BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uplizna 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg inebilizumab i 10 ml i en koncentration på 10 mg/ml. Den endelige koncentration efter fortynding er 1,0 mg/ml.

Inebilizumab er et humaniseret monoklonalt antistof produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere med rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 16,1 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Klar til let opaliserende, farveløs til let gul opløsning. Opløsningen har en pH på ca. 6,0 og en osmolalitet på ca. 280 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD)

Uplizna er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med NMOSD, som er anti-aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) seropositive (se pkt. 5.1).

Immunglobulin G4-relateret sygdom (IgG4-RD)

Uplizna er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv IgG4-RD (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres under opsyn af en læge med erfaring i behandlingen af NMOSD eller IgG4-RD og med adgang til passende medicinsk støtte til at håndtere potentielle alvorlige reaktioner som f.eks. infusionsrelaterede reaktioner.

Patienten bør monitoreres for infusionsrelaterede reaktioner under og i mindst en time efter infusionen er udført (se pkt. 4.4).

Vurderinger før første dosis inebilizumab

Inden behandlingen startes, bør følgende tests udføres

- Kvantitativ serumimmunglobulin, tælling af B-celler og komplet blodtælling (CBC), herunder differentialer (se pkt. 4.3 og 4.4)
- Screening for hepatitis B-virus (HBV) (se pkt. 4.3 og 4.4)
- Screening for hepatitis C-virus (HCV) og behandling startet før opstart af behandling med inebilizumab (se pkt. 4.4)
- Evaluering for aktiv tuberkulose og test for latent infektion (se pkt. 4.3 og 4.4)

Alle immuniseringer skal gives i henhold til retningslinjer for immunisering mindst 4 uger før påbegyndelse af inebilizumab for levende eller levende-svækkede vacciner (se pkt. 4.4)

Hvis manglende virkning formodes at skyldes immunogenicitet, skal lægen følge tælling af B-celler som et direkte mål for klinisk indvirkning (se pkt. 5.1).

Dosering

Indledende doser

Den anbefalede startdosis er 300 mg (3 hætteglas af 100 mg) intravenøs infusion efterfulgt 2 uger senere af en anden 300 mg intravenøs infusion.

Vedligeholdelsesdoser

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 300 mg intravenøs infusion hver 6. måned. Inebilizumab er til kronisk behandling.

Baseret på IgG4-RD's kroniske natur skal behandling i mere end 52 uger ske under hensyntagen til sygdommens aktivitet, lægens skøn og patientens valg.

Forsinkede eller glemte doser

Hvis en infusion af inebilizumab springes over, skal den gives så snart som muligt og må ikke udsættes indtil den næste planlagte dosis.

Præmedicinering for infusionsrelaterede reaktioner

Infektionsvurdering
Før hver infusion med inebilizumab skal det fastslås, om der er en klinisk signifikant infektion. I tilfælde af infektion skal infusion af inebilizumab udsættes, indtil infektionen klarer op.

Påkrævet præmedicinering
Præmedicinering med et kortikosteroid (f.eks. methylprednisolon 80-125 mg intravenøs eller tilsvarende) skal administreres ca. 30 minutter før hver infusion af inebilizumab, og et antihistamin (f.eks. difenhydramin 25-50 mg peroralt eller tilsvarende) og et antipyretikum (f.eks. paracetamol 500-650 mg peroralt eller tilsvarende) ca. 30-60 minutter før hver infusion af inebilizumab (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Inebilizumab er blevet administreret til 42 ældre patienter (≥ 65 år) i kliniske forsøg. Baseret på de data, der foreligger, anses en dosisjustering ikke at være nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Inebilizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion. Dosisjustering baseret på nyre- eller leverfunktion er imidlertid ikke nødvendig, fordi immunglobulin (Ig) G monoklonale antistoffer ikke udskilles primært gennem nyrerne eller leveren (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Inebilizumabs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til intravenøs anvendelse.
Hætteglas må ikke omrystes.
Hætteglas skal opbevares opretstående.

Den klargjorte opløsning skal administreres intravenøst via en infusionspumpe med en stigende hastighed indtil fuldførelse (ca. 90 minutter) via en intravenøs slange, der indeholder et sterilt 0,2 eller 0,22 mikronfilter med lav proteinbinding i overensstemmelse med tabel 1.

Tabel 1. Anbefalet infusionshastighed for administration når fortyndet i en 250 ml IV-pose

Forløbet tid (minutter)	Infusionshastighed (ml/time)
0-30	42
31-60	125
61-fuldførelse	333

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Alvorlig aktiv infektion, herunder aktiv kronisk infektion såsom hepatitis B
- Aktiv eller ubehandlet latent tuberkulose
- Anamnese med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- Svær immunkompromitteret tilstand
- Aktive maligniteter

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvisninger til patienten på tidspunktet for ordinering

Patienter, der får behandling med Uplizna, skal have udleveret et patientkort med oplysninger om, at behandling med inebilizumab kan øge risikoen for infektioner, herunder alvorlige infektioner, viral reaktivering, opportunistiske infektioner og progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), og om, at patienten skal søge læge på et tidligt tidspunkt i tilfælde af tegn og symptomer på infektion og PML.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Inebilizumab kan forårsage infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner, som kan omfatte hovedpine, kvalme, søvnighed, dyspnø, feber, myalgi, udslæt, palpitationer eller andre symptomer. Infusionsrelaterede reaktioner var mest almindelige ved den første infusion, men blev også observeret under efterfølgende infusioner. Skønt de var sjældne, forekom infusionsrelaterede reaktioner i kliniske forsøg med inebilizumab (se pkt. 4.8).

Før infusionen

Præmedicinering med et kortikosteroid (f.eks. methylprednisolon 80-125 mg intravenøs eller tilsvarende), et antihistamin (f.eks. difenhydramin 25-50 mg peroralt eller tilsvarende) og et antipyretikum (f.eks. paracetamol 500-650 mg peroralt eller tilsvarende) skal administreres (se pkt. 4.2).

Under infusionen

Patienten skal monitoreres for infusionsrelaterede reaktioner. Anbefalinger vedrørende behandling af infusionsrelaterede reaktioner afhænger af typen og sværhedsgraden af reaktionen. Ved livstruende infusionsreaktioner skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt og permanent, og der skal gives passende understøttende behandling. For mindre alvorlige infusionsreaktioner kan behandlingen heraf involvere midlertidig seponering af infusionen, reduktion af infusionshastigheden og/eller administration af symptomatisk behandling.

Efter infusionen

Patienten bør monitoreres for infusionsrelaterede reaktioner i mindst en time efter udførelse af infusionen.

Infektioner

Inebilizumab forårsager en reduktion i perifert blodlymfocyttal og Ig-niveauer svarende til virkningsmekanismen for depletering af B-celler. Der blev også rapporteret en reduktion af neutrofiltal. Inebilizumab kan derfor øge modtageligheden for infektioner (se pkt. 4.8).

En nylig (dvs. inden for 6 måneder) komplet blodtælling (CBC), herunder differentialer og immunglobuliner skal indhentes inden opstart af inebilizumab. Det anbefales også at foretage regelmæssige vurderinger af CBC, herunder differentialer og immunglobuliner, under og efter behandlingsophør indtil B-celle regenerering. Før hver infusion med inebilizumab skal det fastslås, om der er en klinisk signifikant infektion. I tilfælde af infektion skal infusion af inebilizumab udsættes, indtil infektionen klarer op. Patienter skal informeres om straks at rapportere symptomer på infektion til deres læge. Det skal overvejes at seponere behandlingen, hvis en patient udvikler en alvorlig opportunistisk infektion eller tilbagevendende infektion, hvis Ig-niveauer antyder svækket immunforsvar.

De mest almindelige infektioner rapporteret af patienter med NMOSD, som blev behandlet med inebilizumab, i løbet af den randomiserede, kontrollerede periode (RCP) og den ublindede periode (OLP), omfattede urinvejsinfektion (26,2 %), nasofaryngitis (20,9 %), øvre luftvejsinfektion (15,6 %), influenza (8,9 %) og bronkitis (6,7 %). I RCP og OLP var de mest almindelige infektioner rapporteret af patienter med IgG4-RD, som blev behandlet med inebilizumab, øvre luftvejsinfektion (10,7 %), nasofaryngitis (9,8 %), urinvejsinfektion (8,9 %) og influenza (6,3 %).

Reaktivering af hepatitis B-virus

Der er blevet observeret en risiko for reaktivering af HBV med andre B-celle-depleterende antistoffer. Patienter med kronisk HBV var udelukket fra kliniske forsøg med inebilizumab. HBV-screening bør udføres hos alle patienter før opstart af behandling med inebilizumab. Inebilizumab må ikke

administreres til patienter med aktiv hepatitis fra HBV, som er positive for hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg) eller hepatitis B-kerneantistof (HBcAb). Patienter, som er kroniske bærere af HBV [HBsAg+], skal rådgives af en ekspert i leversygdomme før opstart af og under behandlingen (se pkt. 4.3).

Hepatitis C-virus

Patienter, som er positive for HCV, var udelukket fra kliniske forsøg med inebilizumab. Screening for HCV ved *baseline* er påkrævet for at konstatere og påbegynde behandling før opstart af behandling med inebilizumab.

Tuberkulose

Før opstart af inebilizumab skal patienterne evalueres for aktiv tuberkulose og testes for latent infektion. For patienter med aktiv tuberkulose, eller som er positive for tuberkulose ved screening uden tidligere passende behandling, skal patienten se en speciallæge i infektionssygdomme før påbegyndelse af behandling med inebilizumab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en opportunistisk virusinfektion i hjernen, som er forårsaget af John Cunningham virus (JCV), der typisk forekommer hos patienter, som har et svækket immunforsvar, og som kan føre til død eller alvorlig invaliditet. JCV-infektion, der fører til PML, er blevet observeret hos patienter behandlet med andre B-celle-depleterende antistoffer.

Der blev ikke identificeret nogen bekræftede tilfælde af PML i kliniske forsøg med inebilizumab. I kliniske forsøg med inebilizumab døde én forsøgsdeltager (NMOSD-forsøg) efter at have udviklet nye hjernelæsioner, for hvilke man ikke kunne stille en definitiv diagnose. Differentialdiagnoser omfattede imidlertid atypisk NMOSD-attak, PML eller akut dissemineret encefalomyelitis.

Læger bør være opmærksomme på kliniske symptomer eller fund på MR-scanninger, som kan være tegn på PML. Fund på MR-scanninger kan være synlige før kliniske tegn eller symptomer. Typiske symptomer forbundet med PML er mangeartede, progredierer i løbet af dage til uger og omfatter progressiv svaghed i den ene side af kroppen eller klodsede bevægelser i arme og ben, synsforstyrrelse og ændret tankemåde, hukommelse og orientering, som kan føre til forvirring og personlighedsændringer.

Ved det første tegn eller symptom, som kan antyde PML, skal behandling med inebilizumab stilles i bero, indtil PML er blevet udelukket. Yderligere evaluering, herunder konsultation med en neurolog, MR-scanning fortrinsvis med kontrastmiddel, test af cerebrospinalvæske for JC viral DNA og gentagne neurologiske vurderinger, skal overvejes. Hvis bekræftet skal behandling med inebilizumab seponeres.

Sen neutropeni

Der er blevet rapporteret tilfælde af neutropeni med sen debut (se pkt. 4.8). Skønt nogle af tilfældene var grad 3, var de fleste tilfælde grad 1 eller 2. Der er blevet rapporteret tilfælde af neutropeni med sen debut mindst 4 uger efter den seneste infusion med inebilizumab. Det anbefales at måle neutrofiler i blodet hos patienter med tegn og symptomer på infektion.

<u>Behandling af patienter med alvorligt svækket immunsystem</u>

Patienter med alvorlig immunkompromitteret tilstand må ikke behandles, før tilstanden er bedret (se pkt. 4.3).

Inebilizumab er ikke blevet testet sammen med andre immunsupprimerende midler. Hvis det kombineres med anden immunsupprimerende behandling, skal potentialet for øget immunsupprimerende virkninger tages i betragtning.

Patienter med kendt medfødt eller erhvervet immundeficiens, herunder HIV-infektion eller splenektomi, er ikke blevet undersøgt.

Vaccinationer

Alle immuniseringer skal gives i henhold til retningslinjer for immunisering mindst 4 uger før påbegyndelse af inebilizumab. Virkningen og sikkerheden af immunisering med levende eller levende, svækkede vacciner efter behandling med inebilizumab er ikke blevet undersøgt, og vaccination med levende, svækkede eller levende vacciner anbefales ikke i løbet af behandlingen og indtil regenerering af B-celler.

Spædbørn, hvis mødre er eksponeret for inebilizumab under graviditeten, må ikke få levende eller levende, svækkede vacciner, før regenerering af B-celletal hos spædbarnet er blevet bekræftet. Depletering af B-celler hos disse eksponerede spædbørn kan øge risikoen ved levende eller levende, svækkede vacciner. Ikke-levende vacciner kan gives som indiceret før bedring af B-celle- og Ig-niveau-depletering, men det skal overvejes at konsultere en kvalificeret specialist for at vurdere, om der blev opnået et beskyttende immunrespons.

B-celle-repleteringstid

Tiden til B-celle-repletering efter administration af inebilizumab kendes ikke (se pkt. 5.1).

Graviditet

Af hensyn til sikkerheden anbefales det at undgå brugen af inebilizumab i løbet af graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception (se pkt. 4.6). Patienterne skal informeres om at fortælle deres læge, hvis de er gravide eller planlægger at blive gravide, mens de tager inebilizumab. Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv prævention (metoder, der medfører under 1 % graviditetsrate), mens de modtager Uplizna og i 6 måneder efter den sidste administration af Uplizna.

Malignitet

Immunmodulerende lægemidler kan øge risikoen for maligniteter. Der foreligger begrænset erfaring med inebilizumab mod NMOSD og IgG4-RD (se pkt. 4.8), men de aktuelle data antyder ikke en øget risiko for maligniteter. Den mulige risiko for udvikling af faste tumorer kan imidlertid ikke udelukkes på indeværende tidspunkt.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 48,3 mg natrium pr. dosisenhed, svarende til 2 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Den primære elimineringsvej for terapeutiske antistoffer er udskillelse via det retikuloendoteliale system. Cytokrom P450-enzymer, effluksspumper og proteinbindende mekanismer er ikke involveret i udskillelse af terapeutiske antistoffer. Den potentielle risiko for farmakokinetiske interaktioner mellem inebilizumab og andre lægemidler er derfor lav.

Vaccinationer

Virkningen og sikkerheden af immunisering med levende eller levende, svækkede vacciner efter behandling med inebilizumab er ikke blevet undersøgt. Responset på vaccination kan være reduceret, når B-celler er depleterede. Det anbefales, at patienter fuldfører immuniseringer, før opstart af behandling med inebilizumab (se pkt. 4.4).

Immunsupprimerende midler

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerheden eller virkningen af at kombinere inebilizumab med andre immunsupprimerende midler. I det centrale NMOSD-forsøg blev et 2-ugers forløb med perorale kortikosteroider (plus en 1-uges nedtrapning) administreret til alle forsøgspersoner i RCP efter den første administration af inebilizumab. I det centrale IgG4-RD-forsøg var forsøgspersonerne på en ensartet dosis af glukokortikoider (GC) i RCP på tidspunktet for påbegyndelse af inebilizumab og påbegyndte derefter en på forhånd specificeret nedtrapning indtil seponering ved afslutningen af 8 uger (se pkt. 5.1).

Samtidig brug af inebilizumab og immunsupprimerende midler, herunder syntetiske kortikosteroider, kan øge risikoen for infektion. Virkningen af inebilizumab på B-celler og immunglobuliner kan vare ved i 6 måneder eller længere efter dets administration.

Når inebilizumab påbegyndes efter andre immunsupprimerende behandlinger med langvarig indvirkning på immunsystemet, eller når andre immunsupprimerende behandlinger med langvarig indvirkning på immunsystemet påbegyndes efter inebilizumab, skal varigheden og virkningsmekanismen for disse lægemidler tages i betragtning på grund af de potentielle additive immunsupprimerende virkninger (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv prævention (metoder, der medfører under 1 % graviditetsrate), mens de modtager Uplizna og i 6 måneder efter den sidste administration af Uplizna.

Graviditet

Der foreligger begrænsede data om brugen af inebilizumab hos gravide kvinder. Inebilizumab er et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, og immunglobuliner vides at krydse placenta. Forbigående perifer B-celle-depletering og lymfocytopeni er blevet rapporteret hos spædbørn, hvis mødre var eksponeret for andre B-celle-depleterende antistoffer under graviditeten.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet, men de har påvist B-celle-depletering i fostres lever hos deres afkom (se pkt. 5.3).

Behandling med inebilizumab bør undgås under graviditet, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

I tilfælde af eksponering under graviditeten kan depletering af B-celler forventes hos nyfødte på grund af produktets farmakokinetiske egenskaber og baseret på fund fra dyrestudier (se pkt. 5.3). B-celle-niveauerne hos spædbørn efter maternel eksponering for inebilizumab er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg. Den potentielle varighed af B-celle-depletering hos spædbørn, som er eksponeret for inebilizumab i livmoderen, og på sikkerheden og virkningen af vacciner, kendes ikke (se pkt. 4.4 og 5.1). Nyfødte bør derfor monitoreres for B-celle-depletering, og vaccinationer med levende virusvacciner, såsom Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine, bør udsættes, indtil spædbarnets B-celletal er bedret (se pkt. 4.4).

Amning

Brugen af inebilizumab hos kvinder, der ammer, er ikke blevet undersøgt. Det er ukendt, om inebilizumab udskilles i human mælk. Hos mennesker forekommer udskillelse af IgG-antistoffer i mælk i løbet af de første par dage efter fødslen, og falder snart derefter til lave koncentrationer. En risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes i denne korte periode. Uplizna kan derefter anvendes under amning, hvis det er nødvendigt klinisk. Hvis patienten blev behandlet med Uplizna frem til de sidste par måneder i graviditeten, kan amning imidlertid påbegyndes straks efter fødslen.

Fertilitet

Der er begrænsede data, hvad angår virkningen af inebilizumab på human fertilitet, men dyrestudier har påvist reduceret fertilitet. Den kliniske signifikans af disse non-kliniske fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Den farmakologiske aktivitet og bivirkninger rapporteret til dato antyder, at inebilizumab ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter behandlet med inebilizumab var urinvejsinfektion (26,2 %), nasofaryngitis (20,9 %), øvre luftvejsinfektion (15,6 %), artralgi (17,3 %), rygsmerter (13,8 %) og lymfopeni (10,7 %) for både den randomiserede, kontrollerede periode (RCP) og den ublindede periode (OLP).

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger hos patienter behandlet med inebilizumab for både RCP og OLP var infektioner (11,1 %) (herunder urinvejsinfektioner (4,0 %), lungebetændelse (1,8 %)) og NMOSD (1,8 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg og fra erfaringer efter markedsføring efter behandling med inebilizumab er anført i tabel 2 i henhold til følgende hyppighedskategorier: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg med inebilizumab med patienter med NMOSD og IgG4-RD samt fra erfaringer efter markedsføring

MedDRA systemorganklasse	**Meget almindelig (≥ 1/10)**	**Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)**
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion Luftvejsinfektion Nasofaryngitis Influenza	Lungebetændelse Cellulitis Helvedesild Sinusitis	Sepsis Subkutan absces Bronkiolitis
Blod og lymfesystem	Lymfopeni*	Neutropeni Neutropeni med sen debut	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi Rygsmerter	Myalgi	

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi	
Undersøgelser	Fald i immunglobuliner		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelateret reaktion		

* Lymfopeni omfatter fald i lymfocyttal

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Inebilizumab kan forårsage infusionsrelaterede reaktioner, som kan omfatte hovedpine, kvalme, søvnighed, dyspnø, feber, myalgi, udslæt, palpitationer eller andre symptomer. Alle patienter fik præmedicinering. Infusionsreaktioner blev observeret hos 9,2 % af NMOSD-patienter i løbet af det første forløb med inebilizumab sammenlignet med 10,7 % hos patienter behandlet med placebo. Infusionsreaktioner relateret til inebilizumab blev observeret hos 7,4 % af IgG4-RD-patienterne sammenlignet med 14,9 % af de placebobehandlede patienter i RCP. Infusionsrelaterede reaktioner var mest almindelige ved den første infusion, men blev observeret under efterfølgende infusioner. Størstedelen af de infusionsrelaterede reaktioner rapporteret hos patienter behandlet med inebilizumab var enten milde eller moderate.

Infektioner

I kliniske forsøg rapporterede 74,7 % af NMOSD-patienter og 70,5 % af IgG4-RD-patienter behandlet med inebilizumab en infektion på tværs af RCP og OLP. De mest almindelige infektioner hos NMOSD-patienter omfattede urinvejsinfektion (26,2 %), nasofaryngitis (20,9 %), øvre luftvejsinfektion (15,6 %), influenza (8,9 %) og bronkitis (6,7 %). Alvorlige infektioner rapporteret af mere end én NMOSD-patient behandlet med inebilizumab var urinvejsinfektion (4,0 %) og lungebetændelse (1,8 %). De mest almindelige infektioner hos IgG4-RD-patienter omfattede øvre luftvejsinfektion (10,7 %), nasofaryngitis (9,8 %), urinvejsinfektion (8,9 %) og influenza (6,3 %). Alvorlige infektioner rapporteret af mere end én IgG4-RD-patient behandlet med inebilizumab var lungebetændelse (1,8 %). Der henvises til pkt. 4.4 for, hvad der skal gøres i tilfælde af infektion.

Opportunistiske og alvorlige infektioner

I NMOSD-forsøget forekom der ingen opportunistiske infektioner i nogen af behandlingsgrupperne i løbet af RCP, og der forekom en enkelt grad 4 infektiøs uønsket hændelse (atypisk lungebetændelse) hos en patient behandlet med inebilizumab. I løbet af OLP oplevede 2 (0,9 %) patienter behandlet med inebilizumab en opportunistisk infektion (hvoraf en ikke blev bekræftet), og 3 (1,4 %) patienter behandlet med inebilizumab oplevede en grad 4 infektiøs uønsket hændelse. Der henvises til pkt. 4.4 for, hvad der skal gøres i tilfælde af infektion. I IgG4-RD-forsøget fik 3 patienter behandlet med inebilizumab (2,7 %) en opportunistisk infektion (alle ikke-alvorlig herpes zoster) på tværs af RCP og OLP.

Unormale laboratorieprøver

Fald i immunglobuliner

De gennemsnitlige immunglobulinniveauer faldt i forbindelse med brugen af inebilizumab, svarende til dets virkningsmekanisme. Ved afslutningen af den 6,5 måneder lange RCP i NMOSD-forsøget var andelen af patienter med niveauer under den nedre normalgrænse som følger: IgA 9,8 % inebilizumab og 3,1 % placebo, IgE 10,6 % inebilizumab og 12,5 % placebo, IgG 3,8 % inebilizumab og 9,4 %

placebo og IgM 29,3 % inebilizumab og 15,6 % placebo. Der blev rapporteret en enkelt uønsket reaktion med reduceret IgG (grad 2, i løbet af OLP). Andelen af patienter behandlet med inebilizumab, som havde IgG-niveauer under den nedre normalgrænse efter år 1, var 7,4 % og 9,9 % efter år 2. Med en middel eksponering på 3,2 år var hyppigheden af moderat IgG-reduktion (300 til <500 mg/dl) 14,2 %, og hyppigheden af svær IgG-reduktion (<300 mg/dl) var 3,6 %. Ved afslutningen af den 12 måneder lange RCP i IgG4-RD-forsøget var det samlede immunglobulinniveau faldet med ca. 12 % i forhold til *baseline* hos patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med en stigning på 21 % hos patienter behandlet med placebo. Gennemsnitlige fald i forhold til *baseline* i immunglobulin G (IgG) og immunglobulin M (IgM) var henholdsvis ca. 9 % og 32 % hos patienter behandlet med inebilizumab, hvorimod IgG steg med 26 % og IgM steg med ca. 3 % hos placebobehandlede patienter.

Fald i neutrofiltal

I NMOSD-forsøget blev der efter 6,5 måneders behandling observeret neutrofiltal mellem 1,0-1,5 × 10^9/l (grad 2) hos 7,5 % af patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med 1,8 % af patienter behandlet med placebo. Neutrofiltal mellem 0,5-1,0 × 10^9/l (grad 3) blev observeret hos 1,7 % af patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med 0 % af patienter behandlet med placebo. I IgG4-RD-forsøget blev der i den 12 måneder lange RCP observeret neutrofiltal mellem 1,0-1,5 × 10^9/l hos 7,5 % af patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med 3 % af patienter behandlet med placebo. Neutrofiltal mellem 0,5-1,0 × 10^9/l blev observeret hos 0 % af patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med 1,5 % af patienter behandlet med placebo. Neutropeni var generelt forbigående og var ikke forbundet med alvorlige infektioner.

Fald i lymfocyttal

I løbet af 6,5 måneders behandling i NMOSD-forsøget blev et fald i lymfocyttal observeret mere almindeligt hos patienter behandlet med inebilizumab end med placebo: lymfocyttal mellem 500-< 800/mm^3 (grad 2) hos 21,4 % af patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med 12,5 % af patienter behandlet med placebo. Lymfocyttal mellem 200-< 500/mm^3 (grad 3) blev observeret hos 2,9 % af patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med 1,8 % af patienter behandlet med placebo. I løbet af 12 måneders behandling i RCP i IgG4-RD-forsøget blev et fald i lymfocyttal observeret mere almindeligt hos patienter behandlet med inebilizumab end med placebo: lymfocyttal mellem 500-< 800/mm^3 (grad 2) blev observeret hos 26,9 % af både patienter behandlet med inebilizumab og patienter behandlet med placebo. Lymfocyttal mellem 200-< 500/mm^3 (grad 3) blev observeret hos 10,4 % af patienter behandlet med inebilizumab sammenlignet med 3,0 % af patienter behandlet med placebo. Dette fund svarer til virkningsmekanismen for B-celle-depletering, da B-celler er en del af lymfocytpopulationen.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den højeste dosis inebilizumab testet hos autoimmune patienter var 1.200 mg, administreret som to 600 mg intravenøse infusioner med 2 ugers mellemrum. Bivirkningerne svarede til dem, som blev observeret i det kliniske hovedforsøg med inebilizumab.

Der er ingen specifik modgift i tilfælde af en overdosis. Infusionen skal straks afbrydes, og patienten skal observeres for infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4). Patienten skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og der skal ydes støttebehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakokinetisk klassifikation: immunsupprimerende midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG10

Virkningsmekanisme

Inebilizumab er et monoklonalt antistof, der specifikt binder til CD19, celleoverfladeantigen, der er til stede på præ-B og modne B-cellelymfocytter, herunder plasmablaster og nogle plasmaceller. Efter at celleoverfladen binder sig til B-lymfocytter, støtter inebilizumab antistofafhængig cellulær cytolyse (ADCC) og antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP). B-celler menes at spille en vigtig rolle i NMOSD's og IgG4-RD's patogenese. Den nøjagtige mekanisme, som forårsager inebilizumabs terapeutiske virkning i disse sygdomme, kendes ikke, men den formodes at involvere B-celle-depletering og kan omfatte undertrykkelse af antistofudskillelse, forekomst af antigen, interaktion mellem B-celler og T-celler og produktion af inflammatoriske mediatorer.

Farmakodynamisk virkning

Inebilizumabs farmakodynamik blev vurderet i en analyse af CD20+ B-celler, eftersom inebilizumab kan forstyrre analyse af CD19+ B-celler. Behandling med inebilizumab reducerer CD20+ B-celletal i blodet 8 dage efter infusion. I det kliniske forsøg med 174 NMOSD-patienter blev CD20+ B-celletal reduceret til under den nedre normalgrænse efter 4 uger hos 100 % af patienter, som blev behandlet med inebilizumab, og forblev under den nedre normalgrænse hos 94 % af patienterne i 28 uger efter påbegyndelse af behandling. I det kliniske forsøg med 68 IgG4-RD-patienter blev CD20+ B-celletal reduceret til under den nedre normalgrænse efter 2 uger hos 100 % af patienter, som blev behandlet med inebilizumab, og det forblev under den nedre normalgrænse hos henholdsvis 82 % og 79 % af patienterne i uge 26 og uge 52 med et 6-måneders behandlingsinterval. Tiden til B-celle-repletering efter administration af inebilizumab kendes ikke.

I løbet af RCP i de kliniske forsøg med inebilizumab mod NMOSD og IgG4-RD blev der observeret behandlingsfremkaldte antilægemiddelantistoffer (ADA) hos henholdsvis 2,9 % og 8,8 % af patienterne. ADA-positivstatus havde tilsyneladende ingen klinisk relevant indvirkning på PK- og PD-(B-celle) parametre og havde ingen indvirkning på den langsigtede sikkerhedsprofil. Der var ingen tilsyneladende virkning af ADA-status på effektresultatet, men indvirkningen kan imidlertid ikke vurderes fuldt ud på grund af den lave forekomst af ADA forbundet med behandling med inebilizumab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD)

Inebilizumabs virkning mht. behandling af NMOSD blev undersøgt i et randomiseret (3:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg hos voksne med AQP4-IgG seropositiv eller seronegativ NMOSD. Forsøget omfattede patienter, som havde haft mindst ét akut NMOSD-attak i det foregående år eller mindst 2 attakker i de foregående to år, som krævede akutbehandling (f.eks. steroider, plasmaferese, intravenøs immunglobulin), og havde en EDSS-score (Expanded Disability Severity Scale) ≤ 7,5 (patienter med en score på 8,0 var egnede, hvis patienten var i stand til at deltage på rimelig vis). Patienter blev udelukket, hvis de tidligere havde været i behandling med immunsupprimerende midler inden for et interval specificeret for hver sådan behandling. Immunsupprimerende baggrundsbehandling til forebyggelse af NMOSD-attak var ikke tilladt. Et 2-ugers forløb med orale kortikosteroider (plus en 1-uges nedtrapning) blev administreret ved starten af behandlingen med inebilizumab i hovedforsøget.

Patienterne blev behandlet med intravenøse infusioner med inebilizumab 300 mg på dag 1 og dag 15, eller matchende placebo, og derefter fulgt i en periode på op til 197 dage eller et fastslået attak,

betegnet den randomiseret-kontrollerede periode (RCP). Alle potentielle attakker blev evalueret af en blindet, uafhængig bedømmelseskomité, som bestemte, om attakket opfyldte protokoldefinerede kriterier. Attak-kriterierne omfattede attaker i alle domæner berørt af NMOSD (optisk neuritis, myelitis, hjerne og hjernestamme) og inkluderede kriterier baseret udelukkende på væsentlige kliniske manifestationer samt kriterier, der lagde vægt på mere ubetydelige kliniske fund vha. MR-scanning (se tabel 3).

Tabel 3. Oversigt over de protokoldefinerede kriterier for et NMOSD-attak

Domæne	Repræsentative symptomer	Kun kliniske fund	Kliniske PLUS radiologiske fund
Synsnerve	Slørret syn Synstab Øjensmerter	8 kriterier baseret på ændringer i synsskarphed eller relativ afferent pupillær defekt (RAPD)	3 kriterier baseret på ændringer i synsskarphed eller RAPD plus tilstedeværelse af tilsvarende fund i synsnerven i MR-scanning
Rygmarv	Dybe eller radikulære smerter Ekstremitetsparase Svaghed Lukkemuskel dysfunktion Lhermittes symptom (ikke isoleret)	2 kriterier baseret på ændringer i pyramidal, blære-/tarm-, eller sensorisk funktionsscorer	2 kriterier baseret på ændringer i pyramidal, blære-/tarm-, eller sensorisk funktionsscorer PLUS tilsvarende fund i rygmarven i MR-scanning
Hjernestamme	Kvalme Intraktabel opkastning Intraktabel hikke Andre neurologiske symptomer (f.eks. dobbeltsyn, dysartri, dysfagi, svimmelhed, okulomotorisk lammelse, svaghed, nystagmus, andre kranienerveabnormaliteter)	Ingen	2 kriterier baseret på ændringer i hjernestamme-/cerebellære funktionsscorer PLUS tilsvarende fund i hjernestammen i MR-scanning
Hjerne	Encefalopati Hypotalamisk dysfunktion	Ingen	1 kriterium baseret på ændringer i hjerne-/sensoriske/pyramidale funktionsscorer PLUS tilsvarende fund i hjernen i MR-scanning

Patienter, som havde et attak fastslået af bedømmelseskomitéen i RCP, eller som gennemførte besøget på dag 197 uden et attak, forlod RCP og havde mulighed for at deltage i et OLP og påbegynde eller fortsætte behandling med inebilizumab.

I alt 230 patienter deltog: 213 patienter var AQP4-IgG seropositive patienter og 17 seronegative patienter deltog. 174 patienter blev behandlet med inebilizumab, og 56 patienter blev behandlet med placebo i forsøgets RCP-del. Af de 213 AQP4-IgG seropositive patienter blev 161 behandlet med inebilizumab, og 52 blev behandlet med placebo i forsøgets RCP-del. *Baseline*- og effektresultater er angivet for de AQP4-IgG seropositive patienter.

Demografi og sygdomskarakteristika ved baseline blev fordelt ligeligt mellem de to behandlingsgrupper (se tabel 4).

Tabel 4. Demografi og karakteristika ved *baseline* for de AQP4-IgG seropositive NMOSD-patienter

Karakteristika	**Placebo N = 52**	**Inebilizumab N = 161**	**Samlet N = 213**
Alder (år): gennemsnit (standardafvigelse [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Alder ≥ 65 år, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Køn: Mand, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Køn: Kvinde, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
EDSS (Expanded disability status scale): gennemsnit (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Sygdomsvarighed (år): gennemsnit (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Antal tidligere recidiver: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Årlig recidivhyppighed: gennemsnit (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Akutbehandling blev påbegyndt for NMOSD-attak efter behov. Alle patienter blev præmedicineret før administration af forsøgslægemiddel for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

Det primære effektendepunkt var tid (dage) fra dag 1 til indtræden af et NMOSD-attak fastslået af bedømmelseskomitéen på eller før dag 197. Yderligere vigtige sekundære endepunkter inkluderede forværring fra *baseline* i EDSS ved sidste besøg i løbet af RCP, ændring fra *baseline* i score for binokulær synsskarphed ved lav kontrast målt vha. Landolt C-tavle med brudte ringe med lav kontrast ved det sidste besøg i løbet af RCP, kumulative aktive læsioner i alt set på MR-scanning (nye gadoliniumforstærkende eller nye/voksende T2-læsioner) i løbet af RCP, og antallet af NMOSD-relaterede hospitalsindlæggelser. En patient blev anset for at have en forværring i EDSS-score, hvis et af følgende kriterier var opfyldt: (1) forværring på 2 eller flere point i EDSS-score for patienter med score på 0 ved *baseline*, (2) forværring på 1 eller flere point i EDSS-score for patienter med score på 1 til 5 ved *baseline*, (3) forværring på 0,5 point eller mere i EDSS-score for patienter med score på 5,5 eller derover ved *baseline*. Skønt en komparator ikke var tilgængelig i løbet af OLP, blev den årlige attakhyppighed for både den randomiserede og den ublindede behandling fastslået.

Resultater hos AQP4-IgG seropositive patienter er angivet i tabel 5 og figur 1. I dette forsøg blev risikoen for et NMOSD-attak fastslået af bedømmelseskomitéen reduceret i en statistisk signifikant grad ved behandling med inebilizumab sammenlignet med behandling med placebo (risikoforhold: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 % reduktion i risiko for NMOSD-attak fastslået af bedømmelseskomitéen) hos AQP4-IgG seropositive patienter. Der blev ikke observeret en behandlingsfordel hos AQP4-IgG seronegative patienter.

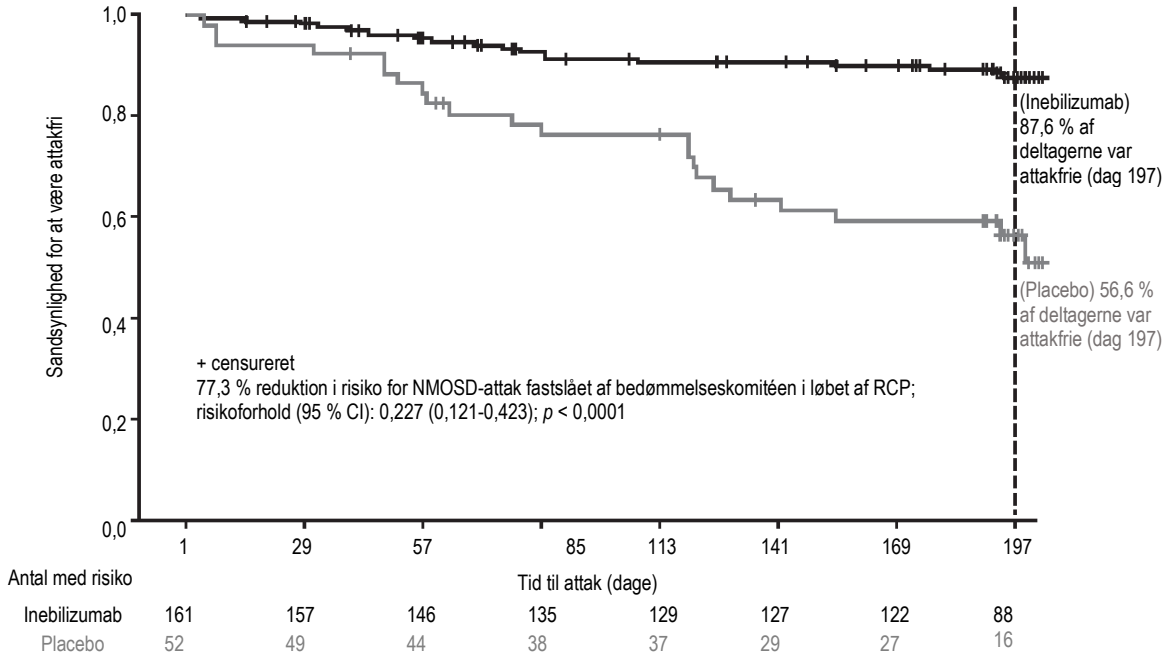
I inebilizumab-gruppen var EDDS-forværring væsentligt mindre end i placebo-gruppen (14,9 % versus 34,6 % af forsøgspersoner). Der var ingen forskel i scoren for binokulær synsskarphed ved lav kontrast mellem forsøgsgrupperne. Det gennemsnitlige kumulative antal samlede aktive MR-læsioner (1,7 mod 2,3) og det gennemsnitlige kumulative antal NMOSD-relaterede hospitalsindlæggelser (1,0 mod 1,4) var reduceret i forsøgsgruppen, som fik inebilizumab.

Tabel 5. Effektresultater i centralt forsøg ved AQP4-IgG seropositiv NMOSD

	Behandlingsgruppe	
	Placebo N = 52	**Inebilizumab N = 161**
Tid til bedømmelseskomitéens fastslået attak (primært effektendepunkt)		
Antal (%) patienter med attak	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Risikoforhold (95 % CI)[a]	0,227 (0,1214; 0,4232)	
p-værdi[a]	< 0,0001	

[a] Cox regressionsmetode, med placebo som referencegruppe.

Figur 1. Kaplan-Meier kurve for tid til første bedømmelseskomité fastslået NMOSD-attak i løbet af RCP hos AQP4-IgG seropositive patienter



Uafhængig bedømmelseskomité; AQP4-IgG = anti-aquaporin-4 immunglobulin G; CI = konfidensinterval; NMOSD = neuromyelitis synsnervelidelser; RCP = randomiseret kontrolperiode.

Den årlige hyppighed for NMOSD-attak fastslået af bedømmelseskomitéen blev analyseret som et sekundært endepunkt, og hos AQP4-IgG seropositive patienter behandlet med inebilizumab var resultatet 0,09.

Immunglobulin G4-relateret sygdom (IgG4-RD)

Inebilizumabs virkning mht. behandling af IgG4-RD blev undersøgt i et 52 uger langt randomiseret (1:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk multicenterforsøg med deltagelse af 135 voksne patienter med aktiv IgG4-RD. Patienterne havde aktiv sygdom, defineret ved kliniske, billeddiagnostiske, laboratorie- eller biopsifunktioner, og krævede behandling efter lægens vurdering. Egnede patienter havde ved screening nydiagnosticeret eller recidiverende IgG4-RD, som krævede behandling med glukokortikoider (GC), havde en bekræftet historik med organinvolvering på et hvilket som helst tidspunkt i sygdomsforløbet og opfyldte 2019 ACR/EULAR-klassifikationskriterierne.
Al potentiel opblussen under forsøget blev vurderet af den forsøgsansvarlige læge og efterfølgende gennemgået af en blindet, uafhængig bedømmelseskomité, som fastslog, om den pågældende opblussen opfyldte et eller flere af de protokoldefinerede, organspecifikke diagnostiske kriterier for opblussen. Sygdomsopblussen blev defineret som nye/forværrede tegn eller symptomer, der blev

bedømt positive og behandlingskrævende af den forsøgsansvarlige læge. Fravær af alternative diagnoser var et krav.

Patienterne fik 300 mg i.v. inebilizumab eller placebo på dag 1, 15 og 183 i RCP. Patienterne var på en ensartet dosis glukokortikoider (GC) på tidspunktet for randomisering (svarende til 20 mg prednison pr. dag) og påbegyndte derefter en på forhånd specificeret nedtrapning af deres daglige doser med 5 mg hver 2. uge indtil seponering ved afslutningen af 8 uger. Det var tilladt at bruge GC'er under forsøget til behandling af opblussen af IgG4-RD samt til andre formål, herunder præmedicinering i forbindelse med forsøgsbehandling, peroral GC-behandling op til 2 uger eller en dosis på op til 2,5 mg prednison eller tilsvarende pr. dag til behandling af adrenal insufficiens. Samtidig anvendelse af biologiske og ikke-biologiske immunsuppressiva var forbudt under forsøget. Patienter, som fuldførte RCP, fik mulighed for at deltage i en OLP og påbegynde eller fortsætte behandling med inebilizumab.

227 patienter blev screenet for egnethed. Af de 135 IgG4-RD-patienter, der deltog, blev 68 patienter randomiseret til at få inebilizumab, og 67 blev randomiseret til at få placebo. IgG4-RD-patienternes demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* i RCP var afbalancerede på tværs af behandlingsgrupperne (se tabel 6). Der var ingen komparator under OLP, men behandlet og bedømmelseskomité-fastslået opblussen i den ublindede behandlingsperiode blev fastslået.

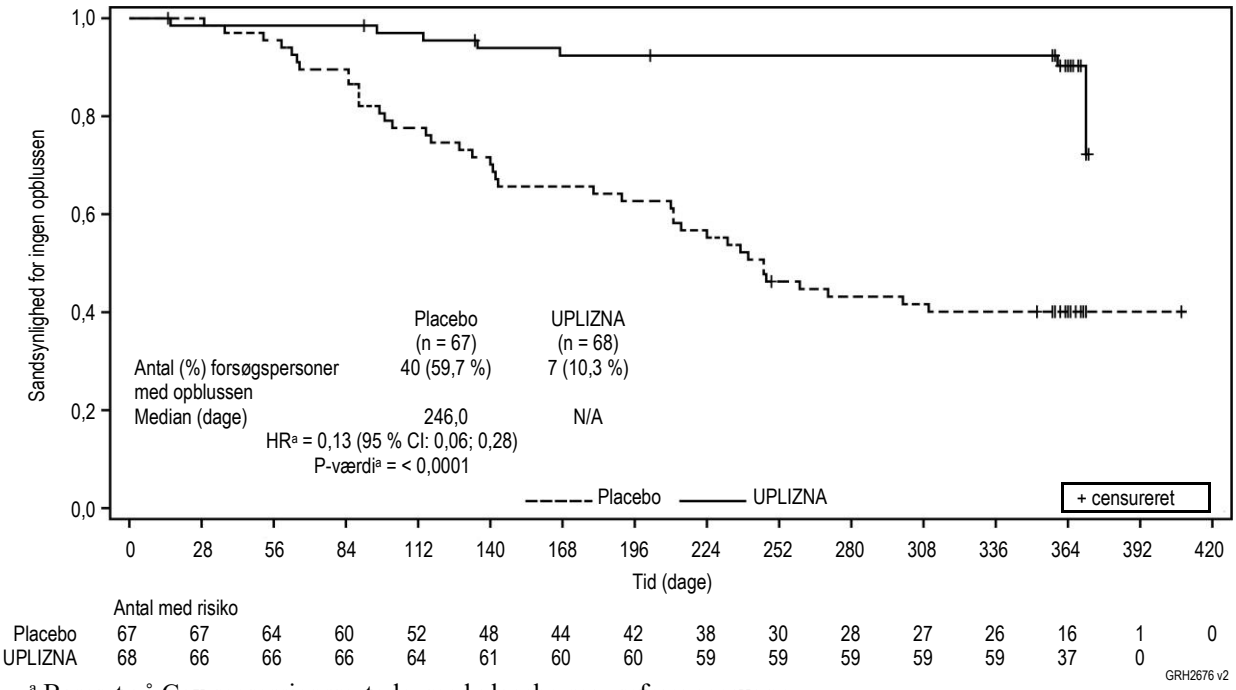
Tabel 6. IgG4-RD-patienters demografi og karakteristika ved *baseline*

Karakteristika	**Placebo N = 67**	**Inebilizumab N = 68**	**Samlet N = 135**
Alder (år): gennemsnit (standardafvigelse [SD])	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Alder ≥ 65 år, n (%)	21 (31,3 %)	21 (30,9 %)	42 (31,1 %)
Køn: Mand, n (%)	49 (73,1 %)	39 (57,4 %)	88 (65,2 %)
Sygdomsvarighed (år): gennemsnit (SD)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Ig-G4-manifestation Nyligt diagnosticeret	31 (46,3 %)	31 (45,6 %)	62 (45,9 %)
ACR/EULAR-klassifikationskriteriescore Gennemsnit (SD)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Tidligere non-glukokortikoidbehandling for IgG4-RD Ja	20 (29,9 %)	17 (25,0 %)	37 (27,4 %)
IgG4-RD-responderindeksscore ved *baseline* Gennemsnit (SD)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Resultater hos IgG4-RD-patienter er angivet i figur 2 og tabel 7.

Forsøget nåede det primære effektendepunkt, tid til den første behandlede og bedømmelseskomité-fastslåede opblussen af IgG4-RD, som var længere i inebilizumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen (risikoforhold: 0,13; $p < 0,0001$; se figur 2). De vigtigste sekundære endepunkter blev også nået med statistisk signifikans (se tabel 7).

Figur 2. Primært endepunkt - Kaplan-Meier-plot over tid til første behandlede og bedømmelseskomité-fastslåede opblussen af IgG4-RD i den randomiserede-kontrollerede periode



[a] Baseret på Cox regressionsmetode, med placebo som referencegruppe.

Patienter, som ikke fuldførte RCP, og som ikke havde en behandlet og bedømmelseskomité-fastslået opblussen under RCP, blev censureret på tidspunktet for seponering.

Tabel 7. Vigtige sekundære effektresultater hos IgG4-RD-patienter

	Behandlingsgruppe	
	Uplizna N = 68	**Placebo N = 67**
Annualiseret rate for opblussen for behandlet og bedømmelseskomité-fastslået opblussen af IgG4-RD	0,10	0,71
Rateforhold (95 % CI)[a]	0,14 (0,06; 0,31)	
p-værdi[a]	< 0,0001	
Andel af forsøgspersoner, som opnåede behandlingsfri, opblussen-fri komplet remission i uge 52[b]	39 (57,4 %)	15 (22,4 %)
Oddsratio (95 % CI)[c]	4,68 (2,21; 9,91)	
p-værdi[c]	< 0,0001	
Andel af forsøgspersoner, som opnåede kortikosteroidfri, opblussen-fri komplet remission i uge 52[d]	40 (58,8 %)	15 (22,4 %)
Oddsratio (95 % CI)[c]	4,96 (2,34; 10,52)	
p-værdi[c]	< 0,0001	

[a] Estimeret fra negativ binomial regression, med placebo som referencegruppe.
[b] Defineret som mangel på tydelig sygdomsaktivitet (IgG4-RD RI = 0 eller den forsøgsansvarlige læges beslutning) i uge 52, ingen bedømmelseskomité-fastslået opblussen under RCP og ingen behandling for opblussen eller sygdomskontrol bortset fra den påkrævede 8-ugers nedtrapning af GC.
[c] Baseret på logistisk regressionsmetode, med placebo som referencegruppe.
[d] Defineret som mangel på tydelig sygdomsaktivitet (IgG4-RD RI = 0 eller den forsøgsansvarlige læges beslutning) i uge 52, ingen bedømmelseskomité-fastslået opblussen under RCP og ingen kortikosteroidbehandling for opblussen eller sygdomskontrol bortset fra den påkrævede 8-ugers nedtrapning af GC.

Den gennemsnitlige (SD) totale brug af GC for sygdomskontrol af IgG4-RD pr. patient var lavere i inebilizumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen, med i gennemsnit (SD) henholdsvis

118,25 (438,97) mg prednison-ækvivalent og 1.384,53 (1.723,26) mg prednison-ækvivalent under RCP. Den gennemsnitlige (SD) daglige brug af GC under RCP pr. patient, som brugte GC, var 3,34 (2,09) mg prednison-ækvivalent i inebilizumab-gruppen sammenlignet med 5,97 (4,20) mg prednison-ækvivalent i placebogruppen. Den gennemsnitlige (SD) totale brug af GC under RCP pr. patient, som brugte GC, var 1.148,71 (877,92) mg prednison-ækvivalent i inebilizumab-gruppen sammenlignet med 2.208,65 (1.707,56) mg prednison-ækvivalent i placebogruppen.

Forhåndenværende data fra OLP, hvor patienterne fortsatte med at få inebilizumab, understøtter en vedvarende behandlingsvirkning af inebilizumab.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med inebilizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med NMOSD og IgG4-RD (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Inebilizumab gives som en intravenøs infusion. I NMOSD-forsøget var den gennemsnitlige maksimale koncentration 108 µg/ml (300 mg, anden dosis på dag 15), og det kumulative areal under kurven (AUC) for den 26 uger lange behandlingsperiode, hvor NMOSD-patienterne fik to intravenøse administrationer med 2 ugers mellemrum, var 2.980 µg × d/ml. I IgG4-RD-forsøget var den gennemsnitlige maksimale koncentration 127 µg/ml (300 mg, anden dosis på dag 15), og det kumulative AUC for den 52 uger lange behandlingsperiode, hvor IgG4-RD-patienterne fik to intravenøse administrationer med 2 ugers mellemrum efterfulgt af en tredje dosis i uge 26, var 4.290 µg × d/ml.

Fordeling

Baseret på en analyse af populationsfarmakokinetik var det estimerede typiske centrale og perifere fordelingsvolumen for inebilizumab henholdsvis 2,95 l og 2,57 l.

Biotransformation

Inebilizumab er et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, der nedbrydes af proteolytiske enzymer, som er fordelt overalt i kroppen.

Elimination

Hos voksne patienter med NMOSD og IgG4-RD var den endelige eliminationshalveringstid ca. 18 dage. I analysen af populationsfarmakokinetik var den estimerede systemiske udskillelse af inebilizumab i den primære elimineringsbane 0,19 l/dag. Ved lave farmakokinetiske eksponeringsniveauer blev inebilizumab sandsynligvis udskilt vha. receptor (CD19)-medieret udskillelse, hvilket reducerede tiden, sandsynligvis på grund af depletering af B-celler pga. behandling med inebilizumab.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Inebilizumab er ikke blevet undersøgt hos børn eller unge.

Ældre

Baseret på en analyse af populationsfarmakokinetik havde alder ingen indvirkning på udskillelse af inebilizumab.

Køn, race

En analyse af populationsfarmakokinetik antydede, at køn og race ikke havde en signifikant indvirkning på udskillelse af inebilizumab.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle kliniske forsøg, der undersøger virkningen af nedsat nyrefunktion på inebilizumab. På grund af den store molekylevægt og et IgG monoklonalt antistofs hydrodynamiske størrelse forventes inebilizumab ikke at passere igennem glomerulus. I en analyse af populationsfarmakokinetik var udskillelse af inebilizumab hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion sammenlignelig med patienter med normal estimeret glomerulær filtreringshastighed.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle kliniske forsøg, der undersøger virkningen af nedsat leverfunktion på inebilizumab. Ingen forsøgspersoner med svær nedsat leverfunktion er blevet eksponeret for inebilizumab i kliniske forsøg. IgG monoklonale antistoffer udskilles ikke primært gennem leveren. Ændring i leverfunktionen forventes derfor ikke at påvirke udskillelse af inebilizumab. Baseret på en analyse af populationsfarmakokinetik havde biomarkører for leverfunktion (AST, ALP og bilirubin) ved *baseline* ingen klinisk relevant virkning på udskillelse af inebilizumab.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Inebilizumab blev evalueret i et kombineret fertilitets- og embryoføtalt udviklingsstudie hos hun- og hanmus med huCD19 Tg med intravenøse doser af 3 og 30 mg/kg. Der var ingen indvirkning på embryoføtal udvikling, men der var en behandlingsrelateret reduktion i fertilitetsindeks ved begge de undersøgte doser. Betydningen af dette fund for mennesker kendes ikke. Derudover var der et fald i B-cellepopulationer på stedet for B-celleudvikling hos føtale mus født af dyr behandlet med inebilizumab sammenlignet med afkom fra kontroldyr, hvilket antydede, at inebilizumab krydser placenta og depleterer B-celler.

Der blev kun indsamlet enkelte toksikokinetiske prøver i det kombinerede fertilitets- og embryoføtale udviklingsstudie. Baseret på den maksimale koncentration (C_{max}) for den første dosis var eksponeringsmultipler for 3 og 30 mg/kg hos hunmus med huCD19 Tg henholdsvis 0,4 gange og 4 gange for behandlingsdosen på 300 mg.

I et præ-/postnatalt udviklingsstudie hos genetisk modificerede mus medførte administration af inebilizumab til moderdyr fra gestationsdag 6 til laktationsdag 20 i depleterede B-cellepopulationer i afkom postnatalt på dag 50. B-cellepopulationer hos afkom var gendannet på dag 357 postnatalt. Immunresponset over for neoantigen hos afkom af dyr behandlet med inebilizumab var reduceret sammenlignet med afkom af kontroldyr, hvilket antyder en svækkelse af normal B-cellefunktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Histidin
Histidin-hydrochloridmonohydrat
Natriumchlorid
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80 [E433]
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

5 år

Opbevaringstid efter fortynding

Den klargjorte infusionsopløsning skal straks administreres. Hvis den ikke administreres med det samme, kan den opbevares i op til 24 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C eller i 4 timer ved stuetemperatur før påbegyndelse af infusion.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml koncentrat i et type 1 hætteglas med en prop af elastomergummi og en støvgrå afrivelig aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse med 3 hætteglas.

6.6 Særlige opbevaringsforhold

Klargøring af infusion, opløsning

Inden påbegyndelse af den intravenøse infusionen skal den klargjorte infusionsopløsning opbevares ved stuetemperatur mellem 20 °C og 25 °C.

Koncentratet skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning. Hætteglasset skal kasseres, hvis opløsningen er grumset, misfarvet eller indeholder tydelige fremmedlegemer.

- Hætteglasset må ikke omrystes.
- Hætteglasset skal opbevares opretstående.

- Anskaf en IV-pose med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Der må ikke anvendes andre fortyndingsmidler til fortynding af inebilizumab, da brug heraf ikke er blevet undersøgt.
- Træk 10 ml Uplizna op fra hver af de 3 hætteglas i æsken og overfør 30 ml i alt til den 250 ml IV-pose. Bland den fortyndede opløsning ved at vende posen forsigtigt op og ned. Opløsningen på ikke omrystes.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1602/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Uplizna i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om undervisningsprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter ved programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at i hvert medlemsland, hvor Uplizna er markedsført, alle sundhedspersoner og patienter/omsorgsgivere, som forventes at ordinere og anvende Uplizna, har adgang til/modtager følgende undervisningsmateriale:

- Et **patientkort**

Patientkortet skal indeholde følgende vigtige meddelelser:

- Oplysninger om, at behandling med inebilizumab kan øge risikoen for infektioner, herunder alvorlige infektioner, genaktivering af virus, opportunistiske infektioner og PML
- En advarsel om at søge lægehjælp tidligt i tilfælde af tegn og symptomer på infektion og PML
- En advarsel til sundhedspersoner, der behandler patienten på et hvilket som helst tidspunkt, herunder i nødsituationer, om at patienten modtager inebilizumab
- Kontaktoplysninger for den behandlende læge/klinik
- Krydshenvisning til indlægssedlen

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES THE DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uplizna 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
inebilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg inebilizumab (10 mg/ml).

Efter fortynding er den endelige koncentration af opløsningen til infusion 1,0 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin, histidin-hydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, natriumchlorid, trehalosedihydrat og vand til injektionsvæske.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
3 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Skal fortyndes før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.
Hætteglas skal opbevares opretstående.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Opbevaringstid efter fortynding:
Administrer den klargjorte infusionsopløsning med det samme. Hvis den ikke administreres med det samme, kan den opbevares i op til 24 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C eller i 4 timer ved stuetemperatur før påbegyndelse af infusion.

Bortskaffelsesdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1602/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS AF GLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Uplizna 100 mg koncentrat, sterilt
inebilizumab
Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Må ikke rystes.
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Uplizna 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
inebilizumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.
- Lægen vil give dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, du skal være opmærksom på før og under din behandling med Uplizna.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Uplizna
3. Sådan gives Uplizna
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Uplizna indeholder det aktive stof inebilizumab og tilhører en gruppe lægemidler kaldet monoklonale antistoffer. Det er et protein, som går efter celler i immunsystemet (kroppens naturlige forsvar), som producerer antistoffer, kaldet B-celler.

Uplizna bruges til at behandle voksne med:
- Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD), som er en sjælden tilstand, der berører nerverne i øjet og rygmarven. Tilstanden menes at forekomme, fordi immunsystemet ved en fejl angriber kroppens nerver. Uplizna gives til patienter med NMOSD, hvis B-celler producerer antistoffer mod aquaporin-4, et protein, der spiller en vigtig rolle i nervernes funktion.
- Immunglobulin G4-relateret sygdom (IgG4-RD), som er en sjælden tilstand, der berører flere organer i kroppen. Tilstanden forekommer, fordi immunsystemet skader kroppens egne væv. Patienter med IgG4-RD kan have høje niveauer af en bestemt type antistof, der hedder IgG4. B-celler, som danner IgG4, ophobes i berørte væv og bidrager til organskade.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Uplizna

Brug ikke Uplizna

- hvis du er **allergisk over for inebilizumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en alvorlig aktiv infektion såsom hepatitis B.
- hvis du har aktiv eller ubehandlet latent tuberkulose.
- hvis du har en sygehistorie med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en usædvanlig men alvorlig hjerneinfektion forårsaget af en virus.

- hvis du har fået at vide, at du har alvorlige problemer med dit immunsystem.
- hvis du har kræft.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Uplizna, hvis du:
- har eller tror, at du har en infektion.
- nogensinde har tager, tager eller planlægger at tage medicin, der påvirker dit immunsystem, eller andre behandlinger for din tilstand. Disse lægemidler kan øge din risiko for at få en infektion.
- nogensinde har haft **hepatitis B** eller er bærer af hepatitis B-virus.
- nogensinde har haft **hepatitis C** eller er bærer af hepatitis C-virus.
- har fået en vaccination for nylig eller har planlagt at få en vaccination. Du skal have eventuelle påkrævede vacciner mindst 4 uger, før du påbegynder behandling med Uplizna.

Infusionsrelaterede reaktioner
Uplizna kan forårsage infusionsrelaterede reaktioner, som kan omfatte hovedpine, utilpashed (kvalme), søvnighed, åndenød, feber, muskelsmerter, udslæt, hjertebanken eller andre symptomer. Behandlingen kan blive afbrudt eller stoppet, hvis du får symptomer.

Børn og unge
Dette lægemiddel bør ikke gives til børn og unge, da det ikke er blevet undersøgt i denne population.

Brug af anden medicin sammen med Uplizna
Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Graviditet
Uplizna bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddel kan passere placenta og påvirke barnet. Hvis du er i stand til at blive gravid, skal du anvende prævention (kontraception) kontinuerligt, efter du begynder at få Uplizna. Hvis din læge anbefaler at stoppe behandlingen, skal du fortsætte med at bruge prævention indtil 6 måneder efter din sidste infusion.

Amning
Det er ukendt, om Uplizna udskilles i human mælk. Hvis du ammer, skal du tale med in læge om den bedste måde at ernære dit barn, hvis du påbegynder behandling med Uplizna.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Uplizna forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Uplizna indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder 48 mg natrium (hoved komponent af madlavnings-/bordsalt) i hver infusion. Dette svarer til 2 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan gives Uplizna

Uplizna gives som et drop (infusion) i en vene under overvågning af en læge med erfaring i behandling af patienter med din tilstand.

Den anbefalede dosis er 300 mg.

Den første dosis efterfølges 2 uger senere af en anden dosis, og derefter en dosis hver 6. måned.

Du vil få anden medicin en halv til en hel time før infusionen for at reducere risikoen for bivirkninger. Du vil blive overvåget af en læge eller sygeplejerske under infusionen og i en time bagefter.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Din læge vil tale med dig om mulige bivirkninger og forklare risici og fordele ved Uplizna før behandlingen.

Alvorlige bivirkninger

De mest **alvorlige bivirkninger** er infusionsrelaterede reaktioner og infektioner (se afsnit 2). Disse bivirkninger kan forekomme når som helst i løbet af behandlingen, eller selv efter behandlingen er slut. Du kan få mere end én bivirkning på samme tid. Hvis du får en infusionsrelateret reaktion eller infektion, skal du kontakte din læge med det samme.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

- blærebetændelse
- infektion i næse, svælg, bihuler og/eller lunger
- almindelig forkølelse
- influenza
- ledsmerter
- rygsmerter
- fald i immunglobuliner
- færre lymfocytter end normalt (en type hvide blodlegemer) i blodet (lymfopeni)
- reaktion over for infusion med Uplizna (se Infusionsrelaterede reaktioner ovenfor)

Almindelig (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- færre neutrofiler (en type hvide blodlegemer) end normalt i blodet, som sommetider forekommer 4 uger eller mere efter den sidste dosis Uplizna (neutropeni; neutropeni med sen debut)
- hævede bihuler, som normalt skyldes en infektion
- lungebetændelse
- cellulitis, en potentielt alvorlig bakterieinfektion i huden
- helvedesild (herpes zoster, et udslæt med smertefulde blærer på en kropsdel)
- muskelsmerter (myalgi)
- feber (pyreksi)

Ikke almindelig (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- infektion i blodet (sepsis), et usædvanligt voldsomt respons på en infektion
- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en usædvanlig men alvorlig hjerneinfektion forårsaget af en virus
- byld (en infektion under huden, som normalt skyldes en bakterie)
- bronkiolitis, en infektion i luftvejene forårsaget af en virus

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Det gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende

kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Må ikke fryses.
Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler og misfarvning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Uplizna indeholder:

- Aktivt stof: inebilizumab.
- Hvert hætteglas indeholder 100 mg inebilizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-hydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, natriumchlorid, trehalosedihydrat og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Uplizna 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar til let opaliserende, farveløs til let gul opløsning, der fås i en æske med 3 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holland

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

Fremstiller
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: http://www.ema.europa.eu/.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE ANMODNING OM MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ET ÅR FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringsbeskyttelse i et år**

CHMP gennemgik de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, jf. artikel 14, stk. 11, i forordning (EC) nr. 726/2004, og er af den opfattelse, at den nye terapeutiske indikation giver en væsentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende behandlinger. Dette er nærmere beskrevet i den europæiske offentlige vurderingsrapport.