

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Uplizna 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg inebilizumab σε 10 ml, σε συγκέντρωση 10 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση μετά την αραιώση είναι 1,0 mg/ml.

Το inebilizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κυτταρική σειρά ωοθηκών κινεζικού κρικητού με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 16,1 mg νατρίου ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Το διάλυμα έχει pH περίπου 6,0 και οσμωμοριακότητα περίπου 280 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Uplizna ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) οι οποίοι είναι οροθετικοί στην ανοσοσφαιρίνη G κατά της ακουαπορίνης-4 (AQP4-IgG) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της NMOSD και με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση δυνητικών σοβαρών αντιδράσεων, όπως είναι οι σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για αντιδράσεις στην έγχυση κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αξιολογήσεις πριν από την πρώτη δόση του inebilizumab

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να διενεργηθούν οι εξής εξετάσεις

- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού, αριθμός B-κυττάρων και γενική εξέταση αίματος (CBC), συμπεριλαμβανομένης διαφορικής μέτρησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)
- Έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

- Έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) και έναρξη αγωγής πριν από την έναρξη της θεραπείας με inebilizumab (βλ. παράγραφο 4.4)
- Αξιολόγηση για ενεργό φυματίωση και εξέταση για λανθάνουσα λοίμωξη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Όλοι οι εμβολιασμοί με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη του inebilizumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν θεωρηθεί ότι η απώλεια αποτελεσματικότητας οφείλεται σε ανοσογονικότητα, ο ιατρός θα πρέπει να παρακολουθεί τους αριθμούς των B-κυττάρων ως άμεσο μέτρο της κλινικής επίδρασης (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Αρχικές δόσεις

Η συνιστώμενη δόση εφόδου είναι 300 mg (3 φιαλίδια των 100 mg) ως ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη από δεύτερη ενδοφλέβια έγχυση 300 mg 2 εβδομάδες αργότερα.

Δόσεις συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 300 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 6 μήνες. Το inebilizumab προορίζεται για χρόνια θεραπεία.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μια έγχυση του inebilizumab παραλειφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και να μην αναβληθεί μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Προληπτική αγωγή για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αξιολόγηση για λοιμώξεις

Πριν από κάθε έγχυση του inebilizumab, πρέπει να αποκλείεται η παρουσία κλινικά σημαντικής λοίμωξης. Σε περίπτωση λοίμωξης, η έγχυση του inebilizumab πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης.

Απαιτούμενη προληπτική αγωγή

Προληπτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη 80-125 mg ενδοφλεβίως ή ισοδύναμο) θα πρέπει να χορηγείται περίπου 30 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του inebilizumab, καθώς και ένα αντισταμινικό (π.χ. διφαινυδραμίνη 25-50 mg από του στόματος ή ισοδύναμο) και ένα αντιπυρετικό (π.χ. παρακεταμόλη 500-650 mg από του στόματος ή ισοδύναμο) περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του inebilizumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το inebilizumab έχει χορηγηθεί σε 6 ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) σε κλινικές μελέτες. Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα, δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το inebilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν αιτιολογείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη νεφρική ή την ηπατική λειτουργία, επειδή τα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοφαιρίνης G δεν απομακρύνονται πρωτίστως μέσω της νεφρικής ή της ηπατικής οδού (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του inebilizumab σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Τα φιαλίδια δεν πρέπει να ανακινούνται.

Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται σε όρθια θέση.

Το παρασκευασμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τη χρήση αντλίας έγχυσης με αυξανόμενο ρυθμό μέχρι την ολοκλήρωση (περίπου 90 λεπτά) μέσω ενδοφλέβιας γραμμής η οποία περιέχει στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης, ενσωματωμένο φίλτρο 0,2 ή 0,22 micron σύμφωνα με το πρόγραμμα στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης για χορήγηση μετά από αραίωση σε σάκκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml

Παρερχόμενος χρόνος (λεπτά)	Ρυθμός έγχυσης (ml/ώρα)
0-30	42
31-60	125
61-ολοκλήρωση	333

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Σοβαρή ενεργός λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας ενεργού λοίμωξης όπως η ηπατίτιδα Β
- Ενεργός ή μη θεραπευμένη λανθάνουσα φυματίωση
- Ιστορικό προϊόντας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML)
- Κατάσταση βαριάς ανοσοκαταστολής
- Ενεργές κακοήθειες

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και υπερευαισθησία

Το inebilizumab μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες μπορούν να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία, υπνηλία, δύσπνοια, πυρετό, μυαλγία, εξάνθημα ή άλλα συμπτώματα. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ήταν πιο συχνές με την πρώτη έγχυση, αλλά παρατηρήθηκαν και κατά τη διάρκεια των επόμενων εγχύσεων. Αν και ήταν σπάνιες, σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του inebilizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έγχυση

Πρέπει να χορηγείται προληπτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη 80-125 mg ενδοφλεβίως ή ισοδύναμο) ένα αντισταμινικό (π.χ. διφαινυδραμίνη 25-50 mg από του στόματος ή ισοδύναμο) και ένα αντιπυρετικό (π.χ. παρακεταμόλη 500-650 mg από του στόματος ή ισοδύναμο) (βλ. παράγραφο 4.2). Στη βασική μελέτη χορηγήθηκε ένα σχήμα από του στόματος

κορτικοστεροειδών διάρκειας 2 εβδομάδων (συν σταδιακή μείωση της δόσης για διάστημα 1 εβδομάδας) στην αρχή της θεραπείας με inebilizumab (βλ. παράγραφο 5.1).

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι συστάσεις για τη διαχείριση των αντιδράσεων στην έγχυση εξαρτώνται από τον τύπο και τη βαρύτητα της αντίδρασης. Σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων στην έγχυση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και οριστικά και να χορηγείται η κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία. Για λιγότερο σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση, η διαχείριση μπορεί να περιλαμβάνει προσωρινή διακοπή της έγχυσης, μείωση του ρυθμού έγχυσης ή/και χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας.

Μετά την έγχυση

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για αντιδράσεις στην έγχυση τουλάχιστον για μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Λοιμώξεις

Το inebilizumab προκαλεί μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων και στα επίπεδα των Ig στο περιφερικό αίμα η οποία συνάδει με τον μηχανισμό δράσης της μείωσης των B-κυττάρων. Έχει επίσης αναφερθεί μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων. Επομένως, το inebilizumab ενδέχεται να αυξήσει την ευπάθεια σε λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη του inebilizumab, θα πρέπει να έχει διενεργηθεί πρόσφατη (δηλ. εντός διαστήματος 6 μηνών) γενική εξέταση αίματος που περιλαμβάνει διαφορική μέτρηση και προσδιορισμό ανοσοσφαιρινών. Συνιστάται επίσης η περιοδική διενέργεια CBC με διαφορική μέτρηση και προσδιορισμού ανοσοσφαιρινών κατά τη διάρκεια τη θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας, μέχρι την ανάκαμψη των B-κυττάρων. Πριν από κάθε έγχυση του inebilizumab, πρέπει να αποκλείεται η παρουσία κλινικά σημαντικής λοίμωξης. Σε περίπτωση λοίμωξης, η έγχυση του inebilizumab πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να αναφέρουν αμέσως τα συμπτώματα λοίμωξης στον ιατρό τους. Διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή ευκαιριακή λοίμωξη ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αν τα επίπεδα των Ig υποδεικνύουν ανοσοκαταστολή.

Οι λοιμώξεις που αναφέρθηκαν πιο συχνά από τους ασθενείς με NMOSD που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab τόσο κατά την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη περίοδο (RCP) όσο και κατά την περίοδο ανοικτής επισήμανσης (OLP) περιλάμβαναν ουρολοίμωξη (26,2%), ρινοφαρυγγίτιδα (20,9%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15,6%), γρίπη (8,9%) και βρογχίτιδα (6,7%).

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B

Έχει παρατηρηθεί κίνδυνος επανενεργοποίησης του HBV με άλλα αντισώματα μείωσης των B-κυττάρων. Ασθενείς με χρόνια λοίμωξη HBV αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές με το inebilizumab. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με inebilizumab, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για HBV. Το inebilizumab δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα από HBV οι οποίοι είναι θετικοί στο επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας B (HBsAg) ή στο πυρηνικό αντιγόνο της ηπατίτιδας B (HBcAb). Ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς του HBV [HBsAg+] θα πρέπει να ζητούν τη συμβουλή ιατρού με εξειδίκευση στην ηπατική νόσο πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Ιός της ηπατίτιδας C

Ασθενείς θετικοί στον HCV αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές με το inebilizumab. Απαιτείται προκαταρκτικός έλεγχος για HCV για ανίχνευση και έναρξη αγωγής, πριν από την έναρξη της θεραπείας με inebilizumab.

Φυματίωση

Πριν από την έναρξη του inebilizumab, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό φυματίωση και να εξετάζονται για λανθάνουσα λοίμωξη. Για ασθενείς με ενεργό φυματίωση ή θετικούς στον έλεγχο για φυματίωση χωρίς ιστορικό κατάλληλης θεραπείας, πρέπει να ζητείται γνωμάτευση από ειδικό λοιμωξιολόγο πριν από την έναρξη θεραπείας με inebilizumab.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Η PML είναι μια ευκαιριακή ιογενής λοίμωξη του εγκεφάλου που προκαλείται από τον ιό John Cunningham (JCV), που εμφανίζεται κατά κανόνα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο ή σοβαρή αναπηρία. Λοίμωξη από JVC που οδηγεί σε PML έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με άλλα αντισώματα μείωσης των B-κυττάρων.

Στις κλινικές δοκιμές του inebilizumab, ένα άτομο απεβίωσε μετά την εμφάνιση νέων εγκεφαλικών βλαβών για τις οποίες δεν κατέστη δυνατό να τεκμηριωθεί σαφής διάγνωση. Ωστόσο, η διαφοροδιάγνωση συμπεριέλαβε άτυπη προσβολή NMOSD, PML ή οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα.

Οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στην MRI (απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού) που ενδέχεται να υποδηλώνουν PML. Τα ευρήματα στην MRI μπορεί να είναι εμφανή πριν από τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Τα τυπικά συμπτώματα που συνδέονται με την PML ποικίλλουν, εξελίσσονται εντός μερικών ημερών έως μερικών εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης, καθώς και μεταβολές της σκέψης, της μνήμης και του προσανατολισμού που οδηγούν σε σύγχυση και μεταβολές στην προσωπικότητα.

Με το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα που υποδηλώνει PML, η θεραπεία με inebilizumab θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι τον αποκλεισμό της PML. Θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια περαιτέρω αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης γνωμάτευσης από νευρολόγο, απεικόνισης με MRI κατά προτίμηση με σκιαγραφικό, ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικών νευρολογικών εκτιμήσεων. Επί επιβεβαίωσης, η θεραπεία με το inebilizumab πρέπει να διακοπεί.

Όψιμη ουδετεροπενία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης (βλ. παράγραφο 4.8). Αν και ορισμένα περιστατικά ήταν 3ου βαθμού, η πλειονότητα των περιστατικών ήταν 1ου ή 2ου βαθμού. Περιστατικά ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση του inebilizumab. Σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συνιστάται η μέτρηση των ουδετερόφιλων στο αίμα.

Θεραπεία βαριά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών

Οι ασθενείς σε κατάσταση βαριάς ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μέχρι την επίλυση της κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.3).

Το inebilizumab δεν έχει δοκιμαστεί μαζί με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Εάν συνδυαστεί με άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή, πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο αυξημένων ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων.

Ασθενείς με γνωστή συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης HIV λοίμωξης ή σπληνεκτομής, δεν έχουν μελετηθεί.

Εμβολιασμοί

Όλοι οι εμβολιασμοί πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη του inebilizumab. Η αποτελεσματικότητα και η

ασφάλεια της ανοσοποίησης με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια μετά τη θεραπεία με inebilizumab δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται ο εμβολιασμός με ζώντα εξασθενημένα ή ζώντα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την ανάκαμψη των B-κυττάρων.

Στα βρέφη των οποίων η μητέρα έχει εκτεθεί στο inebilizumab κατά την εγκυμοσύνη δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πριν από την επιβεβαίωση της ανάκαμψης των αριθμών των B-κυττάρων στο βρέφος. Η μείωση των B κυττάρων σε αυτά τα εκτεθειμένα βρέφη ενδέχεται να αυξήσει τους κινδύνους από τα ζώντα και τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια. Μη ζώντα εμβόλια, εάν ενδείκνυνται, μπορούν να χορηγηθούν πριν από την ανάκαμψη των B-κυττάρων και των επιπέδων Ig, όμως θα πρέπει να εξεταστεί η λήψη γνωμάτευσης από αρμόδιο ειδικό για να αξιολογηθεί αν επιτεύχθηκε προστατευτική ανοσολογική απόκριση.

Χρόνος ανάκαμψης των B-κυττάρων

Ο χρόνος έως την ανάκαμψη των B-κυττάρων μετά τη χορήγηση του inebilizumab δεν είναι γνωστός. Η μείωση των B-κυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο διατηρήθηκε στο 94% των ασθενών για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του inebilizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στις ασθενείς ώστε, εάν είναι έγκυοι ή σχεδιάζουν εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν το inebilizumab, να ενημερώσουν τον θεράποντα ιατρό τους. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μεθόδους με ποσοστά εγκυμοσύνης χαμηλότερα του 1%) κατά τη διάρκεια της λήψης του Uplizna και για 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του Uplizna.

Κακοήθεια

Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Με βάση την περιορισμένη εμπειρία με το inebilizumab στην NMOSD, (βλ. παράγραφο 4.8), τα τρέχοντα δεδομένα δεν φαίνεται να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Ωστόσο, ο πιθανός κίνδυνος για την ανάπτυξη συμπαγών όγκων δεν μπορεί να αποκλειστεί προς το παρόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 48,3 mg νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με το 2% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η κύρια οδός αποβολής για τα θεραπευτικά αντισώματα είναι η κάθαρση από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, οι αντλίες εκροής και οι μηχανισμοί σύνδεσης πρωτεϊνών δεν συμμετέχουν στην κάθαρση των θεραπευτικών αντισωμάτων. Επομένως, ο πιθανός κίνδυνος φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του inebilizumab και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων είναι χαμηλός.

Εμβολιασμοί

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ανοσοποίησης με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια μετά από θεραπεία με το inebilizumab δεν έχει μελετηθεί. Η ανταπόκριση στον εμβολιασμό θα μπορούσε να διαταραχθεί όταν ο αριθμός των B-κυττάρων είναι μειωμένος. Οι ασθενείς συνιστάται να ολοκληρώνουν τις ανοσοποιήσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας με inebilizumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσοκατασταλτικά

Το inebilizumab έχει δοκιμαστεί και προορίζεται για χρήση ως μονοθεραπεία για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του inebilizumab σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Στη βασική μελέτη, σε όλα τα άτομα χορηγήθηκε σχήμα με από του στόματος κορτικοστεροειδή διάρκειας 2 εβδομάδων (συν σταδιακή μείωση της δόσης για διάστημα 1 εβδομάδας) μετά την πρώτη χορήγηση του inebilizumab.

Η ταυτόχρονη χρήση του inebilizumab με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των συστηματικών κορτικοστεροειδών, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Οι επιδράσεις του inebilizumab στα Β-κύτταρα και στις ανοσοσφαιρίνες δύνανται να συνεχιστούν για 6 μήνες ή περισσότερο μετά τη χορήγηση.

Κατά την έναρξη θεραπείας με inebilizumab μετά από άλλες ανοσοκατασταλτικές αγωγές με παρατεταμένες ανοσολογικές επιδράσεις ή την έναρξη άλλων ανοσοκατασταλτικών αγωγών με παρατεταμένες ανοσολογικές επιδράσεις μετά το inebilizumab, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η διάρκεια και ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων λόγω του ενδεχομένου αθροιστικών ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μεθόδους με ποσοστά εγκυμοσύνης χαμηλότερα του 1%) κατά τη διάρκεια της λήψης του Uplizna και για 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του Uplizna.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του inebilizumab σε έγκυο γυναίκα. Το inebilizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, και είναι γνωστό ότι οι ανοσοσφαιρίνες διαπερνούν τον πλακούντιο φραγμό. Παροδική μείωση των περιφερικών Β-κυττάρων και λεμφοπενία παρατηρήθηκαν σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες είχαν εκτεθεί σε άλλα αντισώματα μείωσης των Β-κυττάρων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, ωστόσο κατέδειξαν μείωση των Β-κυττάρων στο εμβρυϊκό ήπαρ των απογόνων (βλ. παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία με inebilizumab θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να αναμένεται μείωση των Β-κυττάρων στα νεογνά λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του προϊόντος και βάσει ευρημάτων από μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ενδεχόμενη διάρκεια της μείωσης των Β-κυττάρων σε βρέφη που εκτέθηκαν στο inebilizumab ενδομητρίως και η επίδραση της μείωσης των Β-κυττάρων στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων δεν είναι γνωστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Συνεπώς, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται για μείωση των Β-κυττάρων και οι εμβολιασμοί με ζώντες ιούς, όπως είναι το εμβόλιο με βάκιλο Calmette-Guérin (BCG), θα πρέπει να αναβληθούν μέχρι να ανακάμψει ο αριθμός Β-κυττάρων του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η χρήση του inebilizumab σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν έχει μελετηθεί. Δεν είναι γνωστό αν το inebilizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Στον άνθρωπο, η απέκκριση αντισωμάτων IgG στο γάλα συμβαίνει κατά τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό και εν συνεχεία μειώνεται σύντομα σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

Συνεπώς, ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου. Στη συνέχεια, το Uprizna θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού εάν είναι κλινικά αναγκαίο. Ωστόσο, εάν η ασθενής έλαβε θεραπεία με το Uprizna έως τους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης, ο θηλασμός μπορεί να ξεκινήσει αμέσως μετά τον τοκετό.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση του inebilizumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Εντούτοις, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μειωμένη γονιμότητα. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών ευρημάτων δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φαρμακολογική δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι το inebilizumab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab ήταν ουρολοίμωξη (26,2%), ρινοφαρυγγίτιδα (20,9%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15,6%), αρθραλγία (17,3%) και οσφυαλγία (13,8%) τόσο κατά την RCP όσο και κατά την OLP.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab τόσο κατά την RCP όσο και κατά την OLP ήταν λοιμώξεις (11,1%) (συμπεριλαμβανομένων ουρολοιμώξεων (4,0%), πνευμονίας (1,8%)) και NMOSD (1,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην κλινική δοκιμή του inebilizumab στην NMOSD παρατίθενται στον Πίνακα 2 σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη	Πολύ συχνές
	Πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, παραρρινοκολπίτιδα	Συχνές
	Σηψαιμία, υποδόριο απόστημα, βρογχολίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, Ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία όψιμης έναρξης	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Ανοσοσφαιρίνες μειωμένες	Πολύ συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Πολύ συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το inebilizumab μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένης κεφαλαλγίας, ναυτίας, υπνηλίας, δύσπνοιας, πυρετού, μυαλγίας, εξανθήματος ή άλλων συμπτωμάτων. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε προληπτική αγωγή. Αντιδράσεις στην έγχυση παρατηρήθηκαν στο 9,2% των ασθενών με NMOSD κατά τη διάρκεια της πρώτης χορήγησης του inebilizumab σε σύγκριση με το 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν πιο συχνές με την πρώτη έγχυση, αλλά παρατηρήθηκαν και κατά τη διάρκεια των επόμενων εγχύσεων. Η πλειονότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων που αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.

Λοιμώξεις

Λοίμωξη αναφέρθηκε από το 74,7% των ασθενών με NMOSD που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab τόσο κατά την RCP όσο και κατά την OLP. Οι πιο συχνές λοιμώξεις περιλάμβαναν ουρολοίμωξη (26,2%), ρινοφαρυγγίτιδα (20,9%) και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15,6%), γρίπη (8,9%) και βρογχίτιδα (6,7%). Οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν από περισσότερους του ενός ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab ήταν ουρολοίμωξη (4,0%) και πνευμονία (1,8%). Βλ. παράγραφο 4.4 για τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση λοίμωξης.

Ευκαιριακές και σοβαρές λοιμώξεις

Κατά τη διάρκεια της RCP, δεν εκδηλώθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας, και μία μόνο ανεπιθύμητη ενέργεια λοίμωξης 4ου βαθμού (άτυπη πνευμονία) εκδηλώθηκε σε ασθενή που έλαβε θεραπεία με inebilizumab. Κατά τη διάρκεια της OLP, 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab (0,9%) εκδήλωσαν ευκαιριακή λοίμωξη (η μία μη επιβεβαιωμένη) και 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab (1,4%) εκδήλωσαν ανεπιθύμητη ενέργεια λοίμωξης 4ου βαθμού. Βλ. παράγραφο 4.4 για τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση λοίμωξης.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Μειωμένες ανοσοσφαιρίνες

Σε ευθυγράμμιση με τον μηχανισμό δράσης, τα μέσα επίπεδα ανοσοσφαιρινών μειώθηκαν με τη χρήση του inebilizumab. Στο τέλος της RCP διάρκειας 6,5 μηνών, τα ποσοστά των ασθενών με επίπεδα κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο είχαν ως εξής: IgA 9,8% με το inebilizumab και 3,1% με το εικονικό φάρμακο, IgE 10,6% με το inebilizumab και 12,5% με το εικονικό φάρμακο, IgG 3,8% με το inebilizumab και 9,4% με το εικονικό φάρμακο και IgM 29,3% με το inebilizumab και 15,6% με το εικονικό φάρμακο. Αναφέρθηκε μία μόνο ανεπιθύμητη ενέργεια μειωμένης IgG (2ου βαθμού, κατά τη διάρκεια της OLP). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab και είχαν επίπεδα IgG κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο ήταν 7,4% κατά το 1ο έτος και 9,9% κατά το 2ο έτος. Με διάμεση έκθεση 3,2 ετών, η συχνότητα μέτριας μείωσης της IgG (300 έως < 500 mg/dL) ήταν 14,2% και η συχνότητα σοβαρής μείωσης της IgG (< 300 mg/dL) ήταν 3,6%.

Μειωμένοι αριθμοί ουδετερόφιλων

Μετά από 6,5 μήνες θεραπείας, αριθμοί ουδετερόφιλων μεταξύ $1,0-1,5 \times 10^9/L$ (2ου βαθμού) παρατηρήθηκαν στο 7,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab έναντι του 1,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Αριθμοί ουδετερόφιλων μεταξύ $0,5-1,0 \times 10^9/L$ (3ου βαθμού) παρατηρήθηκαν στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab έναντι του 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η ουδετεροπενία ήταν γενικά παροδική και δεν συσχετίστηκε με σοβαρές λοιμώξεις.

Μειωμένοι αριθμοί λεμφοκυττάρων

Μετά από 6,5 μήνες θεραπείας, μείωση στους αριθμούς των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab έναντι του εικονικού φαρμάκου: αριθμοί λεμφοκυττάρων μεταξύ $500-<800/mm^3$ (2ου βαθμού) παρατηρήθηκαν στο 21,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab έναντι του 12,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Αριθμοί λεμφοκυττάρων μεταξύ $200-<500/mm^3$ (3ου βαθμού) παρατηρήθηκαν στο 2,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab έναντι του 1,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με τον μηχανισμό δράσης της μείωσης των B-κυττάρων, αφού τα B-κύτταρα αποτελούν ένα υποσύνολο του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση του inebilizumab που έχει δοκιμαστεί σε αυτοάνοσους ασθενείς ήταν 1.200 mg, χορηγούμενη σε δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις των 600 mg σε απόσταση 2 εβδομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στη βασική κλινική μελέτη του inebilizumab.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την περίπτωση υπερδοσολογίας. Η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να λαμβάνει υποστηρικτική φροντίδα όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG10

Μηχανισμός δράσης

Το inebilizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά στο CD19, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντά στα προ-B και τα ώριμα B-λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των πλασμαβλαστών και ορισμένων πλασμακυττάρων. Μετά τη σύνδεση στην κυτταρική επιφάνεια των B-λεμφοκυττάρων, το inebilizumab υποστηρίζει την αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική κυτταρόλυση (ADCC) και την αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική φαγοκυττάρωση (ADCP). Τα B-κύτταρα πιστεύεται ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της NMOSD. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου το inebilizumab ασκεί τις θεραπευτικές του επιδράσεις στη NMOSD δεν είναι γνωστός, αλλά πιθανολογείται ότι περιλαμβάνει μείωση των B-κυττάρων και ενδεχόμενη καταστολή της έκκρισης αντισωμάτων, της αντιγονοπαρουσίασης, της αλληλεπίδρασης μεταξύ των B- και T-κυττάρων καθώς και της παραγωγής μεσολαβητών φλεγμονής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική του inebilizumab αξιολογήθηκε με μια μέθοδο προσδιορισμού των CD20+ B-κυττάρων, επειδή το inebilizumab μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό των CD19+ B-κυττάρων. Η θεραπεία με inebilizumab μειώνει τους αριθμούς των CD20+ B-κυττάρων στο αίμα έως την 8η ημέρα μετά την έγχυση. Σε μια κλινική μελέτη με τη συμμετοχή 174 ασθενών, οι αριθμοί των CD20+ B-κυττάρων είχαν μειωθεί κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο έως την 4η εβδομάδα στο 100% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab και παρέμειναν κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο στο 94% των ασθενών για 28 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ο χρόνος έως την ανάκαμψη των B-κυττάρων μετά τη χορήγηση του inebilizumab δεν είναι γνωστός.

Στη βασική μελέτη των ασθενών με NMOSD, ο επιπολασμός αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) ήταν 14,7% στο τέλος της OLP, η συνολική επίπτωση ADA εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ήταν 7,1% (16 από 225), ενώ η συχνότητα και ο τίτλος των ADA-θετικών χρονικών σημείων μειώθηκαν με τη θεραπεία με inebilizumab με την πάροδο του χρόνου. Η κατάσταση θετικότητας για

ADA φαίνεται ότι δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στις ΦΚ και ΦΔ (Β-κύτταρα) παραμέτρους και δεν επηρέασε το μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας. Δεν υπήρξε εμφανής επίδραση της κατάστασης ADA στην έκβαση αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, η επίδραση δεν μπορεί να αξιολογηθεί πλήρως, δεδομένης της χαμηλής επίπτωσης των ADA που σχετίζονται με τη θεραπεία με inebilizumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του inebilizumab για τη θεραπεία της NMOSD μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη (3:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή σε ενηλίκους με NMOSD, οροθετικούς ή οροαρνητικούς στην AQP4-IgG. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία οξεία προσβολή NMOSD μέσα στο προηγούμενο έτος ή τουλάχιστον 2 προσβολές μέσα στα προηγούμενα 2 έτη για τις οποίες απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης (π.χ. στεροειδή, ανταλλαγή πλάσματος, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη) και είχαν βαθμολογία $\leq 7,5$ (ασθενείς με βαθμολογία 8,0 ήταν επιλέξιμοι, εάν ο ασθενής ήταν εύλογα ικανός να συμμετέχει) στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS). Αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες εντός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος για κάθε τέτοια θεραπεία. Δεν επιτρέπονταν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες υποβάθρου για την πρόληψη των προσβολών NMOSD. Ένα σχήμα από του στόματος κορτικοστεροειδών διάρκειας 2 εβδομάδων (συν σταδιακή μείωση της δόσης για διάστημα 1 εβδομάδας) χορηγήθηκε στην αρχή της θεραπείας με inebilizumab στη βασική μελέτη.

Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιες εγχύσεις inebilizumab 300 mg την Ημέρα 1 και την Ημέρα 15, ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο, και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για διάστημα έως 197 ημερών ή μέχρι τη εμφάνιση επιβεβαιωμένης προσβολής, το οποίο κλήθηκε τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη περίοδος (RCP). Όλες οι πιθανές προσβολές αξιολογήθηκαν από μια τυφλοποιημένη, ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (AC) η οποία προσδιόριζε κατά πόσο η προσβολή ικανοποιούσε τα κριτήρια που ορίζονταν στο πρωτόκολλο. Τα κριτήρια της προσβολής περιλάμβαναν όλες τις περιοχές που προσβάλλονται από τη NMOSD (οπτική νευρίτιδα, μυελίτιδα, εγέφαλος και εγκεφαλικό στέλεχος) και αποτελούνταν από κριτήρια βασισμένα αποκλειστικά στις κλινικές εκδηλώσεις καθώς και κριτήρια ενίσχυσης των πιο μέτριων κλινικών ευρημάτων με τη χρήση MRI (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Επισκόπηση των οριζόμενων από το πρωτόκολλο κριτηρίων για μια προσβολή NMOSD

Περιοχή	Αντιπροσωπευτικά συμπτώματα	Μόνο κλινικά ευρήματα	Κλινικά ΚΑΙ ακτινολογικά ευρήματα
Οπτικό νεύρο	Θαμπή όραση Απώλεια όρασης Οφθαλμικός πόνος	8 κριτήρια βασισμένα σε μεταβολές στην οπτική οξύτητα ή στο σχετικό έλλειμμα της προσαγωγού μοίρας της κόρης (RAPD)	3 κριτήρια βασισμένα σε μεταβολές στην οπτική οξύτητα ή στο RAPD και ταυτόχρονη παρουσία αντίστοιχων ευρημάτων στο οπτικό νεύρο από την MRI

Περιοχή	Αντιπροσωπευτικά συμπτώματα	Μόνο κλινικά ευρήματα	Κλινικά ΚΑΙ ακτινολογικά ευρήματα
Νωτιαίος μυελός	Βαθύς ή ριζιτικός πόνος Παραίσθησία άκρων Αδυναμία Δυσλειτουργία σφιγκτήρα Σημείο του Lhermitte (όχι απομονωμένα)	2 κριτήρια βασιζόμενα σε μεταβολές στις βαθμολογίες των πυραμιδικών λειτουργιών, των λειτουργιών ουροδόχου κύστης/εντέρου ή των αισθητηριακών λειτουργιών	2 κριτήρια βασιζόμενα σε μεταβολές στις βαθμολογίες των πυραμιδικών λειτουργιών, των λειτουργιών ουροδόχου κύστης/εντέρου ή των αισθητηριακών λειτουργιών ΚΑΙ αντίστοιχα ευρήματα στον νωτιαίο μυελό από την MRI
Εγκεφαλικό στέλεχος	Ναυτία Επίμονος έμετος Επίμονος λόξυγγας Άλλα νευρολογικά σημεία (π.χ. διπλωπία, δυσαρθρία, δυσφαγία, ίλιγγος, παράλυση κοινού κινητικού νεύρου, αδυναμία, νυσταγμός, άλλη ανωμαλία των κρανιακών νεύρων)	Κανένα	2 κριτήρια βασιζόμενα σε συμπτώματα ή μεταβολές στις βαθμολογίες των λειτουργιών εγκεφαλικού στελέχους/παρεγκεφαλίδας ΚΑΙ αντίστοιχα ευρήματα στο εγκεφαλικό στέλεχος από την MRI
Εγκέφαλος	Εγκεφαλοπάθεια Υποθαλαμική δυσλειτουργία	Κανένα	1 κριτήριο που βασίζεται σε μεταβολές στις βαθμολογίες των εγκεφαλικών/αισθητηριακών/πυραμιδικών λειτουργιών ΚΑΙ αντίστοιχα ευρήματα στον εγκέφαλο από την MRI

Οι ασθενείς που εμφάνισαν επιβεβαιωμένη από την AC προσβολή στη διάρκεια της RCP ή που ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της Ημέρας 197 χωρίς προσβολή αποχώρησαν από την RCP και είχαν την επιλογή να ενταχθούν σε μια OLP και να ξεκινήσουν ή να συνεχίσουν θεραπεία με inebilizumab.

Συνολικά εντάχθηκαν 230 ασθενείς: 213 οροθετικοί και 17 οροαρνητικοί στην AQP4-IgG ασθενείς. Οι 174 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με inebilizumab και οι υπόλοιποι 56 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο RCP της μελέτης. Από τους 213 ασθενείς που ήταν οροθετικοί στην AQP4-IgG, οι 161 έλαβαν θεραπεία με inebilizumab και οι 52 έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο RCP της μελέτης. Παρακάτω παρουσιάζονται τα αρχικά χαρακτηριστικά και οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τους ασθενείς που ήταν οροθετικοί στην AQP4-IgG.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία και αρχικά χαρακτηριστικά των οροθετικών στην AQP4-IgG ασθενών με NMOSD

Χαρακτηριστικό	Εικονικό φάρμακο N = 52	Inebilizumab N = 161	Σύνολο N = 213
Ηλικία (έτη): μέση τιμή (τυπική απόκλιση [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Ηλικία ≥ 65 ετών, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Φύλο: Άνδρες, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)

Χαρακτηριστικό	Εικονικό φάρμακο N = 52	Inebilizumab N = 161	Σύνολο N = 213
Φύλο: Γυναίκες, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS): μέση τιμή (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Διάρκεια της νόσου (έτη): μέση τιμή (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Αριθμός προηγούμενων υποτροπών: ≥ 2 , n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπής: μέση τιμή (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Θεραπεία διάσωσης χορηγήθηκε κατ' επίκληση για τις προσβολές της NMOSD. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προληπτική αγωγή πριν από τη χορήγηση του ερευνητικού φαρμάκου για τη μείωση του κινδύνου αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος (ημέρες) από την Ημέρα 1 έως την έναρξη μιας επιβεβαιωμένης από την AC προσβολής NMOSD την Ημέρα 197 ή νωρίτερα. Τα πρόσθετα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την επιδείνωση της EDSS από την έναρξη της μελέτης έως την τελευταία επίσκεψη στη διάρκεια της RCP, τη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία διόφθαλμης οπτικής οξύτητας χαμηλής αντίθεσης βάσει μέτρησης με το σύμβολο σπασμένου δαχτυλιδιού Landolt C στην τελευταία επίσκεψη της RCP, το αθροιστικό σύνολο ενεργών βλαβών στην MRI (νέες βλάβες προσλαμβάνουσες γαδολίνιο ή νέες/μεγεθυνόμενες βλάβες T2) στη διάρκεια της RCP, καθώς και τον αριθμό των σχετιζόμενων με την NMOSD ενδονοσοκομειακών νοσηλειών. Ένας ασθενής θεωρήθηκε ότι είχε επιδείνωση της βαθμολογίας EDSS εάν πληρούνταν ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: (1) επιδείνωση 2 ή περισσότερων βαθμών στη βαθμολογία EDSS για τους ασθενείς με βαθμολογία έναρξης 0, (2) επιδείνωση 1 ή περισσότερων βαθμών στη βαθμολογία EDSS για τους ασθενείς με βαθμολογία έναρξης από 1 έως 5, (3) επιδείνωση 0,5 βαθμού ή παραπάνω στη βαθμολογία EDSS για τους ασθενείς με βαθμολογία έναρξης 5,5 και άνω. Αν και κατά τη διάρκεια της OLP δεν υπήρχε διαθέσιμος συγκριτικός παράγοντας, προσδιορίστηκε η ετησιοποιημένη συχνότητα προσβολής τόσο για την τυχαιοποιημένη θεραπεία όσο και για τη θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης.

Τα αποτελέσματα στους οροθετικούς στην AQP4-IgG ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στην Εικόνα 1. Στη μελέτη αυτή, η θεραπεία με inebilizumab μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο επιβεβαιωμένης από την AC προσβολής NMOSD σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου: 0,227, $p < 0,0001$, 77,3% μείωση του κινδύνου επιβεβαιωμένης από την AC προσβολής NMOSD) σε ασθενείς οροθετικούς στην AQP4-IgG. Δεν παρατηρήθηκε θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς οροαρνητικούς στην AQP4-IgG.

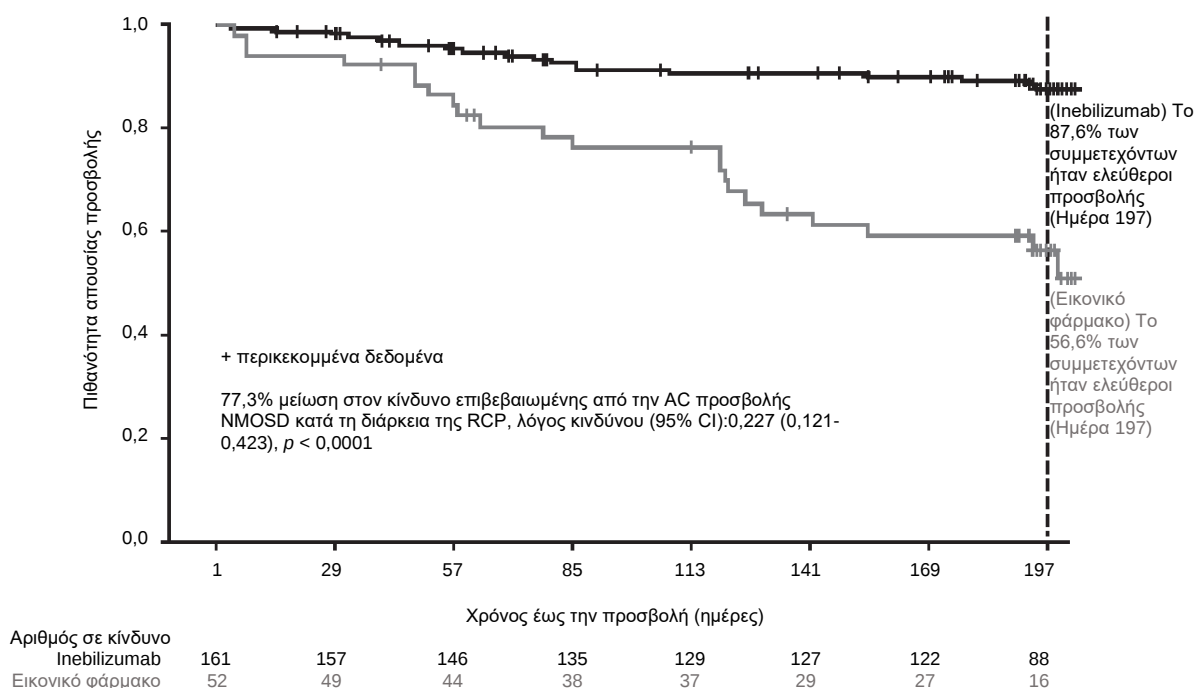
Στην ομάδα του inebilizumab, η επιδείνωση της EDSS ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (14,9% έναντι 34,6% των ατόμων). Δεν υπήρξαν διαφορές στη βαθμολογία διόφθαλμης οπτικής οξύτητας χαμηλής αντίθεσης ανάμεσα στα σκέλη της μελέτης. Ο μέσος αθροιστικός αριθμός των συνολικών ενεργών βλαβών στην MRI (1,7 έναντι 2,3) και ο μέσος αθροιστικός αριθμός των σχετιζόμενων με την NMOSD νοσηλειών (1,0 έναντι 1,4) ήταν μειωμένος στην ομάδα της μελέτης που έλαβε inebilizumab.

Πίνακας 5. Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη βασική δοκιμή σε οροθετικούς στην AQP4-IgG ασθενείς με NMOSD

	Ομάδα θεραπείας	
	Εικονικό φάρμακο N = 52	Inebilizumab N = 161
Χρόνος έως την επιβεβαιωμένη από την επιτροπή αξιολόγησης προσβολή (κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας)		
Αριθμός (%) ασθενών με προσβολή	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
Τιμή p ^a	< 0,0001	

^a Μέθοδος παλινδρόμησης Cox, με το εικονικό φάρμακο ως ομάδα αναφοράς.

Εικόνα 1. Διάγραμμα Kaplan-Meier του χρόνου έως την πρώτη επιβεβαιωμένη από την AC προσβολή NMOSD κατά τη διάρκεια της RCP σε ασθενείς οροθετικούς στην AQP4-IgG



AC: επιτροπή αξιολόγησης, AQP4-IgG: ανοσοσφαιρίνη G κατά της ακουαπορίνης-, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, NMOSD: διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας, RCP: τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη περίοδος.

Τόσο κατά την RCP όσο και κατά την OLP, η ετησιοποιημένη συχνότητα επιβεβαιωμένης από την AC προσβολής NMOSD αναλύθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και στους οροθετικούς στην AQP4-IgG ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab το αποτέλεσμα ήταν 0,09.

Ο Ευρωπαϊκός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το inebilizumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην NMOSD (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το inebilizumab χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Κατανομή

Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, ο εκτιμώμενος τυπικός κεντρικός και περιφερικός όγκος κατανομής του inebilizumab ήταν 2,95 L και 2,57 L, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Το inebilizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που αποικοδομείται από πρωτεολυτικά ένζυμα με ευρεία κατανομή στο σώμα.

Αποβολή

Σε ενήλικους ασθενείς με NMOSD, η ημίσεια ζωή τελικής αποβολής ήταν περίπου 18 ημέρες. Από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η εκτιμώμενη συστηματική κάθαρση του inebilizumab από το μονοπάτι αποβολής πρώτης τάξης ήταν 0,19 L/ημέρα. Σε χαμηλά επίπεδα φαρμακοκινητικής έκθεσης, το inebilizumab μάλλον υπέστη κάθαρση μεσολαβούμενη από τον υποδοχέα (CD19) η οποία μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου, πιθανότατα λόγω της μείωσης των B κυττάρων λόγω της θεραπείας με inebilizumab.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το inebilizumab δεν έχει μελετηθεί σε εφήβους ή παιδιά.

Ηλικιωμένοι

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία δεν επηρέασε την κάθαρση του inebilizumab.

Φύλο, φυλή

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπήρξε σημαντική επίδραση του φύλου και της φυλής στην κάθαρση του inebilizumab.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης του inebilizumab στη νεφρική δυσλειτουργία. Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους και υδροδυναμικού μεγέθους που έχει ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, το inebilizumab δεν αναμένεται να διηθείται μέσω του σπειράματος. Από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση του inebilizumab σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών με φυσιολογικό εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στο inebilizumab. Στις κλινικές μελέτες, δεν εκτέθηκαν στο inebilizumab άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG δεν απομακρύνονται πρωτίστως μέσω της ηπατικής οδού. Η μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται, επομένως, να επηρεάσει την κάθαρση του inebilizumab. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, τα αρχικά επίπεδα των βιοδεικτών της ηπατικής λειτουργίας (AST, ALP και χολερυθρίνη) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του inebilizumab.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Το inebilizumab αξιολογήθηκε σε μια συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης σε θηλυκούς και αρσενικούς huCD19 Tg ποντικούς σε ενδοφλέβιες δόσεις των 3 και των 30 mg/kg. Δεν

υπήρξε επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, ωστόσο υπήρξε μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία μείωση του δείκτη γονιμότητας και με τις δύο δόσεις που εξετάστηκαν. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Επιπλέον, υπήρξε μείωση στους πληθυσμούς των B-κυττάρων στη θέση ανάπτυξης των B-κυττάρων στα έμβρυα ποντικών που γεννήθηκαν από ζώα τα οποία έλαβαν θεραπεία με inebilizumab σε σύγκριση με τους απογόνους των ζώων-μαρτύρων, κάτι που υποδηλώνει ότι το inebilizumab διαπερνά τον πλακούντα και μειώνει τα B-κύτταρα.

Μόνο περιορισμένα δείγματα τοξικοκινητικής συλλέχθηκαν στη συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Με βάση τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) μετά την πρώτη δόση, τα πολλαπλάσια έκθεσης των 3 και των 30 mg/kg στους θηλυκούς huCD19 Tg ποντικούς ήταν 0,4x και 4x, αντίστοιχα, για την κλινική θεραπευτική δόση των 300 mg.

Σε μια μελέτη προ-/μεταγεννητικής ανάπτυξης σε διαγονιδιακούς ποντικούς, η χορήγηση του inebilizumab στα ζώα-μητέρες από την Ημέρα 6 της κύησης έως την Ημέρα 20 της γαλουχίας οδήγησε σε μειωμένους πληθυσμούς B-κυττάρων στους απογόνους τη μεταγεννητική Ημέρα 50. Οι πληθυσμοί των B-κυττάρων στους απογόνους ανέκαμψαν έως τη μεταγεννητική Ημέρα 357. Η ανοσολογική απόκριση στο νεοαντιγόνο στους απογόνους ζώων που έλαβαν θεραπεία με inebilizumab ήταν μειωμένη σχετικά με τους απογόνους των ζώων-μαρτύρων, κάτι που υποδηλώνει έκπτωσης της φυσιολογικής λειτουργίας των B-κυττάρων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική
Νάτριο χλωριούχο
Τρεχαλόζη διυδρική
Πολυσορβικό 80 [E433]
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση

Το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται αμέσως. Εάν δεν χορηγηθεί αμέσως, φυλάξτε το για έως 24 ώρες σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C ή για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έναρξη της έγχυσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και γκρίζο αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης από αλουμίνιο.
Συσκευασία 3 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Παρασκευή του διαλύματος έγχυσης

Πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου, μεταξύ 20°C και 25°C.

Το πυκνό διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό. Το φιαλίδιο θα πρέπει να απορρίπτεται εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει διακριτή ξένη σωματιδιακή ύλη.

- Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινείται.
- Το φιαλίδιο πρέπει να φυλάσσεται σε όρθια θέση.
- Προμηθευτείτε σάκκο ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει 250 ml ενέσιμου διαλύματος νατρίου χλωριούχου 9 mg/ml (0,9%). Μη χρησιμοποιείτε άλλα μέσα αραιώσης για να αραιώσετε το inebilizumab, επειδή η χρήση τους δεν έχει δοκιμαστεί.
- Αφαιρέστε 10 ml Uprizna από καθένα από τα 3 φιαλίδια που περιέχονται στο κουτί και μεταφέρετε συνολικά 30 ml στον σάκκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε το διάλυμα.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1602/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Απριλίου 2022.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 Η.Π.Α.

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του UPLIZNA σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το UPLIZNA, είναι προσβάσιμο/παρέχεται σε όλους τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το UPLIZNA το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- **Μια κάρτα ασθενούς**

Η **κάρτα ασθενούς** θα περιέχει τα ακόλουθα κεντρικά μηνύματα:

- Τι είναι το inebilizumab και πώς δρα
- Τι είναι οι διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD)
- Πληροφόρηση ότι η θεραπεία με inebilizumab ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο των σοβαρών λοιμώξεων, της επανενεργοποίησης ιών, των ευκαιριακών λοιμώξεων και της PML
- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα ώστε να αναζητείται έγκαιρα ιατρική φροντίδα σε περίπτωση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης και PML
- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής λαμβάνει inebilizumab
- Τα στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού/κέντρου

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Uplizna 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
inebilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg inebilizumab (10 mg/ml).

Μετά την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 1,0 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, νάτριο χλωριούχο, τρεχαλόζη διυδρική και ύδωρ για ενέσιμα.

Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
3 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση.
Πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.
Φυλάσσετε τα φιαλίδια σε όρθια θέση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση:

Χορηγήστε αμέσως το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση. Εάν δεν χορηγηθεί αμέσως, φυλάξτε το για έως 24 ώρες σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C ή για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έναρξη της έγχυσης.

Ημερομηνία απόρριψης:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1602/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΓΥΑΛΙΝΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Uplizna 100 mg στείρο πυκνό διάλυμα
inebilizumab
Για ΕΦ χρήση μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mg/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Uplizna 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση inebilizumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Uplizna και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Uplizna
3. Πώς χορηγείται το Uplizna
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Uplizna
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Uplizna και ποια είναι η χρήση του

Το Uplizna περιέχει τη δραστική ουσία inebilizumab και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα. Είναι μια πρωτεΐνη που στοχεύει τα κύτταρα που παράγουν αντισώματα στο ανοσοποιητικό σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού) τα οποία αποκαλούνται B-κύτταρα.

Το Uplizna χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου των προσβολών σε ενήλικους με μια σπάνια πάθηση η οποία ονομάζεται διαταραχή του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) και προσβάλλει τα νεύρα των ματιών και του νωτιαίου μυελού. Πιστεύεται ότι η πάθηση αυτή οφείλεται σε λανθασμένη επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στα νεύρα του οργανισμού. Το Uplizna χορηγείται σε ασθενείς με NMOSD των οποίων τα B-κύτταρα παράγουν αντισώματα έναντι της ακουαπορίνης-4, μιας πρωτεΐνης που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των νεύρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Uplizna

Μην χρησιμοποιήσετε το Uplizna

- σε περίπτωση **αλλεργίας στο inebilizumab** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν υποφέρετε από βαριά ενεργό λοίμωξη, όπως ηπατίτιδα Β.
- αν έχετε ενεργό ή μη θεραπευμένη λανθάνουσα φυματίωση.
- αν έχετε ιστορικό προϋούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), μιας σπάνιας αλλά σοβαρής λοίμωξης του εγκεφάλου που οφείλεται σε ιό.
- αν σας έχουν πει ότι έχετε σοβαρά προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- εάν έχετε καρκίνο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Uplizna:

- αν έχετε ή πιστεύετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη.
- αν έχετε ποτέ πάρει, παίρνετε ή σκοπεύετε να πάρετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα ή άλλες θεραπείες για τη NMOSD. Τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο να εμφανίσετε μια λοίμωξη.
- αν είχατε ποτέ **ηπατίτιδα Β** ή είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β.
- αν εμβολιαστήκατε πρόσφατα ή σχεδιάζετε να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Θα πρέπει να κάνετε κάθε απαιτούμενο εμβόλιο τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Uplizna.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το Uplizna μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, οι οποίες μπορούν να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, αίσθημα αναγούλας (ναυτία), υπνηλία, δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό, μυϊκό πόνο, εξάνθημα ή άλλα συμπτώματα. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και Uplizna

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το Uplizna δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επειδή το φάρμακο ενδέχεται να διαπεράσει τον πλακούντα και να επηρεάσει το μωρό. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη (μέθοδο πρόληψης της εγκυμοσύνης) συνεχώς αφού ξεκινήσετε τη λήψη του Uplizna. Εάν ο γιατρός σας συστήσει τη διακοπή της θεραπείας, συνεχίστε την αντισύλληψή σας έως 6 μήνες μετά την τελευταία σας έγχυση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Uplizna περνά στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, απευθυνθείτε στον επαγγελματία υγείας σας για τον καλύτερο τρόπο σίτισης του μωρού σας εάν ξεκινήσετε θεραπεία με Uplizna.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Uplizna δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Uplizna περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 48 mg νατρίου (του κύριου συστατικού του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε έγχυση. Αυτό είναι ισοδύναμο με το 2% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου μέσω της διατροφής για έναν ενήλικα.

3. Πώς χορηγείται το Uplizna

Το Uplizna χορηγείται με ενστάλαξη (έγχυση) σε μια φλέβα υπό την επίβλεψη γιατρού πεπειραμένου στη θεραπεία ασθενών με NMOSD.

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg.

Η πρώτη δόση ακολουθείται 2 εβδομάδες αργότερα από μια δεύτερη δόση και στη συνέχεια από μία δόση κάθε 6 μήνες.

Θα σας δοθούν άλλα φάρμακα μισή έως μία ώρα πριν από την έγχυση, για τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. Ένας γιατρός ή νοσοκόμος θα σας παρακολουθεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για μία ώρα μετά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Uplizna πριν από τη θεραπεία.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** είναι οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις και οι λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 2). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμα και μετά την ολοκλήρωσή της. Ενδέχεται να εμφανίσετε περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτόχρονα. Εάν εμφανίσετε αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση ή λοίμωξη, καλέστε ή επισκεφτείτε τον γιατρό σας αμέσως.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη της ουροδόχου κύστης
- λοίμωξη στη μύτη, τον λαιμό, τα ιγμόρεια ή/και τους πνεύμονες
- κοινό κρυολόγημα
- γρίπη
- πόνος στις αρθρώσεις
- οσφυαλγία
- μειωμένες ανοσοσφαιρίνες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλότερος του φυσιολογικού αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα, που μερικές φορές εμφανίζεται 4 εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία δόση του Uplizna
- διογκωμένα ιγμόρεια που συνήθως οφείλονται σε λοίμωξη
- πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων)
- κυτταρίτιδα, μια δυνητικά σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη του δέρματος
- έρπης ζωστήρας (επώδυνο, φυσαλιδώδες εξάνθημα σε ένα μέρος του σώματος)
- αντίδραση στην έγχυση του Uplizna (βλ. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, παραπάνω)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- λοίμωξη στο αίμα (σηψαιμία), μια ασυνήθιστα βαριά αντίδραση σε μια λοίμωξη
- προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), μια σπάνια αλλά σοβαρή λοίμωξη του εγκεφάλου που οφείλεται σε ιό
- απόστημα (μια λοίμωξη κάτω από το δέρμα που συνήθως οφείλεται σε βακτήρια)
- βρογχιολίτιδα, μια λοίμωξη των αεροφόρων οδών που οφείλεται σε ιό

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Uplizna

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Φυλάσσετε σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Μην καταψύχετε. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Uplizna

- Η δραστική ουσία είναι το inebilizumab.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg inebilizumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, νάτριο χλωριούχο, τρεχαλόζη διυδρική και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Uplizna και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Uplizna 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα που παρέχεται σε κουτί που περιέχει 3 φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Παρασκευαστής

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

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 hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

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

Italia

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

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.