

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Uplizna 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

### Помощно вещество с известно действие

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

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

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

### Оценки преди първата доза инебилизумаб

Преди започване на лечението трябва да се извършат изследвания за

- количествено определяне на серумните имуноглобулини, брой на В-клетките и пълна кръвна картина (ПКК), включително диференциално броене (вж. точка 4.3 и 4.4)
- скрининг за вируса на хепатит В (HBV) (вж. точка 4.3 и 4.4)

- скрининг за вируса на хепатит С (HCV) и започване на лечение преди стартиране на терапията с инебилизумаб (вж. точка 4.4)
- оценка за активна туберкулоза и тест за латентна инфекция (вж. точка 4.3 и 4.4)

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

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

### Дозировка

#### *Начални дози*

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

#### *Поддържащи дози*

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

#### *Отложени или пропуснати дози*

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

#### *Премедикация за реакции, свързани с инфузията*

#### Оценка на инфекцията

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

#### Необходима премедикация

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

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Инебилизумаб е прилаган на 6 пациенти в старческа възраст (на възраст  $\geq$  65 години) в клинични проучвания. Въз основа на наличните ограничени данни не се счита за необходима корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

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

#### *Педиатрична популация*

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

## Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Флаконите не трябва да се разклащат.

Флаконите трябва да се съхраняват в изправено положение.

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

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

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

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

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

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

#### Реакции, свързани с инфузията, и свръхчувствителност

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

#### *Преди инфузията*

Трябва да се приложи премедикация с кортикостероид (напр. метилпреднизолон 80 – 125 mg интравенозно или еквивалент), антихистамин (напр. дифенхидрамин 25 – 50 mg перорално или еквивалент) и антипиретик (напр. парацетамол 500 – 650 mg перорално или еквивалент) (вж. точка 4.2). В началото на лечението с инебилизумаб в основното проучване е приложен 2-седмичен курс с перорални кортикостероиди (плюс 1-седмично постепенно намаляване на дозата) (вж. точка 5.1).

### *По време на инфузията*

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

### *След инфузията*

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

### Инфекции

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

Трябва да се направи скорошна (т.е. в рамките на 6 месеца) пълна кръвна картина, включително диференциално броене и имуноглобулини, преди започване на инебилизумаб. Препоръчват се и периодични оценки на пълната кръвна картина, включително диференциалното броене и имуноглобулини, по време на лечението и след прекратяване на лечението до възстановяване на броя на В-клетките. Преди всяка инфузия инебилизумаб трябва да се определи дали е налице клинично значима инфекция. В случай на инфекция инфузията инебилизумаб трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават своевременно на лекаря за симптоми на инфекция. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако пациентът развие сериозна опортюнистична инфекция или повтарящи се инфекции, ако нивата на Ig сочат компрометиране на имунната система.

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

### *Реактивация на вируса на хепатит В*

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

### *Вирус на хепатит С*

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

## *Туберкулоза*

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

## *Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)*

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

При клиничните изпитвания на инебилизумаб има един участник с летален изход след развитие на нови мозъчни лезии, за които не може да се установи категорична диагноза. Диференциалната диагноза, обаче, включва атипичен пристъп на NMOSD, ПМЛ или остър дисеминиран енцефаломиелит.

Лекарите трябва да внимават за клинични симптоми или данни от изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), предполагащи наличие на ПМЛ. Находките от изследването с ЯМР може да са явни преди наличието на клинични признаци или симптоми. Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, прогресират в продължение на дни до седмици и включват прогресираща слабост в едната страна на тялото или непохватност на крайниците, смущения на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, които водят до обърканост и промени на личността.

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

## *Късна неутропения*

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

## Лечение на пациенти с тежка имуносупресия

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

Инебилизумаб не е изследван заедно с други имуносупресори. При комбиниране с друга имуносупресивна терапия трябва да се вземе предвид потенциала за повишаване на имуносупресивните ефекти.

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

## *Ваксинации*

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

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

### *Време до възстановяване на В-клетките*

Времето до възстановяване на В-клетките след приложение на инебилизумаб не е известно. Изчерпването на В-клетките под долната граница на нормата се поддържа при 94% от пациентите най-малко 6 месеца след лечение.

## Бременност

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на инебилизумаб по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.6). Пациентките трябва да бъдат инструктирани, че ако забременеят или планират бременност, докато приемат инебилизумаб, трябва да информират техния доставчик на медицински грижи. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (методи, които водят до по-малко от 1% честота на бременност), докато получават Uplizna и в продължение на 6 месеца след последното приложение на Uplizna.

## Злокачествено заболяване

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

## Съдържание на натрий

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Главният път за елиминиране на терапевтични антитела е клирънс чрез ретикулоендотелната система. Цитохром Р450 изоензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на терапевтични антитела. Поради това потенциалният риск от фармакокинетични взаимодействия между инебилизумаб и други лекарствени продукти е нисък.

## Ваксинации

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

## Имуносупресори

Инебилизумаб е изследван и е предназначен за употреба като монотерапия за това показание. Липсват данни за безопасността или ефикасността на комбинирането на инебилизумаб с други имуносупресори. В основното проучване 2-седмичен курс с перорални кортикостероиди (плюс 1-седмично постепенно намаляване на дозата) е приложен на всички участници след първото приложение на инебилизумаб.

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

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

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

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

### Бременност

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

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

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

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



## Кърмене

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

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

## Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

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

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

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания на инебилизумаб при NMOSD, са изброени в таблица 2 според следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2. Нежелани реакции**

<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>	Инфекция на пикочните пътища, инфекция на дихателните пътища, назофарингит, грип	Много чести
	Пневмония, целулит, херпес зостер, синусит	Чести
	Сепсис, подкожен абсцес, bronхиолит	Нечести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Лимфопения, Неутропения, Неутропения с късно начало	Чести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Артралгия, болка в гърба	Много чести
<b>Изследвания</b>	Понижени имуноглобулини	Много чести
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Реакция, свързана с инфузията	Много чести

Описание на избрани нежелани реакции

*Реакции, свързани с инфузията*

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

## *Инфекции*

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

### *Опортюнистични и сериозни инфекции*

По време на РКП не се наблюдават опортюнистични инфекции в никоя група на лечение, а една нежелана реакция степен 4, инфекция (атипична пневмония), се проявява при пациент, лекуван с инебилизумаб. По време на ОП 2 пациенти, лекувани с инебилизумаб (0,9%), получават опортюнистична инфекция (една от които не е потвърдена), а 3 пациенти, лекувани с инебилизумаб (1,4%), получават степен 4 нежелана реакция, инфекция. Вижте точка 4.4 за действието, което да се предприеме в случай на инфекция.

### Отклонения в лабораторните показатели

#### *Понижени имуноглобулини*

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

#### *Понижен брой на неутрофилите*

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

#### *Понижен брой на лимфоцитите*

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

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, селективни имunosупресори, АТС код: L04AA47

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамиката на инебилизумаб е оценена с тест за CD20+ В-клетки, тъй като инебилизумаб може да взаимодейства с тест за CD19+ В-клетки. Лечението с инебилизумаб намалява броя на CD20+ В-клетките в кръвта до 8 дни след инфузията. В клинично проучване със 174 пациенти броят на CD20+ В-клетките намалява под долната граница на нормата до 4 седмици при 100% от пациентите, лекувани с инебилизумаб, и остава под долната граница на нормата при 94% от пациентите за 28 седмици след започване на лечението. Времето до възстановяване на броя на В-клетките след приложение на инебилизумаб не е известно.

В основното проучване при пациенти с NMOSD честотата на антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) е 14,7% в края на ОП; общата честота на появяващи се по време на лечението ADA е 7,1% (16 от 225), като честотата и титърът на ADA във времевите точки намаляват с течение на времето при лечение с инебилизумаб. ADA-позитивният статус не изглежда да има клинично значим ефект върху ФК и ФД (В-клетъчни) параметри и не оказва влияние върху профила на дългосрочна безопасност. Няма явен ефект на ADA статуса върху резултата за ефикасност; ефектът обаче не може да бъде напълно оценен с оглед на ниската честота на ADA, свързана с лечението с инебилизумаб.

## Клинична ефикасност и безопасност

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

Пациентите са лекувани с интравенозни инфузии инебилизумаб 300 mg на ден 1 и ден 15 или съответстващо плацебо и след това са проследени за период до 197 дни, или до оценен пристъп, наречен рандомизиран контролиран период (РКП). Всички потенциални пристъпи са оценени от заслепена, независима експертна комисия (ЕК), определяща дали пристъпът отговаря на дефинираните в протокола критерии. Критериите за пристъп вземат предвид пристъпите във всички домейни, засегнати от NMOSD (оптичен неврит, миелит, мозък и мозъчен ствол) и включват критерии, базирани изключително на значителни клинични прояви, както и критерии, които включват по-слаби клинични прояви с използване на ЯМР (вж. таблица 3).

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

Домейн	Представителни симптоми	Само клинични находки	Клинични ПЛЮС рентгенографски находки
Оптичен нерв	Замъглено зрение Загуба на зрение Болка в окото	8 критерия, базирани на промени в зрителната острота или относителен аферентен пупиларен дефект (relative afferent pupillary defect, RAPD)	3 критерия, базирани на промени в зрителната острота или RAPD плюс наличие на ЯМР находки в съответния оптичен нерв
Гръбначен мозък	Дълбока или радикуларна болка Парестезия в крайниците Слабост Дисфункция на сфинктера Признак на Lhermitte (не самостоятелно)	2 критерия, базирани на промени в скоровете за пирамидната функция, функцията на пикочния мехур/червата или сензорната функция	2 критерия, базирани на промени в скоровете за пирамидната функция, функцията на пикочния мехур/червата или сензорната функция ПЛЮС съответстващи ЯМР находки в гръбначния мозък

Домейн	Представителни симптоми	Само клинични находки	Клинични ПЛЮС рентгенографски находки
Мозъчен ствол	Гадене Упорито повръщане Упорито хълцане Други неврологични признаци (напр. двойно виждане, дизартрия, дисфагия, вертиго, окуломоторна парализа, слабост, нистагъм, други нарушения на краниален нерв)	Няма	2 критерия, базирани на симптоми или промени във функционалните скорове за мозъчния стол/малкия мозък ПЛЮС съответстващи ЯМР находки в мозъчния ствол
Мозък	Енцефалопатия Дисфункция на хипоталамуса	Няма	1 критерий, базиран на промени в церебралните/сензорните/пирамидните функционални скорове ПЛЮС съответстващи ЯМР находки, свързани с мозъка

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

Включени са общо 230 пациенти: 213 пациенти са AQP4-IgG серопозитивни пациенти, а 17 са серонегативни пациенти; 174 пациенти са лекувани с инебилизумаб, а 56 пациенти са лекувани с плацебо в РКП на проучването. От 213 AQP4-IgG серопозитивните пациенти 161 пациенти са лекувани с инебилизумаб, а 52 пациенти са лекувани с плацебо в РКП на проучването. Резултатите на изходното ниво и за ефикасност са представени за AQP4-IgG серопозитивните пациенти.

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

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

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

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

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

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

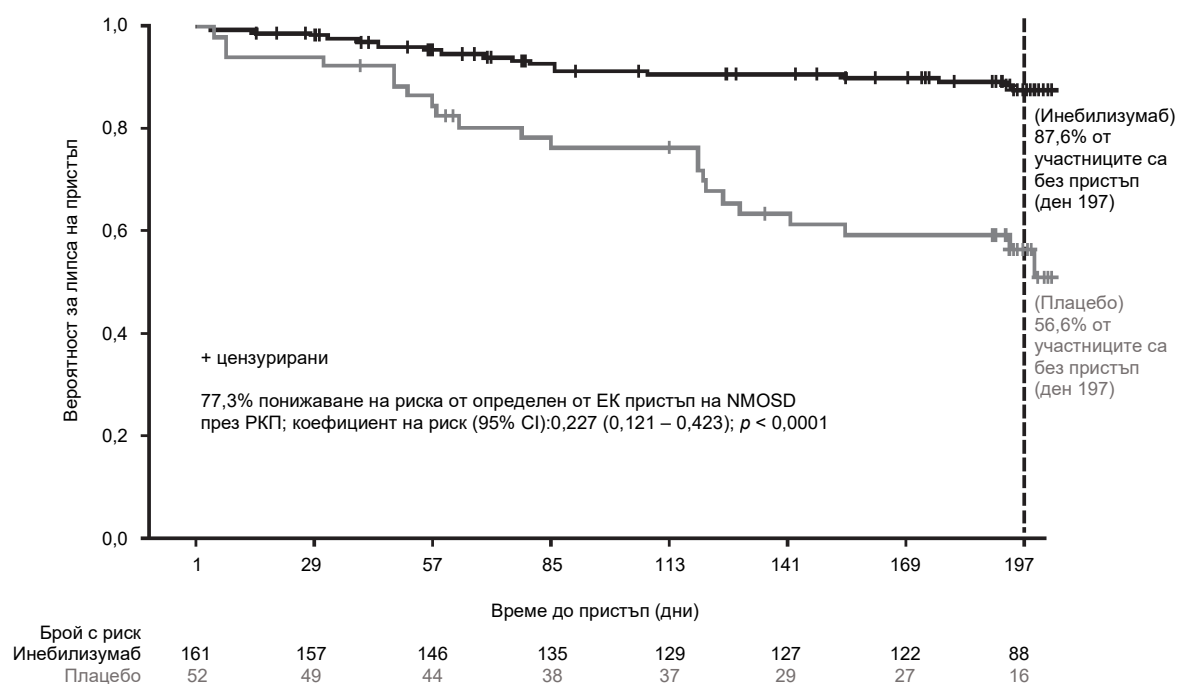
В групата с инебилизумаб влошаването на EDSS е значително по-малко, отколкото в групата с плацебо (14,9% спрямо 34,6% от участниците). Няма разлики в скората на двете очи за нискоконтрастна зрителна острота между рамената на проучването. Средният кумулативен брой на общите активни ЯМР лезии (1,7 спрямо 2,3) и средния кумулативен брой на свързаните с NMOSD хоспитализации (1,0 спрямо 1,4) са намалени в групата на проучването с инебилизумаб.

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

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

<sup>a</sup> Регресионен модел на Cox с плацебо като референтна група.

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



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

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Инебилизумаб се прилага като интравенозна инфузия.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

При възрастни пациенти с NMOSD терминалният елиминационен полуживот е приблизително 18 дни. От популационния фармакокинетичен анализ изчисленият системен клирънс на инебилизумаб чрез елиминиране от първи порядък е 0,19 l/ден. При ниски нива на фармакокинетична експозиция инебилизумаб вероятно се подлага на клирънс, медиран от



рецептор (CD19), който намалява с времето поради изчерпването на В-клетките от лечението с инебилизумаб.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Инебилизумаб не е проучван при юноши или деца.

#### *Старческа възраст*

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

#### *Пол, раса*

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

В пре-/постнатално проучване за развитието при трансгенни мишки приложението на инебилизумаб при майки от гестационен ден 6 до ден 20 на лактацията води до изчерпване на популацията В-клетки при потомството на постнатален ден 50. Популациите на В-клетките при потомството се възстановяват до постнатален ден 357. Иmunният отговор към неоантиген в

потомството на животни, лекувани с инебилизумаб, намалява спрямо потомството на контролните животни, което предполага нарушение на нормалната функция на В-клетките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

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

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### Срок на годност след разреждане

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

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

Да не се замразява.

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

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

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10 ml концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и сиво-зеленикава отчупваща се алуминиева обкатка.  
Вид опаковка по 3 флакона.

### **6.6 Специални условия на съхранение**

#### Приготвяне на инфузионния разтвор

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

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

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

#### Изхвърляне

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

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Horizon Therapeutics Ireland DAC  
70 St. Stephen's Green  
Dublin 2  
D02 E2X4  
Ирландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1602/001

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

Дата на първо разрешаване: 25 април 2022 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

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

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

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk, Co. Louth  
A91 P9KD, Ирландия

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

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

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

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

• **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

• **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на UPLIZNA във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на образователната програма, включително комуникационните

средства, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

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

#### **- Карта на пациента**

**Картата на пациента** трябва да съдържа следните ключови послания:

- Какво представлява инебилизумаб и как действа
- Какво представляват заболяванията от спектъра на оптиконевромиелит (NMOSD)
- Информация, че лечението с инебилизумаб може да увеличи риска от сериозни инфекции, реактивация на вирус, опортюнистични инфекции и ПМЛ
- Предупредително съобщение да се потърси рано медицинска помощ в случай на признаци и симптоми на инфекция и ПМЛ
- Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по което и да е време, включително в спешни случаи, че пациентът получава инебилизумаб
- Информация за контакти с лекуващия лекар/център

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Uplizna 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
инебилизумаб

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

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
3 флакона

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след разреждане

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

Дата, на която да се изхвърли:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

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

Да не се замразява.

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

Horizon Therapeutics Ireland DAC  
70 St. Stephen's Green  
Dublin 2  
D02 E2X4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1602/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

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

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

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

**СТЪКЛЕН ФЛАКОН**

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

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

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Да не се разклаща.  
Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg/ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Uplizna 100 mg концентрат за инфузионен разтвор инебилизумаб (inebilizumab)

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

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Uplizna и за какво се използва

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

Uplizna се използва за намаляване на риска от пристъпи при възрастни с рядко заболяване, наречено „заболяване от спектъра на оптиконевромиелит (ЗСОНМ)“, което засяга нервите на окото и гръбначния стълб. Смята се, че заболяването се дължи на погрешно атакуване от имунната система на нервите в организма. Uplizna се прилага на пациенти със ЗСОНМ, чиито В-клетки произвеждат антитела срещу аквапорин-4, протеин, който играе важна роля във функцията на нервите.

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

##### Uplizna не трябва да Ви се прилага

- ако сте **алергични към инебилизумаб** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако страдате от тежка, активна инфекция, като хепатит В
- ако имате активна или нелекувана латентна туберкулоза
- ако имате анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), нечеста, но сериозна инфекция на мозъка, предизвикана от вирус
- ако Ви е казано, че имате тежки проблеми с Вашата имунна система
- ако имате рак.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

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

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

### **Реакция, свързана с инфузията**

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

### **Деца и юноши**

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

### **Други лекарства и Uprizna**

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

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

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

#### Бременност

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

#### Кърмене

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

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Uprizna съдържа натрий**

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

## **3. Как се прилага Uprizna**

Uprizna се прилага чрез вливане (инфузия) във вена под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с ЗСОНМ.

Препоръчителната доза е 300 mg.

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

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

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

#### **4. Възможни нежелани реакции**

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

##### **Сериозни нежелани реакции**

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

##### **Други нежелани реакции**

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

- инфекция на пикочния мехур
- инфекция в носа, гърлото, синусите и/или белите дробове
- простуда
- грип
- ставна болка
- болка в гърба
- понижаване на имуноглобулините

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- по-нисък от нормалния брой бели кръвни клетки в кръвта, който понякога се появява 4 седмици или повече след последната доза Uplizna
- подуване на синусите, обикновено предизвикано от инфекция
- пневмония (белодробна инфекция)
- целулит – потенциално сериозна бактериална кожна инфекция
- херпес зостер (болезнен обрив с мехури в една част на тялото)
- реакция, свързана с инфузията Uplizna (вижте „Реакции, свързани с инфузията“)

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

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



## **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## **5. Как да съхранявате Uplizna**

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

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

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

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

Да не се замразява.

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

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Uplizna**

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

### **Как изглежда Uplizna и какво съдържа опаковката**

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

### **Притежател на разрешението за употреба**

Horizon Therapeutics Ireland DAC  
70 St. Stephen's Green  
Dublin 2  
D02 E2X4  
Ирландия

### **Производител**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk, Co. Louth  
A91 P9KD, Ирландия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

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