

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uplizna 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg inebilizumabi 10 milliliitris lahuses kontsentratsiooniga 10 mg/ml. Lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 1,0 mg/ml.

Inebilizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud Hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 16,1 mg naatriumi ühes vialis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge kuni kergelt pärlelav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Lahuse pH on ligikaudu 6,0 ja osmolaalsus ligikaudu 280 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Uplizna ainuravimina on näidustatud nägemisnärv neuromüeliidi spektri häirete raviks täiskasvanud patsientidele, kes on seroposiitvused akvaporin-4 vastase immunoglobuliini G suhtes (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab algama nägemisnärv neuromüeliidi spektri häirete (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) ravi osas kogenud arsti järelevalve all ja kellel on juurdepääs asjakohasele meditsiinilisele toele, et ravida võimalikke raskeid reaktsioone, nagu tõsised infusiooniga seotud reaktsioonid.

Patsienti tuleb jälgida infusioonireaktsioonide suhtes infusiooni ajal ja vähemalt ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.4).

Esimesele inebilizumabi annusele eelnevad hindamised

Enne ravi alustamist tuleb testida järgmist:

- kvantitatiivsed seerumi immunoglobuliinid, B-rakkude arv ja täielik vereanalüüs (*complete blood count*, CBC), sealhulgas erinevused (vt lõigud 4.3 ja 4.4);
- B-hepatiidi viiruse (HBV) sõeluuring (vt lõigud 4.3 ja 4.4);

- C-hepatiidi viiruse (HCV) sõeluuring ja ravi alustamine enne ravi alustamist inebilizumabiga (vt lõik 4.4);
- aktiivse tuberkuloosi hindamine ja latentse infektsiooni test (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kõik immuniseerimised tuleb läbi viia vastavalt immuniseerimisjuhiste vähemalt 4 nädalat enne inebilizumabi manustamise alustamist elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide korral (vt lõik 4.4).

Kui arvatakse, et efektiivsuse vähenemise põhjuseks on immunogeensus, peab arst kliinilise mõju otseseks mõõtmiseks jälgima B-rakkude arvu (vt lõik 5.1).

Annustamine

Algannused

Soovitav küllastusannus on 300 mg (kolm 100 mg viaali) intravenoosne infusioon, millele järgneb 2 nädalat hiljem teine 300 mg intravenoosne infusioon.

Säilitusannused

Soovitav säilitusannus on 300 mg intravenoosne infusioon iga 6 kuu järel. Inebilizumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui inebilizumabi infusioon jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik ja seda ei tohi edasi lükata kuni järgmise kavandatud annuseni.

Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide korral

Infektsiooni hindamine

Enne iga inebilizumabi infusiooni tuleb kindlaks teha, kas tegemist on kliiniliselt olulise infektsiooniga. Infektsiooni korral tuleb inebilizumabi infusioon edasi lükata, kuni infektsioon taandub.

Nõutav premedikatsioon

Premedikatsioon kortikosteroidiga (nt metüülprednisoloon 80...125 mg intravenoosselt või samaväärne) tuleb manustada ligikaudu 30 minutit enne iga inebilizumabi infusiooni ning antihistamiin (nt difenhüdramiin 25...50 mg suukaudselt või samaväärne) ja palavikuvastane aine (nt paratsetamool 500...650 mg suukaudselt või samaväärne) ligikaudu 30...60 minutit enne iga inebilizumabi infusiooni (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Vanurid

Inebilizumabi on kliinilistes uuringutes manustatud 6 eakale patsiendile (≥ 65 -aastased). Olemasolevate piiratud andmete põhjal ei peeta üle 65-aastastel patsientidel annuse kohandamist vajalikuks (vt lõik 5.2).

Neeru-ja maksakahjustus

Inebilizumabi kasutamist raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Annuse kohandamine neeru- või maksafunktsiooni alusel ei ole siiski õigustatud, kuna immunoglobuliin (Ig) G monoklonaalsete antikehade peamine eritumiseviis toimub neerude või maksa kaudu (vt lõik 5.2).

Lapsed

Inebilizumabi ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

Viaale ei tohi loksutada.
Viaale tuleb hoida püstasendis.

Valmistatud lahust tuleb manustada intravenoosselt infusioonipumba kaudu suureneva kiirusega kuni lõpuni (umbes 90 minutit) läbi intravenoosse kanüüli, mis sisaldab steriilset madala valkude sidumisvõimega 0,2- või 0,22-mikronilist filtrit vastavalt tabelis 1 toodud skeemile.

Tabel 1. Soovitatav infusioonikiirus manustamiseks lahjendatuna 250 ml intravenoosses kotis

Kulunud aeg (minutites)	Infusioonikiirus (ml/tunnis)
0-30	42
31-60	125
61-lõpp	333

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes
- Raske äge infektsioon, sealhulgas aktiivne krooniline infektsioon, näiteks B-hepatiit
- Aktiivne või ravimata latentne tuberkuloos
- Anamneesis progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)
- Raske immuunpuudulikkus
- Aktiivsed pahaloomulised kasvaja

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Inebilizumab võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone ja ülitundlikkusreaktsioone, mille hulka võivad kuuluda peavalu, iiveldus, unisus, düspnoe, palavik, müalgia, lööve või muud sümptomid. Infusiooniga seotud reaktsioonid ilmnesid kõige sagedamini esimese infusiooni ajal, kuid neid täheldati ka järgmiste infusioonide ajal. Inebilizumabi kliinilistes uuringutes ilmnes küll harva tõsisid infusioonireaktsioone (vt lõik 4.8).

Enne infusiooni

Premedikatsioon kortikosteroidi (nt metüülprednisoloon 80...125 mg intravenoosselt või samaväärne) ja antihistamiiniga (nt difenhüdramiin 25...50 mg suukaudselt või samaväärne) ning manustada tuleb palavikuvastast ainet (nt paratsetamool 500...650 mg suukaudselt või samaväärne) (vt lõik 4.2). Keskses uuringus manustati kahenädalane suukaudsete kortikosteroidide kuur (pluss ühenädalane järkjärguline annuse vähendamine) inebilizumabiga ravi alguses (vt lõik 5.1).

Infusiooni ajal

Patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Infusioonireaktsioonide ravisoovitused sõltuvad reaktsiooni tüübist ja raskusastmest. Eluohtlike infusioonireaktsioonide korral tuleb ravi viivitamatult ja lõplikult katkestada ning rakendada asjakohast toetavat ravi. Kergemate infusioonireaktsioonide korral võib ravi hõlmata infusiooni ajutist peatamist, infusioonikiiruse vähendamist ja/või sümptomaatilist ravi.

Pärast infusiooni

Patsienti tuleb jälgida infusioonireaktsioonide suhtes vähemalt ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Infektsioonid

Inebilizumab põhjustab perifeerse vere lümfotsüütide arvu ja Ig taseme langust, mis on kooskõlas B-rakkude vähenemise toimemehhanismiga. Samuti teatati neutrofiilide arvu vähenemisest. Järelikult võib inebilizumab suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele (vt lõik 4.8).

Enne inebilizumabiga ravi alustamist tuleb hankida hiljutine (st viimase 6 kuu jooksul tehtud) täielik verevalem, sealhulgas diferentseeritud verevalem ja immunoglobuliinide koguarv. Samuti on soovitatav CBC-d, sealhulgas diferentseeritud verevalem ja immunoglobuliinide koguarvu perioodiliselt hinnata ravi ajal ja pärast ravi katkestamist kuni B-rakkude arvu taastumiseni. Enne iga inebilizumabi infusiooni tuleb kindlaks teha, kas tegemist on kliiniliselt olulise infektsiooniga. Infektsiooni korral tuleb inebilizumabi infusioon edasi lükata, kuni infektsioon taandub. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid infektsiooni sümptomitest viivitamatult oma arstile. Kui patsiendil tekib tõsine oportunistlik infektsioon või korduvad infektsioonid, kui Ig tase viitab immuunpuudulikkusele, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Kõige sagedasemad infektsioonid, millest inebilizumabiga ravitud NMOSD-ga patsiendid teatasid randomiseeritud kontrollitud perioodi (*randomised controlled period*, RCP) ja avatud perioodi (*open-label period*, OLP) jooksul, olid kuseteede infektsioon (26,2%), nasofarüngiit (20,9%), ülemiste hingamisteede infektsioon (15,6%), gripp (8,9%) ja bronhiit (6,7%).

B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine

HBV taasaktiveerumise ohtu on täheldatud muude B-rakkude arvu vähendavate antikehade puhul. Kroonilise HBV-ga patsiendid jäeti inebilizumabi kliinilistest uuringutest välja. Kõigil patsientidel tuleb enne inebilizumabiravi alustamist läbi viia HBV sõeluuring. Inebilizumabi ei tohi manustada patsientidele, kellel on HBV põhjustatud aktiivne hepatiit ja kes on positiivsed B-hepatiidi pinnaantigeeni (HBsAg) või B-hepatiidi tuumaantikeha (HBcAb) suhtes. Patsiendid, kes on kroonilised HBV [HBsAg+] kandjad, peaksid enne ravi alustamist ja ravi ajal konsulteerima maksahaiguste eksperdiga (vt lõik 4.3).

C-hepatiidi viirus

HCV-positiivsed patsiendid jäeti inebilizumabi kliinilistest uuringutest välja. Enne ravi alustamist inebilizumabiga on nõutav sõeluuring HCV tuvastamiseks ja ravi alustamiseks.

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist inebilizumabiga tuleb patsiente hinnata aktiivse tuberkuloosi suhtes ja testida latentse infektsiooni suhtes. Kui aktiivse tuberkuloosi või positiivse tuberkuloosi sõeluuringuga patsient ei ole saanud asjakohast ravi, tuleb enne ravi alustamist inebilizumabiga konsulteerida nakkushaiguste eksperdiga.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

PML on John Cunninghami viiruse (JCV) põhjustatud oportunistlik aju viirusinfektsioon, mis esineb tavaliselt immuunpuudulikkusega patsientidel ja mis võib põhjustada surma või raske puude. Patsientidel, keda raviti muude B-rakkude arvu vähendavate antikehadega, on täheldatud PML-i põhjustavat JCV infektsiooni.

Inebilizumabi kliiniliste uuringute käigus suri üks uuritav pärast uute ajukahjustuskollete tekkimist, mille puhul ei olnud võimalik määrata lõplikku diagnoosi. Eristusdiagnoos sisaldas siiski ebattüüpilist NMOSD haigushoogu, PML-i või ägedat dissemineerunud entsefalomüeliiti.

Arstid peaksid olema valvsad kliiniliste sümptomite või magnetresonantstomograafia (MRT) leidude suhtes, mis võivad viidata PML-ile. MRT leiud võivad ilmneda enne kliinilisi tunnuseid või sümptomeid. Tüüpilised PML-iga seotud sümptomid on mitmekesised, progresseeruvad päevade kuni nädalate jooksul ning hõlmavad ühe kehapoole progresseeruvat nõrkust või jäsemete kohmakust, nägemishäireid ning muutusi mõtlemises, mälus ja orientatsioonis, mis põhjustavad meeltesegadust ja isiksuse muutusi.

Esimeste PML-ile viitavate nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb ravi inebilizumabiga katkestada, kuni PML on välistatud. Kaaluda tuleks täiendavat hindamist, sealhulgas konsulteerimist neuroloogiga, MRT-uuringut eelistatavalt kontrastainega, liikvori testimist JC-viiruse DNA suhtes ja korduvaid neuroloogilisi hindamisi. Kinnituse leidmise korral tuleb ravi inebilizumabiga katkestada.

Hilist tüüpi neutropeenia

Teatatud on neutropeenia hilise tekke juhtudest (vt lõik 4.8). Kuigi mõned olid 3. astme juhtumid, olid enamik siiski 1. või 2. astme juhtumid. Teatatud on neutropeenia hilise tekke juhtudest vähemalt 4 nädalat pärast viimast inebilizumabi infusiooni. Infektsiooni nähtude ja sümptomitega patsientidel on soovitatav mõõta vere neutrofiilide arvu.

Raske immuunpuudulikkusega patsientide ravi

Raske immuunpuudulikkusega patsiente ei tohi ravida enne, kui haigusseisund on taandunud (vt lõik 4.3).

Inebilizumabi ei ole testitud koos muude immunosupressantidega. Kui seda kombineeritakse mõne muu immunosupressiivse raviga, tuleb võtta arvesse immunosupressiivse toime suurenemise võimalust.

Teadaoleva kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkusega, sealhulgas HIV-nakkuse või splenektomiaga patsiente ei ole uuritud.

Vaktsineerimised

Kõik immuniseerimised tuleb läbi viia vastavalt immuniseerimisjuhiste vähemalt 4 nädalat enne inebilizumabi manustamise alustamist. Nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise efektiivsust ja ohutust inebilizumabiga ravimise järgselt ei ole uuritud ning nõrgestatud elusvaktsiinidega või elusvaktsiinidega vaktsineerimist ei soovitata ravi ajal ja kuni B-rakkude arvu taastumiseni.

Raseduse ajal inebilizumabiga kokku puutunud emade imikutele ei tohi manustada elusvaktsiine ega nõrgestatud elusvaktsiine enne, kui imiku B-rakkude arvu taastumine on kinnitust leidnud. B-rakkude arvu vähenemine nendel imikutel võib suurendada elusvaktsiinidest või nõrgestatud elusvaktsiinidest tulenevaid riske. Nagu on näidatud, võib mitte-elusvaktsiine manustada enne B-rakkude arvu ja Ig taseme taastumist, kuid kaaluda tuleks kvalifitseeritud spetsialistiga konsulteerimist, et hinnata, kas kaitsev immuunvastus on tekkinud.

B-rakkude arvu taastumise aeg

Inebilizumabi manustamise järgselt B-rakkude arvu taastumiseni kuluv aeg ei ole teada. B-rakkude arvu vähenemine alla normi alampiiri püsis 94% patsientidest vähemalt 6 kuud pärast ravi.

Rasedus

Ettevaatusabinõuna on eelistatav vältida inebilizumabi kasutamist raseduse ajal ja rasestumisvõimelised naised naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Patsiente tuleb juhendada, et kui nad on inebilizumabi võtmise ajal rasedad või plaanivad rasestuda, peaksid nad sellest teavitama oma tervishoiuteenuse osutajat. Rasestumisvõimelised naised peavad Uplizna kasutamise ajal ja 6 kuud pärast viimast Uplizna manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit (meetodid, mille tulemusel on rasestumise tõenäosus väiksem kui 1%).

Pahaloomulised kasvaja

Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvaja riski. Inebilizumabiga NMOSD ravist saadud piiratud kogemuste põhjal (vt lõik 4.8) ei näi praegused andmed viitavat suurenenud pahaloomuliste kasvaja riskile. Siiski ei saa praegu välistada võimalikku riski soliidtuumorite tekkeks.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 48,3 mg naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Terapeutiliste antikehade esmane eliminatsioonitee on kliirens retikuloendoteliaalse süsteemi poolt. Tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valke siduvad mehhanismid ei osale terapeutiliste antikehade kliirensis. Seetõttu on inebilizumabi ja muude ravimite vahelise farmakokineetiliste koostoimete potentsiaalne risk väike.

Vaktsineerimised

Elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise efektiivsust ja ohutust pärast ravi inebilizumabiga ei ole uuritud. Kui B-rakkude arv on vähenenud, võib reaktsioon vaktsineerimisele halveneda. Patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist inebilizumabiga läbida immuniseerimine (vt lõik 4.4).

Immunosupressandid

Inebilizumabi on selle näidustuse suhtes testitud ja see on ette nähtud kasutamiseks monoterapiana. Ohutuse või efektiivsuse andmed inebilizumabi ja muude immunosupressantide kombineerimise kohta puuduvad. Keskses uuringus manustati kõikidele isikutele pärast inebilizumabi esmakordset manustamist kaheädalane suukaudsete kortikosteroidide kuur (pluss ühenädalane järk-järguline annuse vähendamine).

Inebilizumabi samaaegne kasutamine immunosupressantidega, sealhulgas süsteemsete kortikosteroididega, võib suurendada infektsiooniriski. Inebilizumabi toime B-rakkudele ja immunoglobuliinidele võib pärast manustamist püsida 6 kuud või kauem.

Kui alustatakse inebilizumabi kasutamist pärast muid pikaajaliselt immuunsust mõjutavaid immunosupressiivseid ravimeetodeid või pärast inebilizumabi kasutamist alustatakse pikaajaliselt immuunsust mõjutavate muude immunosupressiivsete ravimeetoditega, tuleb nende ravimite aditiivse toime tõttu võtta arvesse nende ravimite toime kestust ja toimeviisi. (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad Uplizna kasutamise ajal ja 6 kuud pärast viimast Uplizna manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit (meetodid, mille tulemusel on rasestumise tõenäosus väiksem kui 1%).

Rasedus

Andmeid inebilizumabi kasutamise kohta rasedatel on vähe. Inebilizumab on humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha ja teadaolevalt läbivad immunoglobuliinid platsentaarbarjääri. Mõõduvast perifeersete B-rakkude arvu vähenemisest ja lümfotsütopeeniast on teatatud imikutel, kelle emad on raseduse ajal kokku puutunud muude B-rakkude arvu vähendavate antikehadega.

Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset kahjulikku mõju reproduktiivtoksilisusele; siiski on neil ilmnenud B-rakkude arvu vähenemine järglaste loote maksas (vt lõik 5.3).

Ravi inebilizumabiga tuleb raseduse ajal vältida, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Raseduseaegse kokkupuute korral võib preparaadi farmakoloogiliste omaduste ja loomkatsete tulemuste põhjal eeldada vastsündinutel B-rakkude arvu vähenemist (vt lõik 5.3). B-rakkude arvu vähenemise võimalik kestus imikutel, kes on *in utero* inebilizumabiga kokku puutunud, ja B-rakkude arvu vähenemise mõju vaktsiinide ohutusele ja efektiivsusele ei ole teada (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Järelikult tuleb vastsündinuid jälgida B-rakkude arvu vähenemise suhtes ja vaktsineerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega (näiteks Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) tuleks edasi lükata, kuni imiku B-rakkude arv on taastunud (vt lõik 4.4).

Imetamine

Naistel ei ole uuritud inebilizumabi kasutamist imetamise ajal. Ei ole teada, kas inebilizumab eritub rinnapiima. Inimestel erituvad IgG antikehad piima esimestel päevadel pärast sündi ja nende kontsentratsioon väheneb varsti pärast seda madalale tasemele.

Järelikult ei saa selle lühikese perioodi jooksul välistada ohtu rinnaga toidetavale lapsele. Seejärel võib Upliznat kasutada rinnaga toitmise ajal, kui see on kliiniliselt vajalik. Kui aga patsienti raviti Upliznaga kuni viimase paari raseduskuuni, võib rinnaga toitmist alustada kohe pärast sündi.

Viljakus

Andmeid inebilizumabi toime kohta inimese viljakusele on vähe, kuid loomkatsed on siiski näidanud viljakuse vähenemist. Nende mittekliiniliste leidude kliiniline tähtsus ei ole teada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Seni teatatud farmakoloogiline aktiivsus ja kõrvaltoimed viitavad sellele, et inebilizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Inebilizumabiga ravitud patsientide kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kuseteede infektsioon (26,2%), nasofarüngiit (20,9%), ülemiste hingamisteede infektsioon (15,6%), artralgia (17,3%) ja seljavalu (13,8%) nii RCP kui ka OLP jooksul.

Inebilizumabiga ravitud patsientide kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed nii RCP kui ka OLP jooksul olid infektsioonid (11,1%) (sealhulgas kuseteede infektsioonid (4,0%), kopsupõletik (1,8%)) ja NMOSD (1,8%).

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

NMOSD ravi kliinilises uuringus inebilizumabi kohta teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2 vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon, hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, gripp	Väga sage
	Kopsupõletik, tselluliit, võõtohatis, sinusiit	Sage
	Sepsis, nahaalune abstsess, bronhioliit	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia, neutropeenia, hilist tüüpi neutropeenia	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, seljavalu	Väga sage
Uuringud	Immunoglobuliinide tase vähenenud	Väga sage
Vigastused, mürgistused ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Inebilizumab võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, mille hulka võivad kuuluda peavalu, iiveldus, unisus, düspnoe, palavik, müalgia, lööve või muud sümptomid. Kõigile patsientidele anti premedikatsioon. Infusioonireaktsioone täheldati 9,2% NMOSD-ga patsientidest esimese inebilizumabi ravikuuri ajal, võrreldes 10,7%-ga platseebot saanud patsientidest. Infusiooniga seotud reaktsioonid ilmnisid kõige sagedamini esimese infusiooni ajal, kuid neid täheldati ka järgmiste infusioonide ajal. Enamik inebilizumabiga ravitud patsientidel teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest olid kas kerge või mõõduka raskusastmega.

Infektsioonid

Infektsioonist teatas nii RCP kui ka OLP jooksul 74,7% inebilizumabiga ravitud NMOSD patsientidest. Kõige sagedasemad infektsioonid olid kuseteede infektsioon (26,2%), nasofarüüngiit (20,9%), ülemiste hingamisteede infektsioon (15,6%), gripp (8,9%) ja bronhiit (6,7%). Tõsised infektsioonid, millest teatas rohkem kui üks inebilizumabiga ravitud patsient, olid kuseteede infektsioon (4,0%) ja kopsupõletik (1,8%). Infektsiooni korral rakendatavate meetmete kohta vt lõik 4.4.

Oportunistlikud ja tõsised infektsioonid

RCP jooksul ei ilmnenud kummaski ravirühmas oportunistlikke infektsioone ja inebilizumabiga ravitud patsiendil ilmnis üks 4. astme nakkuslik kõrvaltoime (atüüpiline kopsupõletik). OLP jooksul tekkis kahel inebilizumabiga ravitud patsiendil (0,9%) oportunistlik infektsioon (üks neist ei leidnud kinnitust) ja kolmel inebilizumabiga ravitud patsiendil (1,4%) tekkis 4. astme nakkuslik kõrvaltoime. Infektsiooni korral rakendatavate meetmete kohta vt lõik 4.4.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Immunoglobuliinide vähenenud tase

Kooskõlas selle toimemehhanismiga vähenes inebilizumabi kasutamisel keskmine immunoglobuliinide tase. 6,5-kuulise RCP lõpus oli patsientide osakaal, kelle tase oli alla normväärtuse alampiiri, järgmine: IgA 9,8% inebilizumab ja 3,1% platseebo, IgE 10,6% inebilizumab ja 12,5% platseebo, IgG 3,8% inebilizumab ja 9,4% platseebo ning IgM 29,3% inebilizumab ja 15,6% platseebo. Teatati ühest kõrvaltoimest, milleks oli IgG taseme vähenemine (2. aste, OLP ajal). Inebilizumabiga ravitud patsientide osakaal, kelle IgG tase oli alla normväärtuse alampiiri, oli esimesel aastal 7,4% ja teisel aastal 9,9%. Kui kokkupuute mediaan oli 3,2 aastat, oli IgG taseme mõõduka vähenemise sagedus (300 kuni <500 mg/dl) 14,2% ja IgG taseme raske vähenemise sagedus (<300 mg/dl) 3,6%.

Neutrofiilide vähenenud arv

Pärast 6,5-kuulist ravi täheldati 7,5% inebilizumabiga ravitud patsientidel ja 1,8% platseebot saanud patsientidel neutrofiilide arvu vahemikus $1,0...1,5 \times 10^9/l$ (2. aste). 1,7% inebilizumabiga ravitud patsientidel ja 0% platseebot saanud patsientidel täheldati neutrofiilide arvu vahemikus $0,5...1,0 \times 10^9/l$ (3. aste). Neutropeenia oli üldiselt mööduv ega olnud seotud tõsiste infektsioonidega.

Lümfotsüütide vähenenud arv

Pärast 6,5-kuulist ravi täheldati lümfotsüütide arvu vähenemist inebilizumabiga ravitud patsientidel sagedamini kui platseebot saanud patsientidel: 21,4% inebilizumabiga ravitud patsientidest täheldati lümfotsüütide arvu vahemikus $500...< 800/mm^3$ (2. aste) võrreldes 12,5% platseebot saanud patsientidega. 2,9% inebilizumabiga ravitud patsientidel ja 1,8% platseebot saanud patsientidel täheldati lümfotsüütide arvu vahemikus $200...< 500/mm^3$ (3. aste). See leid on kooskõlas B-rakkude arvu vähenemise toimemehhanismiga, kuna B-rakud on lümfotsüütide populatsiooni alamhulk.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Autoimmuunpatsientidel testitud inebilizumabi suurim annus oli 1200 mg, mis manustati kahe 600 mg intravenoosse infusioonina, mille vahe oli 2 nädalat. Kõrvaltoimed olid sarnased inebilizumabi keskses kliinilises uuringus täheldatuga.

Üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot. Infusioon tuleb kohe katkestada ja patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes (vt lõik 4.4). Patsienti tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA47

Toimemehhanism

Inebilizumab on monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt rakupinna antigeeniga CD19, mis esineb B-eelsetes ja küpsetes B-raku lümfotsüütides, sealhulgas plasmablastides ja mõnedes plasmarakkudes. Pärast B-lümfotsüütide rakupinnaga seondumist toetab inebilizumab antikehast sõltuvat tsütolüüsi (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) ja antikehast sõltuvat rakulist fagotsütoosi (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP). Arvatakse, et B-rakud mängivad NMOSD patogeneesis kesksel rollil. Täpne mehhanism, mille abil inebilizumab oma ravitoimeid NMOSD korral avaldab, ei ole teada, kuid eeldatakse, et see hõlmab B-rakkude arvu vähenemist ja võib hõlmata antikehade sekretsiooni pärssimist, antigeeni esitlust, B-rakkude ja T-rakkude koostoimet ning põletikku vahendavate ainete tootmist.

Farmakodünaamilised toimed

Inebilizumabi farmakodünaamikat hinnati CD20+ B-rakkude analüüsiga, kuna inebilizumab võib segada CD19+ B-rakkude analüüsi. Ravi inebilizumabiga vähendab CD20+ B-rakkude arvu veres 8 päevaga pärast infusiooni. Kliinilises uuringus, milles osales 174 patsienti, vähenes CD20+ B-rakkude arv 100% inebilizumabiga ravitud patsientidest 4 nädalaga allapoole normväärtuse alampiiri ja jäi 94% patsientidest alla normväärtuse alampiiri 28 nädalaks pärast ravi alustamist. Inebilizumabi manustamise järgselt B-rakkude arvu taastumiseni kuluv aeg ei ole teada.

NMOSD-ga patsientide määrava tähtsusega uuringus oli ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) levimus avatud raviperioodi lõpus 14,7%, ravist tingitud ADA üldine esinemissagedus oli 7,1% (16 225-st) ning ADA positiivsete ajapunktide esinemissagedus ja tiiter vähenesid inebilizumabiga ravimisel aja jooksul. ADA-positiivsel staatusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju PK ja PD (B-raku) parameetritele ning see ei mõjutanud pikaajalist ohutusprofiili. ADA staatusel ei olnud ilmset mõju efektiivsuse tulemusele. Mõju ei saa siiski täielikult hinnata, arvestades inebilizumabiga seotud ADA vähest esinemissagedust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Inebilizumabi efektiivsust NMOSD ravis uuriti randomiseeritud (3:1) topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus täiskasvanutel, kellel oli akvaporiin-4 vastane immunoglobuliin G (*anti-aquaporin-4 immunoglobulin G*, AQP4-IgG) seropositiivne või seronegatiivne NMOSD. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli eelmisel aastal esinenud vähemalt üks äge NMOSD haigushoog või viimase 2 aasta jooksul vähemalt 2 haigushoogu, mis nõudsid päästvat ravi (nt steroidid, plasmavahetus, intravenoosne immunoglobuliin) ja kellel oli laiendatud puude raskusastme skaala (*Expanded Disability Severity Scale*, EDSS) skoor $\leq 7,5$ (8,0 skooriga patsiendid olid sobilikud, kui patsient oli põhjendatult suuteline osalema). Patsiendid jäeti välja, kui neid raviti

eelnevalt immunosuppressantidega iga sellise ravi jaoks määratud intervalli jooksul. Taust-immunosuppressantravi NMOSD haigushoogude ennetamiseks ei olnud lubatud. Kesktes uuringus manustati 2-nädalane ravikuur suukaudsete kortikosteroididega (lisaks 1-nädalane annuse järkjärgulise vähendamise periood) ravi alustamisel inebilizumabiga.

Patsiente raviti 1. ja 15 päeval inebilizumabi või vastava platseebo 300 mg intravenoosse infusiooniga ning seejärel jälgiti kuni 197 päeva jooksul või otsustava haigushooni, mida nimetatakse randomiseeritud kontrollitud perioodiks (RCP). Kõiki potentsiaalseid haigushooge hindas pime sõltumatu otsustuskomisjon (*Adjudication Committee, AC*), kes tegi kindlaks, kas haigushoog vastas protokollis määratletud kriteeriumidele. Haigushoo kriteeriumid tuvastasid haigushooge kõigis NMOSD-st mõjutatud valdkondades (optiline neurii, müeliit, aju ja ajutüvi) ning hõlmasid kriteeriume, mis põhinesid eranditult olulistel kliinilistel nähtustel, samuti kriteeriume, mis täiendasid MRT abil tehtud tagasihoidlikumaid kliinilisi leide (vt tabel 3).

Tabel 3. Ülevaade NMOSD haigushoo protokolliga määratletud kriteeriumidest

Valdkond	Tüüpilised sümptomid	Ainult kliinilised leiud	Kliinilised PLUSS radioloogilised leiud
Nägemisnärv	Nägemise hägustumine Nägemise kaotus Silmavalu	8 kriteeriumi, mis põhinevad nägemisteravuse muutustel või suhteliselt aferentsel pupilli defektil (<i>relative afferent pupillary defect, RAPD</i>)	3 kriteeriumi, mis põhinevad nägemisteravuse muutustel või RAPD olemasolul koos vastava nägemisnärvi MRT-leidudega
Seljaaju	Sügav või radikulaarne valu Jäsemete paresteesia Nõrkus Sulgurlihase vääraltalitus Lhermitte'i märk (mitte üksikult)	2 kriteeriumi, mis põhinevad muutustel püramidaaltrakti, põie/soole või sensoorse funktsionaalsuse punktiarvudes	2 kriteeriumi, mis põhinevad muutustel püramidaaltrakti, põie/soole või sensoorse funktsionaalsuse punktiarvudes PLUSS vastavad seljaaju MRT-leiud
Ajutüvi	Iiveldus Kontrollimatu oksendamine Kontrollimatu luksumine Muud neuroloogilised nähud (nt kahelinägemine, düsartria, düsfaagia, vertiigo, okulomotoorne halvatus, nõrkus, nüstagm, muud kraniaalnärvi häired)	Pole	2 kriteeriumi, mis põhinevad sümptomitel või muutustel ajutüve/tserebellaarse funktsionaalsuse punktiarvudes PLUSS vastavad ajutüve MRT-leiud
Aju	Entsefalopaatia Hüpotalamuse vääraltalitus	Pole	1 kriteerium, mis põhineb muutustel tserebraalse/sensoorse/püramidaaltrakti funktsionaalsuse punktiarvudes PLUSS vastavad aju MRT-leiud

Patsiendid, kellel ilmnis AC-ga määratud haigushoog RCP jooksul või kes lõpetasid 197. päeva visiidi ilma haigushooga, väljusid RCP-st ja neil oli võimalus registreeruda OLP-le ning alustada või jätkata ravi inebilizumabiga.

Kokku registreeriti 230 patsienti: 213 patsienti olid AQP4-IgG seropositiivsed ja 17 olid seronegatiivsed patsiendid. Uuringu RCP jooksul raviti 174 patsienti inebilizumabiga ja 56 patsienti platseeboga. 213-st AQP4-IgG seropositiivsest patsiendist 161 patsienti raviti uuringu RCP jooksul inebilizumabiga ja 52 patsienti platseeboga. Esitatud on AQP4-IgG seropositiivsete patsientide lähtetaseme ja efektiivsuse tulemused.

Lähtetaseme demograafilised ja haiguse tunnused olid neis kahes ravirühmas tasakaalus (vt tabel 4).

Tabel 4. AQP4-IgG seropositiivsete NMOSD patsientide demograafilised ja lähtetaseme omadused

Omadus	Platseebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Kokku N = 213
Vanus (aastates): keskmine (standardhälve [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Vanus \geq 65 aastat, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Sugu: Mees, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Sugu: Naine, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Puude raskusastme laiendatud skaala (EDSS): keskmine (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Haiguse kestus (aastates): keskmine (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Varasemate retsidiivide arv: \geq 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Aastane retsidiivide määr: keskmine (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

NMOSD haigushoogude korral alustati vajadusel päästvat ravi. Kõik patsiendid said enne uuritava ravimi manustamist eelravi, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide riski.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg (päevades) alates 1. päevast kuni AC-ga määratud NMOSD haigushoo alguseni 197. päeval või enne seda. Täiendavad peamised teisese tulemusnäitaja meetmed hõlmasid EDSS-i ägenemist lähtetasemest viimasel visiidil RCP ajal, madala kontrastsusega nägemisteravuse binokulaarse punktiarvu muutust lähtetasemest, mõõdetuna madala kontrastsusega Landolt C katkiste rõngaste diagrammi järgi viimasel visiidil RCP ajal, kumulatiivset aktiivsete MRT kollete koguarvu (uued gadoliinium-kontrasteeruvad või uued/suurenevad T2-kolded) RCP ajal ja NMOSD-ga seotud statsionaarsete hospitaliseerimiste arvu. Patsiendi EDSS-punktiarv loeti halvenevaks, kui oli täidetud üks järgmistest kriteeriumidest: (1) EDSS-punktiarvu halvenemine 2 või enama punkti võrra patsientidel, kelle lähtepunktiarv oli 0; (2) EDSS-punktiarvu halvenemine 1 või enama punkti võrra patsientidel, kelle lähtepunktiarv oli 1...5; (3) EDSS-punktiarvu halvenemine 0,5 punkti võrra või rohkem patsientidel, kelle lähtepunktiarv oli 5,5 või suurem. Kuigi OLP ajal ei olnud komparaatorit saadaval, määrati aastane haigushoogude määr kindlaks nii randomiseeritud kui ka avatud ravi puhul.

AQP4-IgG seropositiivsete patsientide tulemused on esitatud tabelis 5 ja joonisel 1. Selles uuringus vähendas AQP4-IgG seropositiivsete patsientide puhul ravi inebilizumabiga võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt AC-ga määratud NMOSD haigushoo riski (riskisuhe: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3% AC-ga määratud NMOSD haigushoo riski vähenemine). AQP4-IgG seronegatiivsetel patsientidel ei täheldatud ravist saadavat kasu.

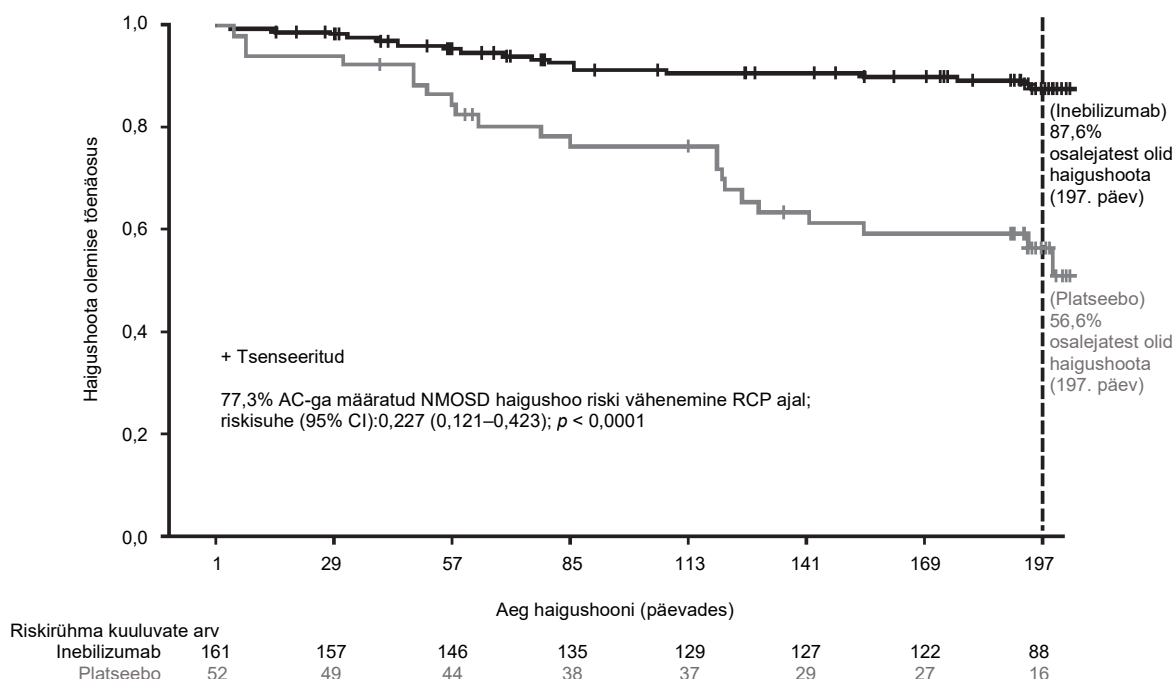
Inebilizumabi rühmas oli EDSS-i ägenemine oluliselt väiksem kui platseebo rühmas (14,9% vs. 34,6% uuritavatest). Madala kontrastsusega nägemisteravuse binokulaarse punktiarvu osas ei olnud uuringurühmade vahel erinevusi. Aktiivsete MRT kollete keskmine kumulatiivne arv (1,7 vs. 2,3) ja NMOSD-ga seotud hospitaliseerimiste keskmine kumulatiivne arv (1,0 vs. 1,4) oli inebilizumabi uuringurühmas väiksem.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused määrava tähtsusega uuringus AQP4-IgG seropositiivsete NMOSD patsientide hulgas

	Ravirühm	
	Platseebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Otsustuskomisjoni kindlaksmääratud haigushooni kulunud aeg (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja)		
Haigushooga patsientide arv (%)	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Riskisuhe (95% CI) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
p-väärtus ^a	< 0,0001	

^a Coxi regressioonimeetod, võrdlusrühmaks on platseebo.

Joonis 1. Kaplan-Meieri diagramm esimese AC-ga määratud NMOSD haigushooni kulunud aja kohta RCP ajal AQP4-IgG seropositiivsete patsientide hulgas



AC – otsustuskomisjon; AQP4-IgG – akvaporin 4 vastane immunoglobuliin G; CI – usaldusvahemik; NMOSD – nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häired; RCP – randomiseeritud kontrollperiood.

RCP ja OLP lõikes analüüsiti teisese tulemusnäitajana aastapõhist AC-ga määratud NMOSD haigushoo sagedust ja AQP4-IgG seropositiivsetel patsientidel, keda raviti inebilizumabiga, oli tulemus 0,09.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada inebilizumabiga läbiviidud uuringute tulemused NMOSD-ga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inebilizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina.

Jaotumine

Rühma farmakokineetilise analüüsi põhjal oli inebilizumabi tüüpiline jaotumise tsentraalne ja perifeerne maht vastavalt 2,95 l ja 2,57 l.

Biotransformatsioon

Inebilizumab on humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis laguneb organismis laialt levinud proteolüütiliste ensüümide toimel.

Eliminatsioon

NMOSD-ga täiskasvanud patsientidel oli terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 18 päeva. Rühma farmakokineetilise analüüsi põhjal oli inebilizumabi esimese järgu eliminatsioonitee hinnanguline süsteemne kliirens 0,19 l/ööpäevas. Madala farmakokineetilise ekspositsiooni korral allus inebilizumab tõenäoliselt retseptori (CD19) vahendatud kliirensile, mis vähenes aja jooksul arvatavasti inebilizumabiga ravist tuleneva B-rakkude arvu vähenemise tõttu.

Erirühmad

Lapsed

Inebilizumabi ei ole noorukitel ega lastel uuritud.

Vanurid

Rühma farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud vanus inebilizumabi kliirensit.

Sugu, rass

Rühma farmakokineetiline analüüs näitas, et sool ja rassil ei olnud olulist mõju inebilizumabi kliirensile.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustuse mõju inebilizumabile ei ole uuritud vormikohaste kliiniliste uuringutega. IgG monoklonaalse antikeha suure molekulmassi ja hüdrodünaamilise suuruse tõttu ei filtreeru inebilizumab eeldatavasti läbi neerupäsmakese. Rühma farmakokineetilise analüüsi põhjal oli inebilizumabi kliirens erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võrreldav kliirensiga normaalse hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirusega patsientidel.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustuse mõju inebilizumabile ei ole uuritud vormikohaste kliiniliste uuringutega. Kliinilistes uuringutes ei ole ükski raske maksafunktsiooni kahjustusega patsient inebilizumabiga kokku puutunud. IgG monoklonaalsete antikehade peamine kliirens ei toimu maksa kaudu. Seetõttu ei tohiks maksafunktsiooni muutus inebilizumabi kliirensit mõjutada. Rühma farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud lähtetaseme maksafunktsiooni biomarkeritel (AST, ALP ja bilirubiin) kliiniliselt olulist mõju inebilizumabi kliirensile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Inebilizumabi hinnati viljakuse ja embrüofetaalse arengu kombineeritud uuringus emastel ja isastel huCD19 Tg hiirtel intravenoossete annustega 3 ja 30 mg/kg. Mõju embrüofetaalsele arengule ei avaldunud, kuid mõlema testitud annuse puhul ilmnnes raviga seotud viljakusindeksi langus. Selle leiu olulisus inimestele ei ole teada. Lisaks vähenes inebilizumabiga ravitud loomadele sündinud hiirteloodetes B-rakkude populatsioon B-rakkude arengukohas võrreldes kontrollloomade järglastega, mis viitab sellele, et inebilizumab läbib platsentat ja vähendab B-rakkude arvu.

Viljakuse ja embrüofetaalse arengu kombineeritud uuringus koguti ainult väheseid toksikokineetilisi proove. Esimese annuse maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) põhjal olid ekspositsioonikordajad 3 ja 30 mg/kg emastel huCD19 Tg hiirtel 300 mg kliinilise raviannuse korral vastavalt 0,4 ja 4.

Transgeensete hiirtega läbi viidud sünnituseelse/-järgse arengu uuringus põhjustas inebilizumabi manustamine emasloomadele 6. tiinuspäevast 20. imetamispäevani järglaste B-rakkude populatsiooni kahanemise 50. sünnijärgsel päeval. Järglastel taastusid B-rakkude populatsioonid 357. sünnijärgseks päevaks. Inebilizumabiga ravitud loomade järglastel vähenes immuunvastus neoantigeenile võrreldes kontrollloomade järglastega, mis viitab normaalse B-rakkude funktsiooni kahjustusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Naatriumkloriid
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 80 [E433]
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist

Valmistatud infusioonilahus tuleb manustada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib infusioonilahust säilitada kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril 2...8 °C või 4 tundi toatemperatuuril.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentraati elastomeerse punnkorgi ja uduhalli eemaldatava alumiiniumümbrisega 1. tüüpi klaasviaalis.

Pakendis on 3 viaali.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Infusioonilahuse valmistamine

Enne intravenoosse infusiooni alustamist peab valmistatud infusioonilahus olema soojenenud toatemperatuurini vahemikus 20...25 °C.

Kontsentraati tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Viaal tuleb kasutuselt kõrvaldada, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.

- Viaali ei tohi loksutada.

- Viaali tuleb hoida püstasendis.
- Võtke intravenoosse infusioonikott, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Ärge kasutage inebilizumabi lahjendamiseks muid lahuseid, kuna nende sobivust ei ole uuritud.
- Võtke igast karbis olevast 3 viaalist 10 ml Upliznat ja viige 250 ml intravenoossesse infusioonikotti kokku 30 ml. Segage lahjendatud lahust infusioonikotti ettevaatlikult ümber pöörates. Ärge loksutage lahust.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1602/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. aprill 2022.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne UPLIZNA turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima teavituseprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanalid, teabe levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus UPLIZNA turule tuuakse, järgmise teavituspaketi kättesaadavaks tegemise / väljastamise kõigile tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavalt UPLIZNA't välja kirjutavad ja kasutavad:

- Patsiendikaart

Patsiendikaart peab sisaldama järgmist põhilist teavet:

- Mis on inebilizumab ja kuidas see toimib
- Mis on nägemisnärv neuromüeliidi spektri häired
- Teave, et ravi inebilizumabiga võib suurendada tõsiste infektsioonide tekkimise, viiruste reaktiveerumise, oportunistlike infektsioonide tekkimise ja progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia tekkimise riski
- Hoiatus, et infektsiooni ja progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb varakult meditsiiniabi otsida
- Hoiatus kõigile patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, sealhulgas erakorralise meditsiiniabi korral, et patsient kasutab inebilizumabi
- Raviarsti/-asutuse kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED

ANDMED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uplizna 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
inebilizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg inebilizumabi (10 mg/ml)

Infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 1,0 mg/ml.

3. ABIAINETE LOETELU

Histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, trehaloosdihüdraat ja süstevesi.

Lisateavet vaadake pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
3 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ärge loksutage.
Hoidke viaale püstasendis.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast lahendamist

Manustage valmistatud infusioonilahus kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib ravimit säilitada kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril 2...8 °C või 4 tundi toatemperatuuril.

Kasutuselt kõrvaldamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1602/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KLAASVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Uplizna 100 mg steriilne kontsentraat
inebilizumab
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte loksutada.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Uplizna 100 mg infusioonilahuse kontsentraat inebilizumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke see infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Uplizna ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Uplizna kasutamist
3. Kuidas Upliznat kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Upliznat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Uplizna ja milleks seda kasutatakse

Uplizna sisaldab toimeainena inebilizumabi ja kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks. See on valk, mis on suunatud immuunsüsteemi (keha loomuliku kaitsemehhanismi) antikehi tootvatele rakkudele, mida nimetatakse B-rakkudeks. Upliznat kasutatakse haigushoogude riski vähendamiseks täiskasvanutel, kellel on haruldane haigus, mida nimetatakse nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häireks (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), mis mõjutab silma ja seljaaju närve. Arvatakse, et haigusseisund on tingitud sellest, et immuunsüsteem ründab ekslikult keha närve. Upliznat manustatakse NMOSD-ga patsientidele, kelle B-rakud toodavad antikehi närvifunktsioonis olulist rolli omava valgu akvaporin-4 vastu.

2. Mida on vaja teada enne Uplizna kasutamist

Ärge kasutage Upliznat

- kui olete **inebilizumabi** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**.
- kui teil on raske aktiivne infektsioon, näiteks B-hepatiit.
- kui teil on aktiivne või ravimata varjatud tuberkuloos.
- kui teil on anamneesis progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML), mis on harvaesinev, kuid tõsine viirusest põhjustatud ajuinfektsioon.
- kui teile on öeldud, et teil on tõsiseid probleeme immuunsüsteemiga.
- kui teil on vähk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne, kui teile antakse Upliznat, kui:

- teil on või arvate, et teil on infektsioon.
- olete kunagi võtnud, võtate või kavatsete võtta ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi, või saate muud NMOSD ravi. Need ravimid võivad suurendada teil infektsiooni tekkimise riski.
- olete kunagi põdenud B-hepatiiti või olete B-hepatiidi viiruse kandja.

- olete hiljuti vaksineeritud või vaksineerimine on plaanis. Te peate saama kõik vajalikud vaktsiinid vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist Upliznaga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Uplizna võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, mille hulka võivad kuuluda peavalu, iiveldus, unisus, hingeldus, palavik, lihasvalu, lööve või muud sümptomid. Sümptomite ilmnemisel võib ravi katkestada või peatada.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda lastele ja noorukitele, kuna seda ei ole selles populatsioonis uuritud.

Muud ravimid ja Uplizna

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Upliznat ei tohi raseduse ajal kasutada, kuna ravim võib läbida platsenta ja mõjutada last. Kui teil on võimalik rasestuda, peate pärast ravi alustamist Upliznaga kasutama pidevalt rasestumisvastaseid vahendeid. Kui arst soovib ravi katkestada, jätkake rasestumisvastaste vahendite kasutamist kuni 6 kuud pärast viimast infusiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas Uplizna eritub rinnapiima. Kui imetate last, rääkige oma tervishoiuteenuse osutajaga, milline oleks parim viis oma last toita, kui alustate ravi Upliznaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uplizna ei mõjuta eeldatavasti teie võimet juhtida autot või kasutada masinaid.

Uplizna sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 48 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes infusioonis. See on võrdne 2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Upliznat manustatakse

Upliznat manustatakse tilguti abil (infusioonina) veeni NMOSD-ga patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Soovitatav annus on 300 mg.

Esimesele annusele järgneb 2 nädalat hiljem teine annus ja seejärel üks annus iga 6 kuu järel.

Kõrvaltoimete riski vähendamiseks antakse teile pool tundi kuni tund enne infusiooni muid ravimeid. Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooni ajal ja tund aega pärast seda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ning selgitab enne ravi alustamist Uplizna riske ja kasu.

Tõsised kõrvaltoimed

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on infusiooniga seotud reaktsioonid ja infektsioonid (vt lõik 2). Need kõrvaltoimed võivad ilmnedagi igal ajal ravi käigus või isegi pärast ravi lõppu. Teil võib korrigeerida ilmnedagi mitu kõrvaltoimet. Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon või infektsioon, helistage oma arstile või pöörduge kohe tema poole.

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- põiepõletik
- infektsioon ninas, kurgus, ninakõrvalurgetes ja/või kopsudes
- külmetushaigus
- gripp
- liigesevalu
- seljavalu
- immunoglobuliinide sisalduse vähenemine

Sagedased (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- normaalsest väiksem valgete vereliblede arv veres, mõnikord 4 nädalat või rohkem pärast viimast Uplizna annust
- paistes ninakõrvalurked, mis on tavaliselt põhjustatud infektsioonist
- kopsupõletik (kopsuinfektsioon)
- tselluliit, potentsiaalselt tõsine bakteriaalne nahainfektsioon
- võõtohatis (valulik villiline lööve ühel kehaosal)
- reaktsioon Uplizna infusioonile (vt infusiooniga seotud reaktsioone eespool)

Harvad (võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- vereinfektsioon (sepsis), ebatavaliselt raske reaktsioon infektsioonile
- progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML), mis on harvaesinev, kuid tõsine viirusest põhjustatud ajuinfektsioon
- abstsess (nahaalune infektsioon, mida tavaliselt põhjustavad bakterid)
- bronhioliit, viiruse põhjustatud hingamisteede infektsioon

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Upliznat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast teksti „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis temperatuuril 2...8 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate nähtavaid tahkeid osakesi ja värvimuutust.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Uplizna sisaldab

- Toimeaine on inebilizumab.
- Üks viaal sisaldab 100 mg inebilizumabi.
- Muud koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, trehaloosdihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Uplizna välja näeb ja pakendi sisu

Uplizna 100 mg infusioonilahuse kontsentraat on selge kuni kergelt pärlendav värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis tarnitakse 3 viaali sisaldavas karbis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.