи податливостта към инфекции (вж. точка 4.8).

Трябва да се направи скорошна (т.е. в рамките на 6 месеца) пълна кръвна картина (ПКК), включително диференциално броене и имуноглобулини, преди започване на инебилизумаб. Препоръчват се и периодични оценки на пълната кръвна картина, включително диференциалното броене и имуноглобулини, по време на лечението и след прекратяване на

лечението до възстановяване на броя на В-клетките. Преди всяка инфузия инебилизумаб трябва да се определи дали е налице клинично значима инфекция. В случай на инфекция инфузията инебилизумаб трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават своевременно на лекаря за симптоми на инфекция. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако пациентът развие сериозна опортюнистична инфекция или повтарящи се инфекции, ако нивата на Ig сочат компрометиране на имунната система.

Най-честите инфекции, съобщавани от пациентите с NMOSD, лекувани с инебилизумаб в рамките на рандомизирания контролиран период (РКП) и открития период (ОП), включват инфекция на пикочните пътища (26,2%), назофарингит (20,9%), инфекция на горните дихателни пътища (15,6%), грип (8,9%) и бронхит (6,7%). При IgG4-RD в РКП и ОП най-честите инфекции, съобщени от лекувани с инебилизумаб пациенти, са инфекция на горните дихателни пътища (10,7%), назофарингит (9,8%), инфекция на пикочните пътища (8,9%) и грип (6,3%).

Реактивация на вируса на хепатит В

Риск от реактивация на HBV е наблюдаван при други антители, изчерпващи В-клетките. Пациентите с хронична HBV инфекция са изключени от клиничните изпитвания на инебилизумаб. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на лечение с инебилизумаб. Инебилизумаб не трябва да се прилага на пациенти с активен хепатит, причинен от HBV, които са позитивни за повърхностен антиген на хепатит В (HBsAg) или за хепатит В ядрени антители (HBcAb). При пациентите, които са хронични носители на HBV [HBsAg+], трябва да се направи консултация с експерт по чернодробни заболявания преди започване и по време на лечението (вж. точка 4.3).

Вирус на хепатит С

Пациентите, които са позитивни за HCV, са изключени от клиничните изпитвания на инебилизумаб. Необходим е скрининг за HCV на изходното ниво за откриване и стартиране на лечение преди започване на терапия с инебилизумаб.

Туберкулоза

Преди започване на инебилизумаб пациентите трябва да бъдат оценени за активна туберкулоза и да бъдат изследвани за латентна инфекция. При пациентите с активна туберкулоза или положителен скрининг за туберкулоза без анамнеза за подходящо лечение трябва да се направи консултация с експерти по инфекциозни заболявания преди започване на лечение с инебилизумаб.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ е опортюнистична вирусна инфекция на мозъка, причинявана от вируса на John Cunningham (JCV), която обикновено се появява при пациенти, които са имунокомпрометирани, и може да доведе до смърт или тежко инвалидизиране. Инфекция с JCV, водеща до ПМЛ, е наблюдавана при пациенти, лекувани с други антители, изчерпващи В-клетките.

Не са идентифицирани потвърдени случаи на ПМЛ в клинични изпитвания на инебилизумаб. При клиничните изпитвания на инебилизумаб има един участник (изпитване при NMOSD) с летален изход след развитие на нови мозъчни лезии, за които не може да се установи категорична диагноза. Диференциалната диагноза, обаче, включва атипичен пристъп на NMOSD, ПМЛ или остър дисеминиран енцефаломиелит.

Лекарите трябва да внимават за клинични симптоми или данни от изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), предполагащи наличие на ПМЛ. Находките от изследването с ЯМР може да са явни преди наличието на клинични признаци или симптоми. Типичните симптоми,

свързани с ПМЛ, са разнообразни, прогресират в продължение на дни до седмици и включват прогресираща слабост в едната страна на тялото или непохватност на крайниците, смущения на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, които водят до обърканост и промени на личността.

При първите признаци или симптоми, предполагащи ПМЛ, лечението с инебилизумаб трябва да се прекрати временно до изключване на ПМЛ. Трябва да се обмислят допълнителна оценка, включително консултация с невролог, сканиране с ЯМР, за предпочитане с контраст, изследване на гръбначно-мозъчната течност за JC вирусна ДНК и многократни неврологични прегледи. При потвърждаване, лечението с инебилизумаб трябва да бъде прекратено.

Късна неутропения

Получени са съобщения за неутропения с късно начало (вж. точка 4.8). Независимо че някои случаи са степен 3, повечето случаи са степен 1 или 2. Случаи на неутропения с късно начало са съобщени най-малко 4 седмици след последната инфузия инебилизумаб. При пациентите с признаци и симптоми на инфекция се препоръчва измерване на неутрофилите в кръвта.

Лечение на пациенти с тежка имunosупресия

Пациентите в тежко имунокомпрометирано състояние не трябва да се лекуват, докато състоянието не отзвучи (вж. точка 4.3).

Инебилизумаб не е изследван заедно с други имunosупресори. При комбиниране с друга имunosупресивна терапия трябва да се вземе предвид потенциала за повишаване на имunosупресивните ефекти.

Пациентите с известен наследствен или придобит имунодефицит, включително инфекция с HIV или спленектомия, не са проучвани.

Ваксинации

Трябва да бъдат направени всички имунизации в съответствие с насоките за имунизирание най-малко 4 седмици преди започване на инебилизумаб. Ефикасността и безопасността на имунизацията с живи или живи атенюирани ваксини след терапия с инебилизумаб не са проучвани и не се препоръчва ваксиниране с живи атенюирани или живи ваксини по време на лечение и до възстановяване на броя на В-клетките.

На малки деца на майки с експозиция на инебилизумаб по време на бременността не трябва да се прилагат живи или живи атенюирани ваксини преди потвърждаване на възстановяването на броя на В-клетките при малкото дете. Изчерпването на В-клетките при тези малки деца с експозиция може да повиши рисковете от живи или живи атенюирани ваксини. Неживи ваксини, както е показано, могат да бъдат прилагани преди възстановяване от изчерпване на В-клетките и нивото на Ig, но трябва да се обмисли консултация с квалифициран специалист за оценка дали е постигнат защитен имунен отговор.

Време до възстановяване на В-клетките

Времето до възстановяване на В-клетките след приложение на инебилизумаб не е известно (вж. точка 5.1).

Бременност

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на инебилизумаб по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.6). Пациентките трябва да бъдат инструктирани, че ако забременеят или планират бременност, докато приемат инебилизумаб, трябва да информират техния доставчик на

медицински грижи. Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (методи, които водят до по-малко от 1% честота на бременност), докато получават Uplizna и в продължение на 6 месеца след последното приложение на Uplizna.

Злокачествено заболяване

Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествено заболяване. Въз основа на ограничения опит с инебилизумаб при NMOSD и IgG4-RD (вж. точка 4.8) настоящите данни не изглеждат да показват повишен риск от злокачествено заболяване. Засега, обаче, не може да се изключи възможен риск от развитие на солидни тумори.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 48,3 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 2% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Главният път за елиминиране на терапевтични антитела е клирънс чрез ретикулоендотелната система. Цитохром P450 изоензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на терапевтични антитела. Поради това потенциалният риск от фармакокинетични взаимодействия между инебилизумаб и други лекарствени продукти е нисък.

Ваксинации

Ефикасността и безопасността на имунизацията с живи или живи атенюирани ваксини след лечение с инебилизумаб не са проучени. Отговорът към ваксинацията може да е нарушен, когато В-клетките са изчерпани. Препоръчва се пациентите да завършат имунизациите преди започване на лечение с инебилизумаб (вж. точка 4.4).

Имуносупресори

Липсват данни за безопасността или ефикасността на комбинирането на инебилизумаб с други имуносупресори. В основното проучване при NMOSD по време на РКП 2-седмичен курс с перорални кортикостероиди (плюс 1-седмично постепенно намаляване на дозата) е приложен на всички участници след първото приложение на инебилизумаб. В основното проучване при IgG4-RD по време на РКП участниците получават еднаква доза глюкокортикоиди (ГК) към момента на началото на лечението с инебилизумаб и след това започват предварително определеното постепенно понижаване на дозата до прекратяване на приложението им в края на 8-та седмица (вж. точка 5.1).

Съпътстващата употреба на инебилизумаб с имуносупресори, включително системни кортикостероиди, може да повиши риска от инфекция. Ефектите на инебилизумаб върху В-клетките и имуноглобулините може да персистират 6 месеца или по-дълго след приложението му.

При започване на инебилизумаб след други имуносупресивни терапии с продължителни имунни ефекти или започване на други имуносупресивни терапии с продължителни имунни ефекти след инебилизумаб, продължителността и начинът на действие на тези лекарствени продукти трябва да се вземе предвид поради потенциалните адитивни имуносупресивни ефекти (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (методи, които водят до по-малко от 1% честота на бременност), докато получават Uplizna и в продължение на 6 месеца след последното приложение на Uplizna.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на инебилизумаб при бременни жени. Инeбилизумаб е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло и е известно, че имуноглобулините преминават плацентарната бариера. Преходно изчерпване на В-клетките в периферна кръв и лимфоцитопения са съобщени при малки деца, родени от майки с експозиция по време на бременността на други изчерпващи В-клетките антитела.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност; те, обаче, показват изчерпване на В-клетките в черния дроб при фетусите (вж. точка 5.3).

Лечение с инебилизумаб трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не превишава потенциалния риск за фетуса.

В случай на експозиция по време на бременността може да се очаква изчерпване на В-клетките при новородените поради фармакологичните свойства на продукта и находките от проучвания при животни (вж. точка 5.3). Нивата на В-клетките при малки деца след експозиция на майката на инебилизумаб не са проучвани в клинични изпитвания. Потенциалната продължителност на изчерпването на В-клетките при малки деца с експозиция на инебилизумаб *in utero*, както и влиянието на изчерпването на В-клетките върху безопасността и ефикасността на ваксини не е известна (вж. точка 4.4 и 5.1). Следователно новородените трябва да се наблюдават за изчерпване на В-клетките и ваксинации с живи вирусни ваксини, като ваксина срещу *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ), трябва да бъдат отложени до възстановяване на броя на В-клетките на детето (вж. точка 4.4).

Кърмене

Употребата на инебилизумаб при жени по време на кърмене не е проучена. Не е известно дали инебилизумаб се екскретира в кърмата. При хора екскрецията на IgG антитела в кърмата се наблюдава през първите няколко дни след раждането, като то се понижава до ниски концентрации скоро след това.

Поради това не може да се изключи риск за кърмачето през този кратък период. След това Uplizna може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо. Ако пациентката обаче е лекувана с Uplizna до последните няколко месеца на бременността, кърмене може да се започне незабавно след раждането.

Фертилитет

Има ограничени данни за ефекта на инебилизумаб върху фертилитета при хора; проучванията при животни обаче показват понижен фертилитет. Клиничната значимост на тези неклинични находки не е известна (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фармакологичното действие и нежеланите реакции, съобщени към момента, предполагат, че инебилизумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции от пациентите, лекувани с инебилизумаб, са инфекция на пикочните пътища (26,2%), назофарингит (20,9%), инфекция на горните дихателни пътища (15,6%), артралгия (17,3%), болка в гърба (13,8%) и лимфопения (10,7%) в рандомизирания контролиран период (РКП) и открития период (ОП).

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции от пациентите, лекувани с инебилизумаб, в РКП и ОП, са инфекции (11,1%) (включително инфекции на пикочните пътища (4,0%), пневмония (1,8%)) и NMOSD (1,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания и постмаркетинговия опит след лечение с инебилизумаб, са изброени в таблица 2 според следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции, съобщени при клинични изпитвания, включващи пациенти с NMOSD и IgG4-RD, както и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища, инфекция на дихателните пътища, назофарингит, грип	Пневмония, целулит, херпес зостер, синусит	Сепсис, подкожен абсцес, бронхиолит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения*	Неутропения, Неутропения с късно начало	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болка в гърба	Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия	
Изследвания	Понижени имуноглобулини		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакция, свързана с инфузията		

* Лимфопения включва понижен брой на лимфоцитите

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

Инебилизумаб може да предизвика реакции, свързани с инфузията, които може да включват главоболие, гадене, сънливост, диспнея, треска, миалгия, обрив, palpitations или други симптоми. На всички пациенти се прилага премедикация. Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при 9,2% от пациентите с NMOSD по време на първия курс на инебилизумаб в сравнение с 10,7% от пациентите с приложение на плацебо. Реакции, свързани с инфузията, при инебилизумаб са наблюдавани при 7,4% от пациентите с IgG4-RD в сравнение с 14,9% от пациентите, лекувани с плацебо в РКП. Реакциите, свързани с инфузията, са най-чести при първата инфузия, но са наблюдавани и по време на следващи инфузии. По-голямата част от реакциите, свързани с инфузията, при пациентите, лекувани с инебилизумаб, са или леки, или умерени по тежест.

Инфекции

В клинични изпитвания инфекция се съобщава от 74,7% от пациентите с NMOSD и 70,5% от пациентите с IgG4-RD, лекувани с инебилизумаб в РКП и ОП. Най-честите инфекции при пациентите с NMOSD включват инфекция на пикочните пътища (26,2%), назофарингит (20,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (15,6%), грип (8,9%) и бронхит (6,7%). Сериозни инфекции, съобщени от повече от един пациент с NMOSD, лекуван с инебилизумаб, са инфекция на пикочните пътища (4,0%) и пневмония (1,8%). Най-честите инфекции при пациентите с IgG4-RD включват инфекция на горните дихателни пътища (10,7%), назофарингит (9,8%), инфекция на пикочните пътища (8,9%) и грип (6,3%). Сериозната инфекция, съобщена от повече от един пациент с IgG4-RD, лекуван с инебилизумаб, е пневмония (1,8%). Вижте точка 4.4 за действието, което да се предприеме в случай на инфекция.

Опортюнистични и сериозни инфекции

В проучване при NMOSD по време на РКП не се наблюдават опортюнистични инфекции в никоя група на лечение, а една нежелана реакция степен 4, инфекция (атипична пневмония), се проявява при пациент, лекуван с инебилизумаб. По време на ОП 2 пациенти, лекувани с инебилизумаб (0,9%), получават опортюнистична инфекция (една от които не е потвърдена), а 3 пациенти, лекувани с инебилизумаб (1,4%), получават степен 4 нежелана реакция, инфекция. Вижте точка 4.4 за действието, което да се предприеме в случай на инфекция. В проучване при IgG4-RD при 3 пациенти, лекувани с инебилизумаб (2,7%), се наблюдава опортюнистична инфекция (като всичките случаи са несериозни инфекции с херпес зостер) в РКП и ОП.

Отклонения в лабораторните показатели

Понижени имуноглобулини

Консистентно с неговия механизъм на действие, средните нива на имуноглобулин се понижават при употребата на инебилизумаб. В проучване при NMOSD в края на 6,5-месечния РКП делът на пациентите с нива под долната граница на нормата е следният: IgA 9,8% инебилизумаб и 3,1% плацебо, IgE 10,6% инебилизумаб и 12,5% плацебо, IgG 3,8% инебилизумаб и 9,4% плацебо, и IgM 29,3% инебилизумаб и 15,6% плацебо. Съобщена е единична нежелана реакция на понижаване на IgG (степен 2, по време на ОП). Делът на пациентите, лекувани с инебилизумаб, с нива на IgG под долната граница на нормата на година 1 е 7,4%, а на година 2 е 9,9%. При медиана на експозиция 3,2 години честотата на умерено намаляване на IgG (300 до < 500 mg/dl) е 14,2%, а честотата на силно намаляване на IgG (< 300 mg/dl) е 3,6%. В проучване при IgG4-RD в края на 12-месечния РКП нивото на общия имуноглобулин е понижено с приблизително 12% от изходното ниво при пациентите, лекувани с инебилизумаб, в сравнение с повишение от 21% при пациентите, лекувани с плацебо. Средното понижение от изходно ниво на имуноглобулин G (IgG) и имуноглобулин M

(IgM) е съответно приблизително 9% и 32% при пациентите, лекувани с инебилизумаб, а IgG е повишен с 26% и IgM е повишен с приблизително 3% при пациентите, лекувани с плацебо.

Понижен брой на неутрофилите

В проучване при NMOSD след 6,5 месеца лечение брой на неутрофилите между $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ (степен 2) е наблюдаван при 7,5% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, спрямо 1,8% от пациентите, лекувани с плацебо. Брой на неутрофилите между $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ (степен 3) е наблюдаван при 1,7% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, спрямо 0% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучване при IgG4-RD по време на 12-месечния РКП брой на неутрофилите между $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7,5% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, спрямо 3% от пациентите, лекувани с плацебо. Брой на неутрофилите между $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 0% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, спрямо 1,5% от пациентите, лекувани с плацебо. Неутропенията по принцип е преходна и не се свързва със сериозни инфекции.

Понижен брой на лимфоцитите

В проучване при NMOSD след 6,5 месеца лечение понижаване на броя на лимфоцитите е наблюдавано по-често при пациентите, лекувани с инебилизумаб, отколкото при плацебо: брой на лимфоцитите между $500 - < 800/mm^3$ (степен 2) е наблюдаван при 21,4% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, спрямо 12,5% от пациентите, лекувани с плацебо. Брой на лимфоцитите между $200 - < 500/mm^3$ (степен 3) е наблюдаван при 2,9% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, спрямо 1,8% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучване при IgG4-RD по време на 12 месеца лечение в РКП понижаване на броя на лимфоцитите е наблюдавано по-често при пациентите, лекувани с инебилизумаб, отколкото при плацебо: брой на лимфоцитите между $500 - < 800/mm^3$ (степен 2) е наблюдаван при 26,9% от пациентите, лекувани с инебилизумаб и с плацебо. Брой на лимфоцитите между $200 - < 500/mm^3$ (степен 3) е наблюдаван при 10,4% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, спрямо 3,0% от пациентите, лекувани с плацебо. Тази находка е консистентна с механизма на действие – изчерпване на В-клетките, тъй като В-клетките са подгрупа на лимфоцитната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високата доза инебилизумаб, изследвана при пациенти с автоимунно нарушение, е 1 200 mg, приложена като две 600 mg интравенозни инфузии, с интервал между тях от 2 седмици. Нежеланите реакции са сходни с наблюдаваните в основното клинично проучване на инебилизумаб.

Няма специфичен антидот в случай на предозиране; инфузията трябва да бъде прекъсната незабавно и пациентът трябва да се наблюдава за реакции, свързани с инфузията (вж.точка 4.4). Пациентът трябва да се наблюдава внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да бъдат предоставени поддържащи грижи според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG10

Механизъм на действие

Инебилизумаб е моноклонално антитяло, което се свързва специфично с CD19, клетъчен повърхностен антиген, представен върху прекурсорите на В-лимфоцитите и зрелите В-лимфоцити, включително плазмобласти и някои плазмени клетки. След свързване с клетъчната повърхност на В-лимфоцитите инебилизумаб спомага за антитяло-зависима клетъчна цитолiza (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP). Смята се, че В-клетките играят основна роля при патогенезата на NMOSD и IgG4-RD. Точният механизъм, по който инебилизумаб осъществява терапевтичните си ефекти при тези заболявания, не е известен, но се приема, че включва изчерпване на В-клетките и може да включва потискане на секрецията на антитела, представяне на антигени, взаимодействие В клетки–Т-клетки и производство на медиатори на възпалението.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамиката на инебилизумаб е оценена с тест за CD20+ В-клетки, тъй като инебилизумаб може да взаимодейства с тест за CD19+ В-клетки. Лечението с инебилизумаб намалява броя на CD20+ В-клетките в кръвта до 8 дни след инфузията. В клиничното проучване при 174 пациенти с NMOSD броят на CD20+ В-клетките намалява под долната граница на нормата до 4 седмици при 100% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, и остава под долната граница на нормата при 94% от пациентите за 28 седмици след започване на лечението. В клиничното проучване при 68 пациенти с IgG4-RD броят на CD20+ В-клетките намалява под долната граница на нормата до седмица 2 при 100% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, и остава под долната граница на нормата при съответно 82% и 79% от пациентите на седмица 26 и 52 с 6-месечен интервал между приложенията. Времето до възстановяване на броя на В-клетките след приложение на инебилизумаб не е известно.

В РКП на клиничните проучвания на инебилизумаб при NMOSD и IgG4-RD развиващи се по време на лечението антилекарствени антитела (*anti-drug antibodies*, ADA) се наблюдават при съответно 2,9% и 8,8% от пациентите. ADA-позитивният статус не изглежда да има клинично значим ефект върху ФК и ФД (В-клетъчни) параметри и не оказва влияние върху профила на дългосрочна безопасност. Няма явен ефект на ADA статуса върху резултата за ефикасност; ефектът обаче не може да бъде напълно оценен с оглед на ниската честота на ADA, свързана с лечението с инебилизумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Заболявания от спектъра на оптиконевромиелит (NMOSD)

Ефикасността на инебилизумаб за лечение на NMOSD е проучена в рандомизирано (3:1), двойнослепо, плацебо-контролирано клинично изпитване при възрастни с AQP4-IgG серопозитивно или серонегативно NMOSD. Проучването включва пациенти, които са получили поне един остър пристъп на NMOSD в предходната година или поне 2 пристъпа през предходните 2 години, които изискват спасителна терапия (напр. стероиди, обмен на плазма, интравенозни имуноглобулини), и скор по разширената скала за тежест на инвалидизиране (Expanded Disability Severity Scale, EDSS) $\leq 7,5$ (пациентите със скор 8,0 отговарят на критериите за включване, ако възможността на пациента да участва е приемлива). Пациентите са изключени, ако преди това са лекувани с имunosупресивна терапия в рамките на интервал, указан за всяка такава терапия. Не са разрешени основни имunosупресивни терапии за предотвратяване на пристъпи на NMOSD. В началото на лечението с инебилизумаб в основното проучване е приложен 2-седмичен курс с перорални кортикостероиди (плюс 1-седмично постепенно намаляване на дозата).

Пациентите са лекувани с интравенозни инфузии инебилизумаб 300 mg на ден 1 и ден 15 или съответстващо плацебо и след това са проследени за период до 197 дни, или до оценен пристъп,

наречен рандомизиран контролиран период (РКП). Всички потенциални пристъпи са оценени от заслепена, независима експертна комисия (ЕК), определяща дали пристъпът отговаря на дефинираните в протокола критерии. Критериите за пристъп вземат предвид пристъпите във всички домейни, засегнати от NMOSD (оптичен неврит, миелит, мозък и мозъчен ствол) и включват критерии, базирани изключително на значителни клинични прояви, както и критерии, които включват по-слаби клинични прояви с използване на ЯМР (вж. таблица 3).

Таблица 3. Общ преглед на дефинираните в протокола критерии за пристъп на NMOSD

Домейн	Представителни симптоми	Само клинични находки	Клинични ПЛЮС рентгенографски находки
Оптичен нерв	Замъглено зрение Загуба на зрение Болка в окото	8 критерия, базирани на промени в зрителната острота или относителен аферентен пупиларен дефект (relative afferent pupillary defect, RAPD)	3 критерия, базирани на промени в зрителната острота или RAPD плюс наличие на ЯМР находки в съответния оптичен нерв
Гръбна чен мозък	Дълбока или радикуларна болка Парестезия в крайниците Слабост Дисфункция на сфинктера Признак на Lhermitte (не самостоятелен)	2 критерия, базирани на промени в скоростите за пирамидната функция, функцията на пикочния мехур/червата или сензорната функция	2 критерия, базирани на промени в скоростите за пирамидната функция, функцията на пикочния мехур/червата или сензорната функция ПЛЮС съответстващи ЯМР находки в гръбначния мозък
Мозъчен ствол	Гадене Упорито повръщане Упорито хълцане Други неврологични признаци (напр. двойно виждане, дизартрия, дисфагия, вертиго, окуломоторна парализа, слабост, нистагъм, други нарушения на краниален нерв)	Няма	2 критерия, базирани на симптоми или промени във функционалните скорове за мозъчния стол/малкия мозък ПЛЮС съответстващи ЯМР находки в мозъчния ствол
Мозък	Енцефалопатия Дисфункция на хипоталамуса	Няма	1 критерий, базиран на промени в церебралните/сензорните/пирамидните функционални скорове ПЛЮС съответстващи ЯМР находки, свързани с мозъка

Пациентите, които са получили определен от ЕК пристъп в РКП, или които са завършили визитата на ден 197 без пристъп, са излезли от РКП и са имали възможност да се включат в ОП и да започнат или продължат лечението с инебилизумаб.

Включени са общо 230 пациенти: 213 пациенти са AQP4-IgG серопозитивни пациенти, а 17 са серонегативни пациенти; 174 пациенти са лекувани с инебилизумаб, а 56 пациенти са лекувани

с плацебо в РКП на проучването. От 213 AQP4-IgG серопозитивните пациенти 161 пациенти са лекувани с инебилизумаб, а 52 пациенти са лекувани с плацебо в РКП на проучването. Резултатите на изходното ниво и за ефикасност са представени за AQP4-IgG серопозитивните пациенти.

Изходните и болестните характеристики са балансирани в 2-те групи на лечение (вж. точка 4).

Таблица 4. Демографски и изходни характеристики на AQP4-IgG серопозитивните пациенти с NMOSD

Характеристика	Плацебо N = 52	Инебилизумаб N = 161	Общо N = 213
Възраст (години): средна (стандартно отклонение [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Възраст ≥ 65 години, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Пол: Мъжки, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Пол: Женски, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Разширена скала за инвалиден статус (EDSS): средно (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Продължителност на заболяването (години): средно (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Брой предходни рецидиви: ≥ 2 , n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Честота на пристъпите на годишна база: средно (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Спасителна терапия за пристъпи на NMOSD е започната според необходимостта. Всички пациенти получават премедикация преди приложение на изпитвания продукт с цел намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията.

Първичната крайна точка е време (дни) от ден 1 до поява на определен от ЕК пристъп на NMOSD на или преди ден 197. Измерителите на допълнителните основни вторични крайни точки включват влошаване от изходното ниво на EDSS при последната визита в РКП, промяна от изходното ниво на скор за нискоконтрастната зрителна острота на двете очи, измерен чрез нискоконтрастната диаграма с прекъснати пръстени на Landolt C при последната визита в РКП, кумулативните общи ЯМР лезии (нови усилени с гадолиний или нови/уголемяващи се T2 лезии) през РКП, както и броят на свързани с NMOSD хоспитализации. Счита се, че пациентът има влошаване на скор по EDSS, ако е удовлетворен един от следните критерии: (1) влошаване от 2 или повече точки в скор по EDSS за пациентите с изходен скор от 0; (2) влошаване от 1 или повече точки в скор по EDSS за пациентите с изходен скор от 1 до 5; (3) влошаване от 0,5 точки или повече на скор по EDSS за пациентите с изходен скор от 5,5 или повече. Въпреки че по време на ОП не е наличен компаратор, честотата на пристъпите на годишна база при рандомизираното и откритото лечение е определена.

Резултатите при AQP4-IgG серопозитивните пациенти са представени в таблица 5 и фигура 1. В това проучване лечението с инебилизумаб статистически значимо намалява риска от установен от ЕК пристъп на NMOSD в сравнение с лечението с плацебо (коефициент на риск: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3% намаление на риска от определен от ЕК пристъп на NMOSD) при AQP4-IgG серопозитивните пациенти. Не се наблюдава полза от лечението при AQP4-IgG серонегативните пациенти.

В групата с инебилизумаб влошаването на EDSS е значително по-малко, отколкото в групата с плацебо (14,9% спрямо 34,6% от участниците). Няма разлики в скор на двете очи за нискоконтрастна зрителна острота между рамената на проучването. Средният кумулативен брой на общите активни ЯМР лезии (1,7 спрямо 2,3) и средния кумулативен брой на свързаните

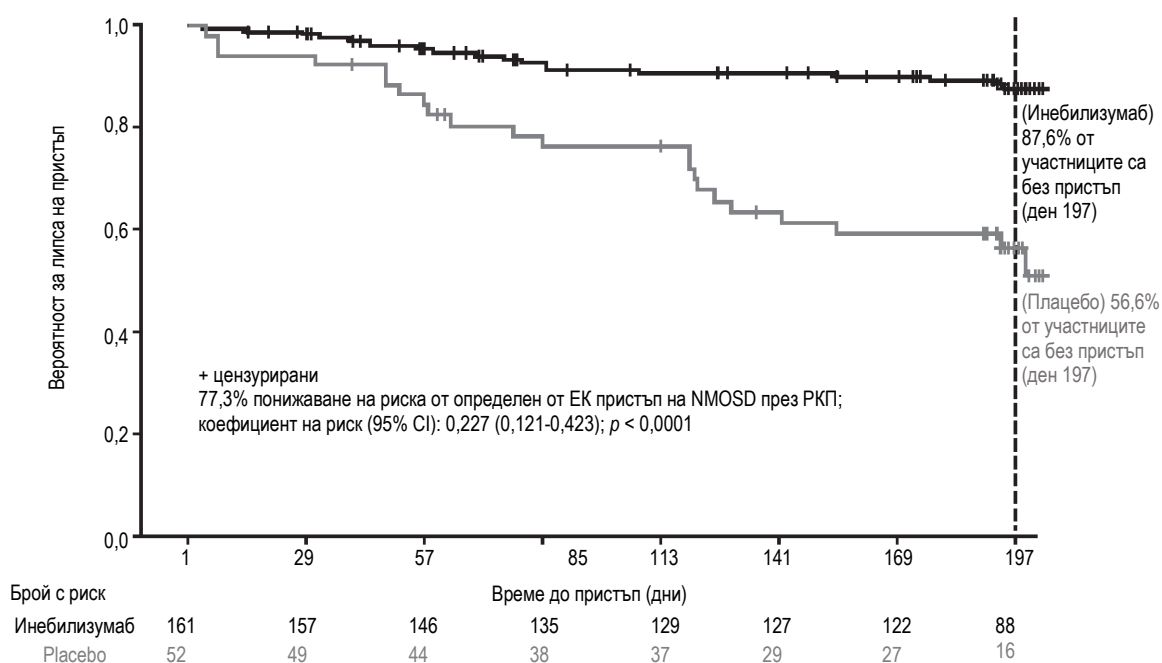
с NMOSD хоспитализации (1,0 спрямо 1,4) са намалени в групата на проучването с инебилизумаб.

Таблица 5. Резултати за ефикасност в основното изпитване при AQP4-IgG серопозитивен NMOSD

	Група на лечение	
	Плацебо N = 52	Инебилизумаб N = 161
Време до определен от ЕК пристъп (първична крайна точка за ефикасност)		
Брой (%) на пациентите с пристъп	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
p-стойност ^a	< 0,0001	

^a Регресионен модел на Сох с плацебо като референтна група.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier на времето до първия определен от ЕК пристъп на NMOSD по време на РКП при AQP4-IgG серопозитивни пациенти



ЕК = ЕК за определяне; AQP4-IgG = анти-аквапурин-4 имуноглобулин G; CI = доверителен интервал; NMOSD = заболявания от спектъра на оптиконевромиелит; РКП = рандомизиран контролен период.

В РКП и ОП определената от ЕК честота на пристъп на NMOSD на годишна база е анализирана като вторична крайна точка и при AQP4-IgG серопозитивните пациенти, лекувани с инебилизумаб, резултатът е 0,09.

Заболяване, свързано с имуноглобулин G4 (IgG4-RD)

Ефикасността на инебилизумаб за лечение на IgG4-RD е проучена в рандомизирано (1:1), двойносляпо, многоцентрово, 52-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване, включващо 135 възрастни пациенти с активно IgG4-RD. Пациентите имат активно заболяване, дефинирано от клинични, образнодиагностични, лабораторни или биопсихични находки и по преценка на лекаря се нуждаят от лечение. Отговарящите на критериите пациенти са с новодиагностицирано или рекурентно IgG4-RD, при което е необходимо лечение с глюкокортикоид (ГК) при скрининга, имат потвърдена анамнеза за ангажиране на органи по

което и да е време в хода на заболяването и отговарят на критериите за класификация на Американската колегия по ревматология/Европейския алианс на асоциациите по ревматология (*American College of Rheumatology, ACR/European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR*) от 2019 г.

Всички потенциални обостряния в хода на проучването са оценени от изследователя и след това са прегледани от заслепена, независима, експертна комисия, която определя дали обострянето отговаря на един или повече определени в протокола органно-специфични диагностични критерии за обостряне. Обострянето на заболяването е определено като нови/влошаващи се признаци или симптоми, които са потвърдени и изискват лечение от изследователя. Изисква се липса на алтернативни диагнози.

Пациентите получават интравенозно 300 mg инебилизумаб или плацебо на дни 1, 15 и 183 в РКП. Към момента на рандомизацията пациентите са на еднаква доза глюкокортикоиди (ГК) (еквивалент на 20 mg преднизон на ден) и след това се започва предварително определеното постепенно понижаване на дневната доза с 5 mg на всеки 2 седмици до прекратяване на приложението им към края на 8-та седмица. Употребата на ГК по време на изпитването е разрешена за лечение на обостряния на IgG4-RD, както и за други цели, включително премедикация за изпитваното лекарство, перорално лечение с ГК до 2 седмици или в доза до 2,5 mg на ден преднизон или еквивалент за лечение на надбъбречна недостатъчност. Съпътстващата употреба на биологични и небиологични имunosупресивни средства е забранена по време на изпитването. Пациентите, завършили РКП, имат възможност да се включват в ОП и да започнат или продължат лечението с инебилизумаб.

Проведен е скрининг на 227 пациенти за съответствие с критериите за включване. От 135 включени пациенти с IgG4-RD 68 пациенти са рандомизирани да получават инебилизумаб, а 67 са рандомизирани да получават плацебо. Изходните демографски и болестни характеристики за пациентите с IgG4-RD в РКП са балансирани в рамките на групите на лечение (вж. таблица 6). Въпреки че по време на ОП не е наличен сравнителен продукт, лекуваните и определените от ЕК обостряния в открития период на лечение са определени.

Таблица 6. Демографски и изходни характеристики на пациентите с IgG4-RD

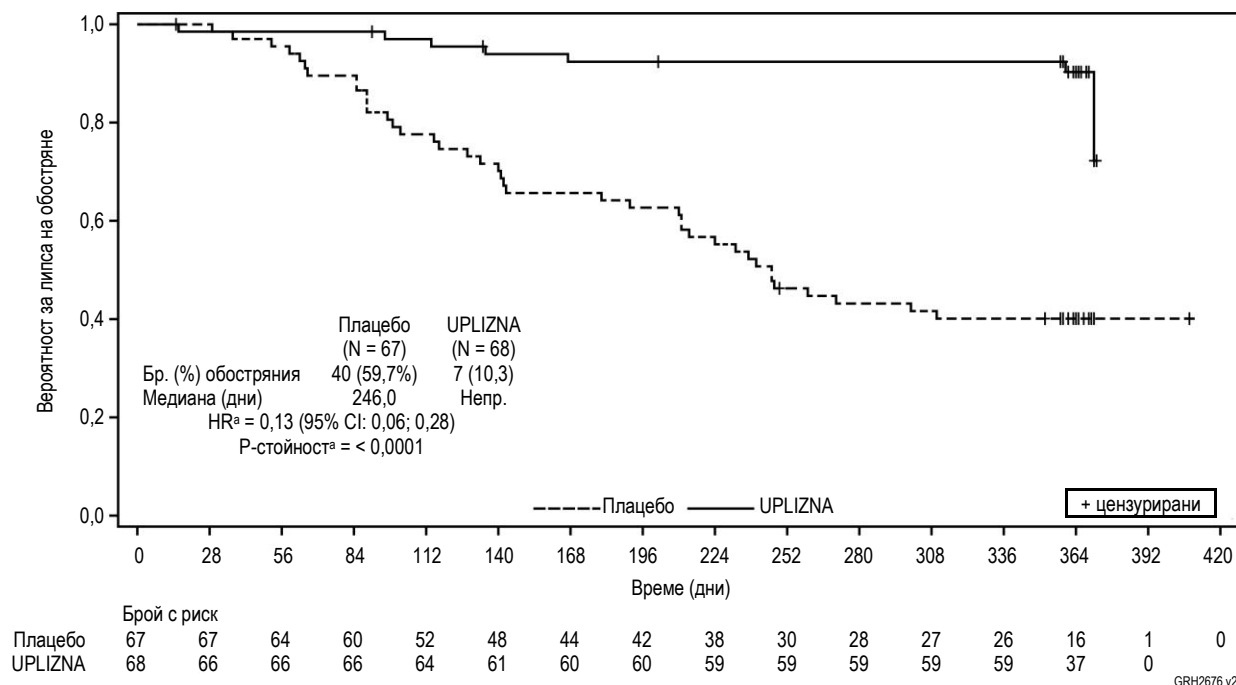
Характеристика	Плацебо N = 67	Инебилизумаб N = 68	Общо N = 135
Възраст (години): средна (стандартно отклонение [SD])	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Възраст ≥ 65 години, n (%)	21 (31,3%)	21 (30,9%)	42 (31,1%)
Пол: Мъжки, n (%)	49 (73,1%)	39 (57,4%)	88 (65,2%)
Продължителност на заболяването (години): средно (SD)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Проява на Ig-G4 Новодиагностицирана	31 (46,3%)	31 (45,6%)	62 (45,9%)
Скор по критериите за класификация на ACR/EULAR Средно (SD)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Предходна неглюкокортикоидна терапия за IgG4-RD Да	20 (29,9%)	17 (25,0%)	37 (27,4%)
Изходен скор по Индекса за участници с отговор при IgG4-RD Средно (SD)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Резултатите при пациентите с IgG4-RD са представени на фигура 2 и в таблица 7.

Проучването постига първичната крайна точка за ефикасност, време до първото лекувано и определено от ЕК обостряне на IgG4-RD, което е по-дълго в групата с инебилизумаб в

сравнение с групата с плацебо (коефициент на риск: 0,13; $p < 0,0001$; вж. фигура 2). Основните вторични крайни точки също са достигнати със статистическа значимост (вж. таблица 7).

Фигура 2. Първична крайна точка – Криви на Kaplan-Meier на времето до първото лекувано и определено от ЕК обостряне на IgG4-RD по време на рандомизирания контролиран период



^a Въз основа на регресионен модел на Сох с плацебо като референтна група.

Пациентите, които не са завършили РКП и не са имали лекувано и определено от ЕК обостряне по време на РКП, са цензурирани към момента на прекратяване.

Таблица 7. Ключови вторични резултати за ефикасност при пациенти с IgG4-RD

	Група на лечение	
	Uplizna N = 68	Плацебо N = 67
Честота на обостряне на годишна база за лекувани и определени от ЕК обостряния от IgG4-RD	0,10	0,71
Съотношение на честотите (95% CI) ^a	0,14 (0,06; 0,31)	
p-стойност ^a	< 0,0001	
Дял на участниците, постигнали пълна ремисия без лечение и без обостряне на седмица 52^b	39 (57,4%)	15 (22,4%)
Съотношение на шансовете (95% CI) ^b	4,68 (2,21; 9,91)	
p-стойност ^b	< 0,0001	
Дял на участниците, постигнали пълна ремисия без кортикостероид и без обостряне на седмица 52^c	40 (58,8%)	15 (22,4%)
Съотношение на шансовете (95% CI) ^b	4,96 (2,34; 10,52)	
p-стойност ^b	< 0,0001	

^a Изчислено от негативна биномна регресия с плацебо като референтна група.

^b Дефинирано като отсъствие на явна активност на заболяването (IgG4-RD RI = 0 или решение на изследователя) на седмица 52, липса на определено от ЕК обостряне по време на РКП и без лечение за обостряне или контрол на заболяването с изключение на изискваното 8-седмично постепенно намаляване на ГК.

^c На базата на логистичен регресионен модел с плацебо като референтна група.

^г Дефинирано като отсъствие на явна активност на заболяването (IgG4-RD RI = 0 или решение на изследователя) на седмица 52, липса на определено от ЕК обостряне по време на РКП и без лечение с кортикостероид за обостряне или контрол на заболяването с изключение на изискваното 8-седмично постепенно намаляване на ГК.

Средната (SD) обща употреба на ГК за контрол на заболяването IgG4-RD на пациент е по-ниска в групата с инебилизумаб в сравнение с групата с плацебо със средно (SD) съответно 118,25 (438,97) mg еквивалент на преднизон спрямо 1 384,53 (1 723,26) mg еквивалент на преднизон по време на РКП. Средната (SD) дневна употреба на ГК по време на РКП на пациент, използващ ГК, е 3,34 (2,09) mg еквивалент на преднизон в групата с инебилизумаб спрямо 5,97 (4,20) mg еквивалент на преднизон в групата с плацебо. Средната (SD) обща употреба на ГК по време на РКП на пациент, използващ ГК, е 1 148,71 (877,92) mg еквивалент на преднизон в групата с инебилизумаб спрямо 2 208,65 (1 707,56) mg еквивалент на преднизон в групата с плацебо.

Налични данни от ОП, в който пациентите продължават да получават инебилизумаб, подкрепят трайния терапевтичен ефект на инебилизумаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с инебилизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при NMOSD и IgG4-RD (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Инебилизумаб се прилага като интравенозна инфузия. В проучването на NMOSD средната максимална концентрация е 108 µg/ml (300 mg, втора доза на ден 15), а кумулативната площ под кривата (AUC) в 26-седмичния период на лечение, в които пациентите с NMOSD получават две интравенозни приложения през 2 седмици, е 2 980 µg×d/ml. В проучването на IgG4-RD средната максимална концентрация е 127 µg/ml (300 mg, втора доза на ден 15), а кумулативната площ под AUC в 52-седмичния период на лечение, в които пациентите с IgG4-RD получават две интравенозни приложения през 2 седмици, последвани от трета доза на седмица 26, е 4 290 µg×d/ml.

Разпределение

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ изчисленият типичен централен и периферен обем на разпределение на инебилизумаб е съответно 2,95 l и 2,57 l.

Биотрансформация

Инебилизумаб е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, което се разгражда от протеолитични ензими, широко разпространени в организма.

Елиминиране

При възрастни пациенти с NMOSD и IgG4-RD терминалният елиминационен полуживот е приблизително 18 дни. От популационния фармакокинетичен анализ изчисленият системен клирънс на инебилизумаб чрез елиминиране от първи порядък е 0,19 l/ден. При ниски нива на фармакокинетична експозиция инебилизумаб вероятно се подлага на клирънс, медиран от рецептор (CD19), който намалява с времето поради изчерпването на В-клетките от лечението с инебилизумаб.

Специални популации

Педиатрична популация

Инебилизумаб не е проучван при юноши или деца.

Старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта не оказва влияние върху клирънса на инебилизумаб.

Пол, раса

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма значителен ефект на пола и расата върху клирънса на инебилизумаб.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални клинични проучвания за изследване на ефекта на бъбречно увреждане върху инебилизумаб. Поради голямото молекулно тегло и хидродинамичния размер на IgG моноклоналното антитяло не се очаква инебилизумаб да се филтрира през гломерулите. От популационния фармакокинетичен анализ, клирънсът на инебилизумаб при пациенти с вариращи степени на бъбречно увреждане е сравним с пациентите с нормална изчислена скорост на гломерулна филтрация.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални клинични проучвания за изследване на ефекта на чернодробно увреждане върху инебилизумаб. В клиничните проучвания няма участници с тежка степен на чернодробно увреждане с експозиция на инебилизумаб. IgG моноклоналните антитела не се елиминират главно по чернодробен път; поради това не се очаква чернодробната функция да оказва влияние върху клирънса на инебилизумаб. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ изходните функционални биомаркери за чернодробната функция (AST, ALP и билирубин) нямат клинично значим ефект върху клирънса на инебилизумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Инебилизумаб е оценен в комбинирано проучване за фертилитета и ембриофеталното развитие при женски и мъжки huCD19 Tg мишки при интравенозни дози 3 и 30 mg/kg. Няма ефект върху ембриофеталното развитие, но се наблюдава свързано с лечението намаление на индекса на фертилитета и при двете изследвани дози. Значимостта на тази находка при хора не е известна. Освен това се наблюдава намаление на популацията на В-клетките на мястото на развитие на В-клетките във фетуса при мишки, родени от животни, лекувани с инебилизумаб, в сравнение с потомството на контролните животни, което предполага, че инебилизумаб преминава през плацентата и изчерпва В-клетките.

Събрани са малко токсикокинетични проби в комбинираното проучване за фертилитета и ембриофеталното развитие; въз основа на максималната концентрация при първата доза (C_{max}), експозицията при 3 и 30 mg/kg при женски huCD19 Tg мишки е съответно 0,4 и 4 пъти експозицията при клиничната терапевтична доза 300 mg.

В пре-/постнатално проучване за развитието при трансгенни мишки приложението на инебилизумаб при майки от гестационен ден 6 до ден 20 на лактацията води до изчерпване на

популацията В-клетки при потомството на постнатален ден 50. Популациите на В-клетките при потомството се възстановяват до постнатален ден 357. Иmunният отговор към неоантиген в потомството на животни, лекувани с инебилизумаб, намалява спрямо потомството на контролните животни, което предполага нарушение на нормалната функция на В-клетките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Натриев хлорид
Трехалоза дихидрат
Полисорбат 80 [E433]
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години

Срок на годност след разреждане

Приготвеният инфузионен разтвор трябва да бъде приложен незабавно. Ако не бъде приложен незабавно, съхранявайте за период до 24 часа в хладилник при 2°C – 8°C или за 4 часа при стайна температура преди започване на инфузията.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и сиво-зеленикава отчупваща се алуминиева обкатка.

Вид опаковка по 3 флакона.

6.6 Специални условия на съхранение

Приготвяне на инфузионния разтвор

Преди започване на интравенозната инфузия приготвеният инфузионен разтвор трябва да бъде със стайна температура между 20°C и 25°C.

Концентратът трябва да се провери визуално за видими частици и промяна на цвета. Флаконът трябва да бъде изхвърлен, ако разтворът е мътен, с променен цвят или ако съдържа чужди видими частици.

- Флаконът не трябва да се разклаща.
- Флаконът трябва да се съхранява в изправено положение.
- Вземете интравенозен сак, съдържащ 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Не използвайте други разредители за разреждане на инебилизумаб, тъй като тяхната употреба не е изследвана.
- Изтеглете 10 ml Uplizna от всеки от 3-те флакона в картонената опаковка и прехвърлете общо 30 ml в 250 ml интравенозен сак. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте разтвора.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1602/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)
ИПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 САЩ

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Ирландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Uplizna във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на образователната програма, включително комуникационните средства, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Uplizna се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациентите/полагащите грижи лица, които се очаква да предписват и използват Uplizna, имат достъп до/разполагат със следния образователен пакет:

- **Карта на пациента**

Картата на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Информация, че лечението с инебилизумаб може да увеличи риска от инфекции, включващи сериозни инфекции, реактивация на вирус, опортюнистични инфекции и ПМЛ
- Предупредително съобщение да се потърси рано медицинска помощ в случай на признаци и симптоми на инфекция и ПМЛ
- Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по което и да е време, включително в спешни случаи, че пациентът получава инебилизумаб
- Информация за контакти с лекуващия лекар/център
- Препратка към листовката

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Uplizna 100 mg концентрат за инфузионен разтвор
инебилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон по 10 ml съдържа 100 mg инебилизумаб (10 mg/ml).

След разреждане крайната концентрация на инфузионния разтвор е 1,0 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, натриев хлорид, трехалоза дихидрат и вода за инжекции

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
3 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение.
Трябва да се разрежи преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.
Съхранявайте флаконите в изправено положение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след разреждане:

Приложете разредения инфузионен разтвор незабавно. Ако не бъде приложен незабавно, съхранявайте за период до 24 часа в хладилник при 2°C – 8°C или за 4 часа при стайна температура преди започване на инфузията.

Дата, на която да се изхвърли:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1602/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

СТЪКЛЕН ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Uplizna 100 mg стерилен концентрат
инебилизумаб
За i.v. приложение след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Uplizna 100 mg концентрат за инфузионен разтвор инебилизумаб (inebilizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасността, с която трябва да сте запознати преди и по време на лечението с Uplizna.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Uplizna и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Uplizna
3. Как се прилага Uplizna
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Uplizna
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Uplizna и за какво се използва

Uplizna съдържа активното вещество инебилизумаб и принадлежи към група лекарства, наречени моноклонални антитела. То е протеин, който е насочен към клетките на имунната система (естествената защита на организма), които произвеждат антитела, наречени „В-клетки“.

Uplizna се използва за лечение на възрастни със:

- заболяване от спектъра на оптиконевромиелит (ЗСОНМ), рядко заболяване, което засяга нервите на окото и гръбначния стълб. Смята се, че заболяването се дължи на погрешно атакуване от имунната система на нервите в организма. Uplizna се прилага на пациенти със ЗСОНМ, чиито В-клетки произвеждат антитела срещу аквапорин-4, протеин, който играе важна роля във функцията на нервите.
- заболяване, свързано с имуноглобулин G4 (IgG4-RD), рядко заболяване, което засяга множество органи в тялото. Заболяването се дължи на увреждане на собствените тъкани в тялото от имунната система. Пациентите с IgG4-RD може да имат високи нива на специфично антитяло, наречено IgG4. В-клетките, произвеждащи IgG4, се натрупват в засегнатите тъкани и допринасят за увреждане на органа.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Uplizna

Uplizna не трябва да Ви се прилага

- ако сте **алергични към инебилизумаб** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

- ако страдате от тежка, активна инфекция, като хепатит В
- ако имате активна или нелекувана латентна туберкулоза
- ако имате анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), нечеста, но сериозна инфекция на мозъка, предизвикана от вирус
- ако Ви е казано, че имате тежки проблеми с Вашата имунна система
- ако имате рак.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви приложат Uplizna, ако:

- имате или мислите, че имате инфекция
- някога сте приемали, приемате или планирате да приемате лекарства, които повлияват имунната система или други лекарства за Вашето заболяване. Тези лекарства може да повишат риска да получите инфекция.
- някога сте имали **хепатит В** или сте носител на вируса на хепатит В
- някога сте имали **хепатит С** или сте носител на вируса на хепатит С.
- сте имали скорошна ваксинация или имате някакви планирани ваксинации. Трябва да получите всички необходими ваксини най-малко 4 седмици преди започване на лечение с Uplizna.

Реакция, свързана с инфузията

Uplizna може да предизвика реакции, свързани с инфузията, които може да включват главоболие, гадене, сънливост, задух, треска, мускулна болка, обрив, сърцебиене или други симптоми. Лечението може да бъде прекратено или спряно при поява на симптоми.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага на деца и юноши, тъй като не е проучвано в тази популация.

Други лекарства и Uplizna

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Uplizna не трябва да се използва по време на бременност, тъй като лекарството може да преминава през плацентата и да окаже ефект върху бебето. Ако можете да забременявате, трябва да използвате противозачатъчни средства (контрацепция) непрекъснато, когато започнете да получавате Uplizna. Ако Вашият лекар препоръча спиране на лечението, продължете контрацепцията до 6 месеца след последната инфузия.

Кърмене

Не е известно дали Uplizna преминава в кърмата. Ако кърмите, говорете с Вашия медицински специалист за най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако започнете лечение с Uplizna.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Uplizna да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Uplizna съдържа натрий

Това лекарство съдържа 48 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка инфузия. Това количество е еквивалентно на 2% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Uplizna

Uplizna се прилага чрез вливане (инфузия) във вена под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с Вашето заболяване.

Препоръчителната доза е 300 mg.

Първата доза е последвана 2 седмици по-късно от втора доза и след това от доза на всеки 6 месеца.

Ще Ви бъдат приложени и други лекарства половин до един час преди инфузията, за да се намали рискът от нежелани реакции. Лекарят или медицинската сестра ще Ви наблюдават по време на инфузията и в продължение на един час след това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползите от Uplizna преди лечението.

Сериозни нежелани реакции

Най-честите **сериозни нежелани реакции** са реакции, свързани с инфузията, и инфекции (вижте точка 2). Тези нежелани реакции може да се появят по всяко време в хода на лечението или дори след завършване на лечението. Можете да получите повече от една нежелана реакция едновременно. Ако имате реакция, свързана с инфузията, или инфекция, незабавно се обадете на Вашия лекар или посетете Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на пикочния мехур
- инфекция в носа, гърлото, синусите и/или белите дробове
- простуда
- грип
- ставна болка
- болка в гърба
- понижаване на имуноглобулините
- по-нисък от нормалния брой лимфоцити (вид бели кръвни клетки) в кръвта (лимфопения)
- реакция, свързана с инфузията Uplizna (вижте „Реакции, свързани с инфузията“ по-горе)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- по-нисък от нормалния брой неутрофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта, който понякога се появява 4 седмици или повече след последната доза Uplizna (неутропения, неутропения с късно начало)
- подуване на синусите, обикновено предизвикано от инфекция
- пневмония (белодробна инфекция)
- целулит – потенциално сериозна бактериална кожна инфекция
- херпес зостер (болестен обрив с мехури в една част на тялото)
- мускулна болка (миалгия)
- повишена температура (пирексия)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекция в кръвта (сепсис) – необичайно тежък отговор на инфекция
- прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), нечеста, но сериозна инфекция на мозъка, предизвикана от вирус
- абсцес (инфекция под кожата, обикновено предизвикана от бактерии)
- бронхиолит – инфекция на дихателните пътища, предизвикана от вирус

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Uplizna

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник при температура 2°C – 8°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици или промяна на цвета.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Uplizna

- Активно вещество: инебилизумаб.
- Всеки флакон съдържа 100 mg инебилизумаб.
- Други съставки: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, натриев хлорид, трехалоза дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Uplizna и какво съдържа опаковката

Uplizna 100 mg концентрат за инфузионен разтвор е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор, който се доставя като една картонена опаковка, съдържаща 3 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

Производител

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co. Dublin

A96 F2A8

Ирландия

Производител
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИСКАНЕТО ЗА ЕДНОГОДИШНА ЗАЩИТА НА ПАЗАРА,
ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **едногодишна защита на пазара**

СНМР разгледа предоставените данни от притежателя на разрешението за употреба, предвид разпоредбите на член 14, параграф 11 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и счита, че при новото терапевтично показание има значима клинична полза в сравнение със съществуващите лечения, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.