

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uplizna 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg inebilizumabo, kurio koncentracija yra 10 mg/ml. Praskiedus galutinė koncentracija yra 1,0 mg/ml.

Inebilizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas naudojant kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelių liniją, taikant rekombinantinės DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 16,1 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus arba šiek tiek opalescencinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas. Tirpalo pH yra maždaug 6,0, osmolališkumas – maždaug 280 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Uplizna skirtas kaip monoterapija gydyti suaugusius pacientus, sergančius optinio neuromielito spektro sutrikimu (angl. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD), kurių antikūnų prieš akvaporiną-4 imunoglobuliną G (AQP4-IgG) serologinis tyrimas yra teigiamas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant NMOSD, ir užtikrinti tinkamą medicininę pagalbą galimoms sunkioms reakcijoms, pvz., sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms, valdyti.

Dėl reakcijų į infuziją pacientą reikia stebėti infuzijos metu ir bent vieną valandą po infuzijos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Vertinimai prieš pirmąją inebilizumabo dozę

Prieš pradėdant gydymą, reikia atlikti šiuos tyrimus:

- imunoglobulinų koncentracijos serume, B ląstelių skaičiaus ir bendrąjį kraujo tyrimą (BKT), įskaitant leukogramą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius);
- hepatito B viruso (HBV) atrankinę patikrą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius);

- hepatito C viruso (HCV) atrankinės patikros tyrimus, ir gydymas nuo HCV turi būti pradedamas prieš gydymo inebilizumabu pradžią (žr. 4.4 skyrių);
- įvertinti aktyvią tuberkuliozę ir atlikti latentinės infekcijos tyrimą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Visos vakcinos turi būti skiriamos pagal imunizacijos gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis rekomendacijas likus ne mažiau kaip 4 savaitėms iki gydymo inebilizumabu pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu manoma, kad veiksmingumo sumažėjimą sukelia imunogeniškumas, gydytojas privalo stebėti B ląstelių skaičių kaip tiesioginę klinikinio poveikio matavimo priemonę (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Pradinės dozės

Rekomenduojama pradinė dozė yra 300 mg (3 flakonai po 100 mg) intraveninė infuzija, o po 2 savaitių – antra 300 mg intraveninė infuzija.

Palaikomosios dozės

Rekomenduojama palaikomoji dozė yra 300 mg intraveninė infuzija kas 6 mėnesius. Inebilizumabas yra skirtas ilgalaikiam gydymui.

Pavėluotos arba praleistos dozės

Jeigu inebilizumabo infuzija praleidžiama, jį reikia suleisti kuo greičiau ir nelaukti iki kitos suplanuotos dozės.

Su infuzija susijusių reakcijų premedikacija

Infekcijos įvertinimas

Prieš kiekvieną inebilizumabo infuziją reikia nustatyti, ar nėra kliniškai reikšmingos infekcijos. Infekcijos atveju inebilizumabo vartojimą reikia atidėti, kol infekcija bus išgydyta.

Reikalinga premedikacija

Premedikaciją kortikosteroidu (pvz., 80–125 mg metilprednizolono į veną arba lygiaverčio preparato) reikia skirti maždaug 30 minučių prieš kiekvieną inebilizumabo infuziją, antihistaminu (pvz., 25–50 mg difenhidramino per burną arba lygiaverčio preparato) ir antipiretiku (pvz., 500–650 mg paracetamolio per burną arba lygiaverčio preparato) reikia skirti maždaug 30–60 minučių prieš kiekvieną inebilizumabo infuziją (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Klinikinių tyrimų metu inebilizumabas buvo skirtas 6 senyvo amžiaus pacientams (≥ 65 metų amžiaus). Remiantis turimais ribotais duomenimis, vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Inebilizumabas netirtas su pacientais, kurie turi sunkių inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimų. Tačiau inkstų ar kepenų funkcija grindžiamas dozės koregavimas neturi pagrindo, nes pagrindinis imunoglobulino (Ig) G monokloninių antikūnų šalinimas vyksta ne per inkstus ar kepenis (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Inebilizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Flakonų negalima purtyti.

Flakonus reikia laikyti vertikaliai.

Paruoštą tirpalą reikia suleisti į veną per infuzinę pompą didėjančiu greičiu iki užbaigimo (maždaug 90 minučių) per intraveninę sistemą, kurioje yra sterilus, mažos molekulinės masės baltymų surišimo 0,2 arba 0,22 mikrono filtras, pagal 1 lentelėje pateiktą grafiką.

1 lentelė. Rekomenduojamas infuzijos greitis, kai praskiedžiama 250 ml intraveniniame maišelyje

Praėjęs laikas (minutės)	Infuzijos greitis (ml/val.)
0–30	42
31–60	125
nuo 61 iki pabaigos	333

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunki aktyvi infekcija, įskaitant aktyvią lėtinę infekciją, pvz., hepatitą B.
- Aktyvi arba negydyta latentinė tuberkuliozė.
- Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) anamnezėje.
- Stipriai sutrikusios imuninės sistemos būseną.
- Aktyvūs piktybiniai navikai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos ir padidėjęs jautrumas

Inebilizumabas gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas ir padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios gali būti galvos skausmas, pykinimas, mieguistumas, dusulys, karščiavimas, mialgija, išbėrimas ar kiti simptomai. Su infuzija susijusios reakcijos buvo dažniausios pirmosios infuzijos metu, tačiau buvo pastebėtos ir vėlesnių infuzijų metu. Nors ir retai, tačiau inebilizumabo klinikinių tyrimų metu pasireiškė sunkios reakcijos į infuziją (žr. 4.8 skyrių).

Prieš infuziją

Reikia skirti premedikaciją kortikosteroidu (pvz., 80–125 mg metilprednizolono į veną arba lygiaverčio preparato), antihistaminu (pvz., 25–50 mg difenhidramino per burną arba lygiaverčio preparato) ir antipiretiku (pvz., 500–650 mg paracetamolio per burną arba lygiaverčio preparato) (žr. 4.2 skyrių). 2 savaitių trukmės geriamųjų kortikosteroidų (ir 1 savaitės trukmės jų dozės mažinimo) kursas buvo skiriamas pagrindžiamojo tyrimo metu gydymo inebilizumabu pradžioje (žr. 5.1 skyrių).

Infuzijos metu

Pacientą reikia stebėti dėl su infuzija susijusių reakcijų. Infuzijos reakcijų valdymo rekomendacijos priklauso nuo reakcijos tipo ir sunkumo. Gydant gyvybei pavojingas infuzijos sukeltas reakcijas,

gydymą reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti, taip pat reikia skirti tinkamą palaikomąjį gydymą. Gydant mažiau sunkias infuzijos sukeltas reakcijas, galima laikinai sustabdyti infuziją, sumažinti infuzijos greitį ir (arba) skirti simptominių gydymą.

Po infuzijos

Dėl infuzijos sukeltų reakcijų pacientą reikia stebėti bent vieną valandą po infuzijos pabaigos.

Infekcijos

Inebilizumabas sukelia periferinio kraujo limfocitų skaičiaus ir Ig koncentracijos sumažėjimą, atitinkantį B ląstelių skaičiaus mažėjimą įtakojantį veikimo mechanizmą. Taip pat buvo pranešta apie neutrofilų kiekio sumažėjimą. Todėl inebilizumabas gali padidinti imlumą infekcijoms (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą inebilizumabu, reikia turėti naujus (t. y. ne senesnius nei 6 mėnesių) bendrojo kraujo tyrimo, įskaitant leukogramą, ir imunoglobulinų tyrimo duomenis. Taip pat rekomenduojama periodiškai gydymo metu ir nutraukus gydymą iki B ląstelių skaičiaus atsistatymo atlikti BKT, įskaitant leukogramą, ir imunoglobulinų tyrimus. Prieš kiekvieną inebilizumabo infuziją reikia nustatyti, ar nėra kliniškai reikšmingos infekcijos. Infekcijos atveju inebilizumabo vartojimą reikia atidėti, kol infekcija bus išgydyta. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti apie infekcijos simptomus savo gydytojui. Jeigu pacientui išsivysto sunki oportunistinė infekcija arba pasireiškia pasikartojančios infekcijos, reikia svarstyti gydymo nutraukimo galimybę, jeigu Ig koncentracija rodo imuninės sistemos pažeidimą.

Dažniausios infekcijos, apie kurias pranešė inebilizumabu gydyti NMOSD sergantys pacientai tyrimo metu per atsitiktinės atrankos kontroliuojamą laikotarpį (AAKL) ir atvirąjį laikotarpį (AL), buvo šlapimo takų infekcija (26,2 %), nazofaringitas (20,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (15,6 %), gripas (8,9 %) ir bronchitas (6,7 %).

Hepatito B viruso reaktyvavimas

HBV reaktyvavimo rizika stebėta skiriant kitų B ląstelių kiekį mažinančių antikūnų. Pacientai, sergantys lėtiniu HBV, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus su inebilizumabu. Prieš pradėdant gydymą inebilizumabu, visiems pacientams reikia atlikti HBV atrankinę patikrą. Inebilizumabo negalima skirti pacientams, sergantiems aktyviu hepatitu dėl HBV, kurie yra teigiami hepatito B paviršiaus antigenui (HBsAg) arba hepatito B šerdies antikūnui (HBcAb). Pacientai, kurie yra lėtiniai HBV [HBsAg+] nešiotojai, prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu turi konsultuotis su kepenų ligų specialistu (žr. 4.3 skyrių).

Hepatito C virusas

Pacientai, sergantys HCV, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus su inebilizumabu. Prieš pradėdant gydymą inebilizumabu, būtina atlikti pradinę atrankinę HCV patikrą, kad būtų galima nustatyti infekciją ir pradėti jos gydymą.

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant gydymą inebilizumabu, pacientus reikia ištirti dėl aktyvios tuberkuliozės ir patikrinti dėl latentinės infekcijos. Pacientams, sergantiems aktyvia tuberkuliozės forma arba su teigiamu tuberkuliozės atrankinio tyrimo rezultatu be tinkamo gydymo anamnezėje, prieš pradėdant gydymą inebilizumabu reikia pasitarti su infekcinių ligų specialistais.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

PDL yra oportunistinė virusinė galvos smegenų infekcija, kurią sukelia Džono-Kaningo virusas (JCV), kuri paprastai pasireiškia pacientams su susilpnėjusia imunine sistema ir dėl kurios pacientai

gali mirti arba įgyti sunkią negalią. JCV infekcija, sukianti PDL, buvo stebėta pacientams, gydytiems kitais B ląstelių kiekį mažinančiais antikūnais.

Klinikinių inebilizumabo tyrimų metu vienas tiriamasis mirė išsivysčius naujiems smegenų pažeidimams, kurių galutinės diagnozės nebuvo galima nustatyti. Tačiau diferencinė diagnozė apėmė netipinį NMOSD atkrytį, PDL arba ūminį išsėtinį encefalomyelitą.

Gydytojai turėtų būti budrūs stebėdami klinikinius simptomus arba magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) rezultatus, kurie gali reikšti PDL. MRT rezultatai gali būti akivaizdūs prieš pasireiškiant klinikiniams požymiams arba simptomams. Būdingi su PDL susiję simptomai yra skirtingi, progresuojantys per kelias dienas ar savaites, ir apima progresuojantį vienos kūno pusės silpnumą ar galūnių nerangumą, regėjimo sutrikimus, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčius, sukeliančius sumišimą ir asmenybės pokyčius.

Pasireiškus pirmiesiems PDL požymiams arba simptomams, gydymą inebilizumabu reikia sustabdyti, kol bus atmesta PDL galimybė. Turėtų būti apsvaistytos tolesnio vertinimo, įskaitant konsultacijas su neurologu, MRT tyrimą (pageidautina su kontrastine medžiaga), smegenų skysčio tyrimą dėl JCV DNR, ir pakartotinių neurologinių įvertinimų galimybes. Jei patvirtinama ši diagnozė, gydymą inebilizumabu reikia visam laikui nutraukti.

Vėlyvoji neutropenija

Gauta pranešimų apie vėlyvosios neutropenijos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Nors kai kurie atvejai buvo 3-iojo laipsnio, dauguma atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio. Gauta pranešimų apie vėlyvosios neutropenijos atvejus praėjus bent 4 savaitėms po paskutiniosios inebilizumabo infuzijos. Pacientams, turintiems infekcijos požymių ir simptomų, rekomenduojama nustatyti neutrofilų kiekį kraujyje.

Pacientų su stipriai sutrikusia imunine sistema gydymas

Stipriai sutrikusios imuninės sistemos būsenos pacientų negalima gydyti tol, kol būklė nepagerėja (žr. 4.3 skyrių).

Inebilizumabas nebuvo tirtas kartu su kitais imunosupresantais. Derindami kartu su kita imunosupresine terapija, atsižvelkite į padidėjusio imunosupresinio poveikio tikimybę.

Pacientai, sergantys įgimta arba įgyta imunodeficitine liga, įskaitant ŽIV infekciją ar atliktą splenektomiją, nebuvo tirti.

Skiepijimas

Visos vakcinos turi būti skiriamos pagal imunizacijos rekomendacijas likus ne mažiau kaip 4 savaitėms iki gydymo inebilizumabu pradžios. Skiepijimo gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis veiksmingumas ir saugumas po gydymo inebilizumabu nebuvo tirti, o vakcinavimas gyvosiomis susilpnintomis ar gyvosiomis vakcinomis nerekomenduojamas gydymo metu ir iki B ląstelių skaičiaus atsistatymo.

Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo inebilizumabą, negalima skirti gyvųjų ar gyvųjų susilpnintų vakcinų, kol nepatvirtinamas kūdikio B ląstelių skaičiaus atsistatymas. Šių paveiktų kūdikių B ląstelių kiekio sumažėjimas gali padidinti gyvųjų ar gyvųjų susilpnintų vakcinų keliamą riziką. Negyvosios vakcinos, kaip nurodyta, gali būti skiriamos prieš atsistatant sumažėjusiam B ląstelių kiekiui ir Ig koncentracijai, tačiau reikėtų pasikonsultuoti su kvalifikuotu specialistu, kad jis įvertintų, ar susidarė apsauginis imuninis atsakas.

B ląstelių skaičiaus atsistatymo laikas

B ląstelių skaičiaus atsistatymo laikas po inebilizumabo vartojimo nežinomas. B ląstelių kiekio sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos 94 % pacientų išliko mažiausiai 6 mėnesius po gydymo.

Nėštumas

Nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontraceptinių priemonių, inebilizumabo geriau nevartoti (žr. 4.6 skyrių). Pacientėms reikia nurodyti, kad pastojusios arba planuodamos pastoti inebilizumabo vartojimo laikotarpiu jos turėtų apie tai informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą. Vartodamos Uplizna ir 6 mėnesius po paskutinio Uplizna vartojimo vaisingo amžiaus moterys turėtų naudoti veiksmingą kontracepciją (metodus, kurie užtikrina mažesnę nei 1 % nėštumo dažnį).

Piktybiniai navikai

Imunomoduliaciniai vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų riziką. Remiantis ribota sergančių NMOSD gydymo inebilizumabu patirtimi (žr. 4.8 skyrių), dabartiniai duomenys nerodo padidėjusios piktybinių navikų rizikos. Tačiau šiuo metu negalima atmesti galimos solidinių navikų susidarymo rizikos.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra 48,3 mg natrio, tai atitinka 2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Pagrindinis terapinio poveikio antikūnų šalinimo būdas yra retikuloendotelinės sistemos sąlygojamas klirensas. Citochromo P450 fermentai, vaistinių preparatų šalinimo siurbliai ir baltymų surišimo mechanizmai nedalyvauja terapinio poveikio antikūnų klirensu. Todėl tikėtina farmakokinetinės sąveikos tarp inebilizumabo ir kitų vaistinių preparatų rizika yra maža.

Skiepijimas

Skiepijimo gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis veiksmingumas ir saugumas po gydymo inebilizumabu nebuvo tirti. Kai sumažėja B ląstelių kiekis, atsakas į vakcinavimą gali sutrikti. Prieš pradėdant gydymą inebilizumabu, pacientams rekomenduojama užbaigti imunizaciją (žr. 4.4 skyrių).

Imunosupresantai

Inebilizumabas buvo ištirtas ir yra skirtas naudoti kaip monoterapija šiai indikacijai. Duomenų apie inebilizumabo derinio su kitais imunosupresantais saugumą arba veiksmingumą nėra. Pagrindžiamojo tyrimo metu visiems tiriamiesiems po pirmojo inebilizumabo suleidimo buvo skirtas 2 savaičių trukmės geriamųjų kortikosteroidų (ir 1 savaitės jų dozės mažinimo) kursas.

Vartojant inebilizumabą kartu su imunosupresantais, įskaitant sisteminius kortikosteroidus, gali padidėti infekcijos rizika. Inebilizumabo poveikis B ląstelėms ir imunoglobulinams gali tęstis 6 mėnesius arba ilgiau po jo vartojimo.

Pradėjus vartoti inebilizumabą po kitų ilgalaikio poveikio imunosupresinių terapijų arba pradėjus kitas ilgalaikio poveikio imunosupresines terapijas po inebilizumabo, reikia atsižvelgti į šių vaistinių preparatų veikimo trukmę ir veikimo būdą dėl galimo papildomo imunosupresinio poveikio (žr. 5.1 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vartodamos Uplizna ir 6 mėnesius po paskutinio Uplizna vartojimo vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją (metodus, kurie užtikrina mažesnę nei 1 % nėštumo dažnį).

Nėštumas

Duomenų apie inebilizumabo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Inebilizumabas yra humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, ir yra žinoma, kad imunoglobulinai pereina placentos barjerą. Buvo pranešta apie motinoms, kurios nėštumo metu vartojo kitus B ląstelių kiekį mažinančius antikūnus, gimusiems kūdikiams nustatytą trumpalaikį periferinių B ląstelių kiekio sumažėjimą ir limfocitopeniją.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, tačiau nustatyta, kad palikuonių vaisiams sumažėja B ląstelių (žr. 5.3 skyrių).

Gydymo inebilizumabu nėštumo metu geriau neskirti, išskyrus atvejus, kai galima nauda motinai nusveria galimą riziką vaisiui.

Jei ekspozicija įvyksta nėštumo metu, dėl farmakologinių vaistinio preparato savybių ir remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais galima numatyti, kad naujagimių B ląstelių kiekis sumažės (žr. 5.3 skyrių). Kūdikių, kurie inebilizumabo ekspoziciją patyrė *in utero*, galima B ląstelių kiekio sumažėjimo trukmė ir šio sumažėjimo poveikis vakcinų saugumui ir veiksmingumui nežinomi (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Todėl reikia stebėti naujagimių B ląstelių kiekio mažėjimą, o vakcinavimą gyvosiomis virusinėmis vakcinomis, pvz., *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcina, reikia atidėti, kol kūdikio B ląstelių skaičius atsistatys (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Inebilizumabo vartojimas moterų laktacijos metu netirtas. Nežinoma, ar inebilizumabas išsiskiria į motinos pieną. Moterų organizme IgG antikūnai į pieną išsiskiria per pirmąsias kelias dienas po gimdymo ir netrukus po to sumažėja iki žemos koncentracijos.

Todėl per šį trumpą laikotarpį pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Po to, jeigu kliniškai reikalinga, Uplizna galima vartoti žindymo metu. Tačiau jeigu pacientė buvo gydoma Uplizna likus keliems paskutiniams nėštumo mėnesiams, pradėti žindyti galima iš karto po gimdymo.

Vaisingumas

Duomenų apie inebilizumabo poveikį žmonių vaisingumui nepakanka, tačiau tyrimai su gyvūnais parodė vaisingumo sumažėjimą. Klinikinė šių ikiklinikinių rezultatų reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakologiniu poveikiu ir nepageidaujamomis reakcijomis, apie kurias pranešta iki šio laiko, inebilizumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė inebilizumabu gydyti pacientai, buvo šlapimo takų infekcija (26,2 %), nazofaringitas (20,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (15,6 %), artralgija (17,3 %) ir nugaros skausmas (13,8 %) tiek AAKL, tiek AL tyrimo laikotarpiais.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė inebilizumabu gydyti pacientai AAKL ir AL tyrimo laikotarpiais, buvo infekcijos (11,1 %) (įskaitant šlapimo takų infekcijas (4,0 %), plaučių uždegimą (1,8 %) ir NMOSD (1,8 %)).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta sergančiųjų NMOSD inebilizumabo klinikinio tyrimo metu, išvardytos 2 lentelėje naudojant šiuos dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija, kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, gripas	Labai dažnas
	Plaučių uždegimas, celiulitas, juostinė pūslelinė, sinusitas	Dažnas
	Sepsis, poodinis abscesas, bronchiolitas	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija, neutropenija, vėlyvoji neutropenija	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, nugaros skausmas	Labai dažnas
Tyrimai	Sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija	Labai dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Inebilizumabas gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas, kurios gali būti galvos skausmas, pykinimas, mieguistumas, dusulys, karščiavimas, mialgija, išbėrimas ar kiti simptomai. Visiems pacientams buvo skiriama premedikacija. Infuzijos reakcijos per pirmąjį gydymo inebilizumabu kursą

buvo stebėtos 9,2 % NMOSD pacientų, palyginti su 10,7 % placebo gydytų pacientų. Su infuzija susijusios reakcijos buvo dažniausios pirmosios infuzijos metu, tačiau buvo pastebėtos ir vėlesnių infuzijų metu. Dauguma inebilizumabu gydytiems pacientams pasireiškusių su infuzija susijusių reakcijų, apie kurias buvo pranešta, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Infekcijos

Apie infekciją pranešė 74,7 % NMOSD pacientų, gydytų inebilizumabu AAKL ir AL tyrimo laikotarpiu. Dažniausios infekcijos buvo šlapimo takų infekcija (26,2 %), nazofaringitas (20,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (15,6 %), gripas (8,9 %) ir bronchitas (6,7 %). Sunkios infekcijos, apie kurias pranešė daugiau nei vienas inebilizumabu gydytas pacientas, buvo šlapimo takų infekcija (4,0 %) ir plaučių uždegimas (1,8 %). Veiksmus, kurių reikia imtis infekcijos atveju, žr. 4.4 skyriuje.

Oportunistinės ir sunkios infekcijos

AAKL metu jokių oportunistinių infekcijų nenustatyta nė vienoje gydymo grupėje, o viena 4-ojo laipsnio infekcijos nepageidaujama reakcija (atipinė pneumonija) pasireiškė inebilizumabu gydytam pacientui. AL metu 2 inebilizumabu gydytiems pacientams (0,9 %) pasireiškė oportunistinė infekcija (viena iš jų nebuvo patvirtinta) ir 3 inebilizumabu gydytiems pacientams (1,4 %) pasireiškė 4-ojo laipsnio infekcijos nepageidaujama reakcija. Veiksmus, kurių reikia imtis infekcijos atveju, žr. 4.4 skyriuje.

Pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys

Sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija

Atsižvelgiant į jo veikimo mechanizmą, vartojant inebilizumabą vidutinė imunoglobulino koncentracija sumažėjo. Pasibaigus 6,5 mėn. AAKL tyrimo laikotarpiui, pacientų, kuriems koncentracija buvo mažesnė nei apatinė normos riba, dalis buvo tokia: IgA – 9,8 % inebilizumabo grupėje ir 3,1 % placebo grupėje, IgE – 10,6 % inebilizumabo grupėje ir 12,5 % placebo grupėje, IgG – 3,8 % inebilizumabo grupėje ir 9,4 % placebo grupėje, IgM – 29,3 % inebilizumabo grupėje ir 15,6 % placebo grupėje. Buvo pranešta apie vieną IgG koncentracijos sumažėjimo nepageidaujamą reakciją (2-ojo laipsnio, AL metu). Inebilizumabu gydytų pacientų, kurių IgG koncentracija buvo žemiau nei apatinė normos riba, dalis pirmais metais buvo 7,4 %, antrais metais – 9,9 %. Kai ekspozicijos mediana yra 3,2 metų, vidutinio IgG sumažėjimo (nuo 300 iki <500 mg/dl) dažnis buvo 14,2 %, stipraus IgG sumažėjimo (<300 mg/dl) dažnis buvo 3,6 %.

Sumažėjęs neutrofilų skaičius

Po 6,5 mėn. gydymo $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/l$ (2-ojo laipsnio) neutrofilų skaičius nustatytas 7,5 % inebilizumabu gydytų pacientų ir 1,8 % placebo gydytų pacientų. $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/l$ (3-iojo laipsnio) neutrofilų skaičius nustatytas 1,7 % inebilizumabu gydytų pacientų ir 0 % placebo gydytų pacientų. Neutropenija paprastai buvo trumpalaikė ir nebuvo susijusi su sunkiomis infekcijomis.

Sumažėjęs limfocitų skaičius

Po 6,5 mėn. gydymo limfocitų skaičiaus sumažėjimas dažniau buvo stebėtas inebilizumabu, nei placebo gydytiems pacientams: $500\text{--}<800/mm^3$ limfocitų skaičius (2-ojo laipsnio) buvo stebėtas 21,4 % inebilizumabu gydytų pacientų ir 12,5 % placebo gydytų pacientų. $200\text{--}<500/mm^3$ (3-iojo laipsnio) limfocitų skaičius buvo stebėtas 2,9 % inebilizumabu gydytų pacientų ir 1,8 % placebo gydytų pacientų. Šis rezultatas atitinka B ląstelių kiekio mažėjimą lemiantį veikimo mechanizmą, nes B ląstelės yra limfocitų populiacijos pogrupis.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia tirta inebilizumabo dozė autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams buvo 1200 mg, skiriant dvi 600 mg intravenines infuzijas su 2 savaitių pertrauka. Nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į stebėtas inebilizumabo pagrindžiamajame klinikiniame tyrime.

Perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio nėra; infuziją reikia nedelsiant nutraukti ir pacientą stebėti dėl su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Pacientą reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir, jei reikia, taikyti palaikomąją priežiūrą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA47.

Veikimo mechanizmas

Inebilizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi su CD19 ląstelės paviršiaus antigenais, esančiais ant B ląstelių pradinių ir subrendusių B ląstelių limfocitų, įskaitant plazmablastus ir kai kurias plazmines ląsteles. Prisijungęs prie B limfocitų paviršiaus, inebilizumabas palaiko nuo antikūnų priklausomą ląstelinę citolizę (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*; ADCC) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelinę fagocitozę (angl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*; ADCP). Manoma, kad B ląstelės atlieka pagrindinį vaidmenį NMOSD patogenenezėje. Tikslus mechanizmas, kaip inebilizumabas daro gydomąjį poveikį NMOSD, nežinomas, bet manoma, kad jis apima B ląstelių kiekio mažinimą ir gali apimti antikūnų sekrecijos slopinimą, antigeno pateikimą, B ir T ląstelių sąveiką bei uždegimo mediatorių gamybą.

Farmakodinaminis poveikis

Inebilizumabo farmakodinamika buvo įvertinta atliekant CD20+ B ląstelių tyrimą, nes inebilizumabas gali trukdyti CD19+ B ląstelių tyrimo atlikimui. Gydydamas inebilizumabu sumažina CD20+ B ląstelių skaičių kraujyje po 8 dienų po infuzijos. Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 174 pacientai, CD20+ B ląstelių skaičius po 4 savaitių sumažėjo žemiau apatinės normos ribos 100 % pacientų, gydytų inebilizumabu, ir išliko žemiau apatinės normos ribos 94 % pacientų 28 savaites po gydymo pradžios. B ląstelių atsistatymo laikas po inebilizumabo vartojimo nežinomas.

Pagrindžiamajame NMOSD pacientų tyrime antikūnų prieš vaistinių preparatų (angl. *anti-drug antibodies*; ADA) paplitimas AL pabaigoje buvo 14,7 %; bendras gydymo metu atsiradusių ADA dažnis buvo 7,1 % (16 iš 225), o ADA teigiamų rodmenų paplitimas ir titras laikui bėgant su gydymu inebilizumabu sumažėjo. Nustatyta, kad ADA teigiami rodmenys neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio FK ir FD (B ląstelių) parametrams ir neturėjo poveikio ilgalaikėms saugumo savybėms. Nėra akivaizdaus ADA rodmenų poveikio veiksmingumo rezultatui; tačiau poveikis negali būti visiškai įvertintas atsižvelgiant į su gydymu inebilizumabu susijusių ADA paplitimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Inebilizumabo veiksmingumas gydant NMOSD buvo tirtas atsitiktinės imties (3:1), dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu suaugusiųjų, sergančių serologiniu tyrimu nustatytu AQP4-IgG teigiamu arba neigiamu NMOSD. Tyrime dalyvavo pacientai, kurie ankstesniais metais patyrė bent vieną ūminį NMOSD atkrytį arba bent 2 atkryčius per 2 praėjusius metus, dėl kurių buvo reikalinga gelbstinčioji terapija (pvz., steroidai, plazmaferezė, intraveninis imunoglobulinas), ir būklės įvertinimo balas pagal Išplėstinę negalios sunkumo skalę (angl. *Expanded Disability Severity Scale* – EDSS) buvo $\leq 7,5$ balo

(pacientai, kurių balas buvo 8,0, buvo tinkami dalyvauti tyrime, jei pacientas įstengė dalyvauti). Pacientai nebuvo įtraukti, jeigu anksčiau buvo gydomi imunosupresantų terapijomis, atsižvelgiant į nustatytą kiekvienos tokios terapijos skyrimo laikotarpį. NMOSD atkryčių prevencijos bazinės imunosupresantų terapijos nebuvo leidžiamos. 2 savaičių trukmės geriamųjų kortikosteroidų (ir 1 savaitės jų dozės mažinimo) kursas buvo skiriamas pagrindžiamojo tyrimo metu gydymo inebilizumabu pradžioje.

Pacientai buvo gydomi intravenine inebilizumabo infuzija po 300 mg 1-ąją ir 15-ąją dienomis arba atitinkamu placebo, po to sekė būklės stebėjimas iki 197 dienų laikotarpiu arba iki nustatyto ligos atkryčio; tai buvo apibrėžiama kaip atsitiktinės atrankos kontroliuojamas laikotarpis (AAKL). Visus galimus ligos atkryčius įvertino koduotas, nepriklausomas Sprendimų priėmimo komitetas (SPK), kuris nustatė, ar atkrytis atitiko protokole nustatytus kriterijus. Pagal atkryčio kriterijus buvo pripažinti atkryčiai visuose NMOSD paveiktuose domenuose (optinio neurito, mielito, galvos smegenų ir smegenų kamieno) ir įtraukti kriterijai, pagrįsti tik esminėmis klinikinėmis apraiškomis, taip pat kriterijai, kurie papildė naudojant MRT gautus kuklesnius klinikinius rezultatus (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Protokole apibrėžtų NMOSD atkryčio kriterijų apžvalga

Domenas	Reprezentatyvūs simptomai	Tik klinikiniai požymiai	Klinikiniai IR radiologiniai požymiai
Regos nervas	Neryškus matymas Regos praradimas Akių skausmas	8 kriterijai, pagrįsti regos aštrumo arba santykinio aferentinio vyzdžio reflekso defekto (SAVD) pokyčiais	3 kriterijai, pagrįsti regos aštrumo arba RAPD ir atitinkamo regos nervo MRT tyrimo pokyčiais
Nugaros smegenys	Gilus arba radikulopatinis skausmas Galūnių parestezija Silpnumas Sfinkterio disfunkcija Lermito simptomas (ne izoliuotas)	2 kriterijai, pagrįsti piramidinės sistemos, šlapinimosi / tuštinimosi ar jutiminių funkcijų įvertinimo balų pakitimais	2 kriterijai, pagrįsti piramidinės sistemos, šlapinimosi / tuštinimosi ar jutiminių funkcijų įvertinimo balų pakitimais IR atitinkamais nugaros smegenų MRT tyrimo rezultatais
Smegenų kamienas	Pykinimas Nevaldomas vėmimas Nevaldomas žagsėjimas Kiti neurologiniai požymiai (pvz., vaizdo dvejinimasis, dizartrijs, disfagija, galvos svaigimas, okulomotorinis paralyžius, silpnumas, nistagmas, kitų galvinių nervų pažeidimai)	Nėra	2 kriterijai, pagrįsti smegenų kamieno / smegenėlių pažeidimo simptomais ar funkcijų įvertinimo balų pakitimais IR atitinkamais smegenų kamieno MRT tyrimo rezultatais
Galvos smegenys	Encefalopatija Pogumburio disfunkcija	Nėra	1 kriterijus, pagrįstas galvos smegenų / jutiminės sistemos / piramidinės sistemos funkcijų įvertinimo balų pakitimais IR atitinkamais galvos smegenų MRT tyrimo rezultatais

Pacientai, patyrę SPK patvirtintą atkrytį per AAKL laikotarpį arba 197-osios dienos vizitą pasiekę be atkryčio, užbaigę AAKL turėjo galimybę dalyvauti tyrimo AL ir pradėti arba tęsti gydymą inebilizumabu.

Iš viso tyrime dalyvavo 230 pacientų: 213 pacientų AQP4-IgG serologinis tyrimas buvo teigiamas, o 17 pacientų – neigiamas; tyrimo AAKL laikotarpiu 174 pacientai buvo gydomi inebilizumabu,

56 pacientai – placebo. Iš 213 pacientų, kurių AQP4-IgG serologinis tyrimas buvo teigiamas, tyrimo AAKL laikotarpiu 161 pacientas buvo gydomas inebilizumabu, 52 pacientai – placebo. Pateikti pacientų, kurių AQP4-IgG serologinis tyrimas buvo teigiamas, pradiniai duomenys ir veiksmingumo rezultatai.

Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. NMOSD pacientų, kurių AQP4-IgG serologinio tyrimo rezultatas teigiamas, demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos

Charakteristika	Placebas N = 52	Inebilizuma- bas N = 161	Iš viso N = 213
Amžius (metai): vidurkis (standartinis nuokrypis [SN])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Amžius ≥ 65 metai, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Lytis: vyras, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Lytis: moteris, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Išplėstinė negalios sunkumo skalė (EDSS): vidurkis (SN)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Ligos trukmė (metai): vidurkis (SN)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Ankstesnių atkryčių skaičius: ≥ 2 , n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Atkryčių dažnis per metus: vidurkis (SN)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Pagal poreikį dėl NMOSD atkryčių taikyta gelbstinčioji terapija. Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų riziką, visiems pacientams prieš tiriamojo vaistinio preparato vartojimą buvo skirta premedikacija.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas (dienomis) nuo 1-osios dienos iki SPK patvirtinto NMOSD atkryčio arba iki 197 dienos. Papildomos pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys apėmė EDSS pablogėjimą, palyginti su pradiniu rodmeniu, per paskutinį AAKL vizitą, mažo kontrasto binokuliarinio regėjimo aštrumo balo pokytį nuo pradinio, išmatuotą naudojant mažo kontrasto Landolto C formos petrauktų žiedų diagramą per paskutinį AAKL vizitą, bendri kumuliaciniai aktyvūs MRT pažeidimai (nauji gadolinio sustiprinti arba nauji / didėjantys T2 pažeidimai) AAKL metu ir su NMOSD susijusių hospitalizacijų skaičius. Laikoma, kad paciento EDSS balas pablogėjo, jei atitiko vienas iš šių kriterijų: (1) pablogėjimas 2 ar daugiau EDSS balais pacientams, kurių pradinis balas buvo 0; (2) pablogėjimas 1 ar daugiau EDSS balų pacientams, kurių pradinis balas buvo 1–5; (3) pablogėjimas 0,5 arba daugiau EDSS balo pacientams, kurių pradinis balas buvo 5,5 ar didesnis. Nors AL metu palyginamojo preparato nebuvo, metinis atkryčių dažnis buvo nustatytas tiek atsitiktinių imčių, tiek atvirojo gydymo laikotarpiais.

Pacientų, kurių AQP4-IgG serologinis tyrimas buvo teigiamas, rezultatai pateikti 5 lentelėje ir 1 pav. Atliekant šį tyrimą nustatyta, kad pacientams, kurių AQP4-IgG serologinis tyrimas buvo teigiamas, gydymas inebilizumabu statistiškai reikšmingai sumažino SPK patvirtinto NMOSD atkryčio riziką, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (rizikos santykis: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 % sumažėjusi SPK patvirtinto NMOSD atkryčio rizika). Pacientų, kurių AQP4-IgG serologinis tyrimas buvo neigiamas, gydymo nauda nenustatyta.

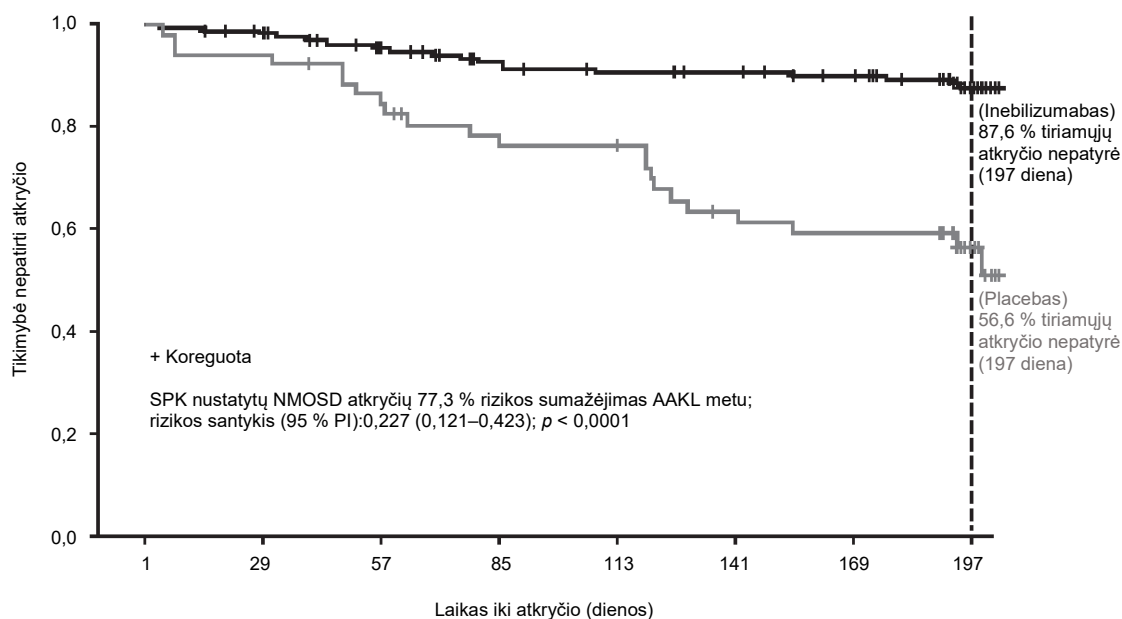
Inebilizumabo grupėje EDSS pablogėjimas buvo gerokai mažesnis nei placebo grupėje (14,9 %, palyginti su 34,6 % tiriamųjų). Mažo kontrasto binokuliarinio regėjimo aštrumo įvertinimo balo skirtumų tarp tiriamųjų grupių nebuvo. Vidutinis kumuliacinis visų aktyviųjų MRT pažeidimų skaičius (1,7 ir 2,3) ir vidutinis kumuliacinis su NMOSD susijusių hospitalizacijų skaičius (1,0 ir 1,4) buvo mažesni inebilizumabo tiriamojoje grupėje.

5 lentelė. NMOSD, kai AQP4-IgG serologinio tyrimo rezultatas teigiamas, veiksmingumo rezultatai pagrindžiamojo tyrimo duomenimis

	Gydymo grupė	
	Placebas N = 52	Inebilizumabas N = 161
Laikas iki Sprendimų priėmimo komiteto nustatyto atkryčio (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis)		
Atkrytį patyrusių pacientų skaičius (%)	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Rizikos santykis (95 % PI) ^a	0,227 (0,1214; 0,4232)	
p reikšmė ^a	<0,0001	

^a Cox regresijos metodas, naudojant placebo grupę kaip palyginamąją.

1 pav. Pacientų, kurių AQP4-IgG serologinis tyrimas teigiamas, Kaplan-Meier laiko iki pirmojo SPK nustatyto NMOSD atkryčio AAKL metu diagrama



Skaičius, kuriems yra rizika	
Inebilizumabas	161
Placebas	52

Laikas iki atkryčio (dienos)	1	29	57	85	113	141	169	197
Inebilizumabas	161	157	146	135	129	127	122	88
Placebas	52	49	44	38	37	29	27	16

SPK – Sprendimų priėmimo komitetas; AQP4-IgG – antikūnų prieš akvaporiną-4 imunoglobulinas G; PI – patikimumo intervalas; NMOSD – optinio neuromielito spektro sutrikimas; AAKL – atsitiktinės atrankos kontroliuojamasis laikotarpis.

AAKL ir AL metu metinis SPK patvirtintų NMOSD atkryčių dažnis buvo analizuotas kaip antrinė vertinamoji baigtis, o pacientų, kurių AQP4-IgG serologinis tyrimas buvo teigiamas, gydomų inebilizumabu, rezultatas buvo 0,09.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti inebilizumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis NMOSD indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Inebilizumabas skiriamas kaip intraveninė infuzija.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, apskaičiuotas tipinis inebilizumabo centrinis ir periferinis pasiskirstymo tūriai buvo atitinkamai 2,95 l ir 2,57 l.

Biotransformacija

Inebilizumabas yra humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, kurį skaido organizme plačiai paplitę proteoliziniai fermentai.

Eliminacija

Suaugusiems pacientams, sergantiems NMOSD, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo maždaug 18 dienų. Iš populiacijos farmakokinetikos analizės apskaičiuotas inebilizumabo sisteminis pirmojo eliminacijos mechanizmo klirensas buvo 0,19 l per dieną. Esant žemam farmakokinetinės ekspozicijos lygiui, inebilizumabo klirensas, tikėtina, buvo vykdomas veikiant per receptorius (CD19), kuris laikui bėgant mažėjo greičiausiai dėl B ląstelių kiekio sumažėjimo taikant gydymą inebilizumabu.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Inebilizumabas netirtas su paaugliais arba vaikais.

Senyvi asmenys

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius neturėjo įtakos inebilizumabo klirensui.

Lytis, rasė

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad lytis ir rasė neturi didelio poveikio inebilizumabo klirensui.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nebuvo atlikta jokių specifinių klinikinių tyrimų, kad būtų galima iširti inkstų funkcijos sutrikimo poveikį inebilizumabui. Dėl didelės molekulinės masės ir hidrodinaminio IgG monokloninio antikūno dydžio inebilizumabo negalima filtruoti per glomerulus. Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis inebilizumabo klirensas pacientų, turinčių įvairių laipsnių inkstų funkcijos sutrikimų, buvo panašus į pacientų, kurių apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis yra normalus, organizmuose.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nebuvo atlikta jokių specifinių klinikinių tyrimų, kad būtų galima iširti kepenų funkcijos sutrikimo poveikį inebilizumabui. Klinikinių tyrimų metu nebuvo inebilizumabą gavusių pacientų su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. IgG monokloninių antikūnų pagrindinis šalinimas vyksta ne kepenyse, todėl manoma, kad kepenų funkcijos pokytis neturės įtakos inebilizumabo klirensui. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pradiniai kepenų funkcijos biologiniai žymenys (AST, ALP ir bilirubinas) neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio inebilizumabo klirensui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Inebilizumabas buvo vertinamas kombinuoto poveikio vaisingumui ir embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimo metu su huCD19 Tg pelių patelėmis ir patinėliais, skiriant 3 mg/kg ir 30 mg/kg dozes. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nenustatyta, tačiau skiriant abi tirtas dozes nustatytas su gydymu susijęs vaisingumo indekso sumažėjimas. Šių radinių svarba žmogui nežinoma. Be to, pasireiškęs B ląstelių populiacijų kiekio sumažėjimas B ląstelių vystymosi vietoje pelių vaisiams,

kuriuos atsivedė inebilizumabo vartoję gyvūnai, palyginti su kontrolinių gyvūnų palikuonimis, rodo, kad inebilizumabas pereina placentą ir mažina B ląstelių kiekį.

Kombinuotame poveikio vaisingumui ir embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrime buvo gauti tik reti toksikokinetiškumo pavyzdžiai, remiantis didžiausia pirmosios dozės koncentracija (C_{max}), huCD19 Tg pelių patelėms skiriant 3 mg/kg ir 30 mg/kg dozes susidariusios ekspozicijos rodmenys prilygo atitinkamai 0,4 karto ir 4 kartų skirtumus, lyginant su 300 mg klinikinės terapinės dozės ekspozicija.

Atlikus transgeninių pelių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, dėl nuo 6-osios gestacijos dienos iki 20-osios laktacijos dienos patelėms švirkšto inebilizumabo 50-ąją postnatalinio laikotarpio dieną sumažėjo palikuonių B ląstelių populiacijos kiekiai. Palikuonių B ląstelių populiacijos kiekiai atsistatė 357-ąją postnatalinio laikotarpio dieną. Sumažėjęs imuninis atsakas į neoantigeną inebilizumabu gydytų gyvūnų palikuoniams, palyginti su kontrolinių gyvūnų palikuonimis, verčia manyti, kad buvo sutrikdyta normali B ląstelių funkcija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Natrio chloridas
Trehalozė dihidratas
Polisorbatas 80 [E433]
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Tinkamumo laikas po praskiedimo

Paruoštą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant. Nesuleidus iš karto, iki infuzijos pradžios laikyti ne ilgiau nei 24 valandas šaldytuve (2°C – 8°C) arba ne ilgiau nei 4 valandas kambario temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C)

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml koncentrato 1 tipo stikliniame flakone su elastomeriniu kamščiu ir pilka nuplėšiama aliuminio plomba.

Pakuotėje yra 3 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Infuzinio tirpalo paruošimas

Prieš pradėdant intraveninę infuziją paruoštas infuzinis tirpalas turi būti kambario temperatūros nuo 20 °C iki 25 °C.

Koncentratą reikia vizualiai patikrinti, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų. Jeigu tirpalas drumstas, pakitusi jo spalva arba matosi kietųjų dalelių, flakoną reikia išmesti.

- Flakono negalima purtyti.
- Flakoną reikia laikyti vertikaliai.
- Naudokite intraveninį maišelį su 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Neskieskite inebilizumabo kitais skiedikliais, kurie gali būti neištirti.
- Iš visų 3 dėžutėje esančių flakonų paimkite po 10 ml Uplizna ir visus 30 ml perkelkite į 250 ml intraveninį maišelį. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai vartydami. Nepurtykite tirpalo.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1602/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. balandžio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

06/2022

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos pmažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas UPLIZNA į kiekvienos valstybės narės rinką registruotojas privalo su tos valstybės narės nacionaline kompetentinga institucija sutarti dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas UPLIZNA, visi sveikatos priežiūros specialistai, pacientai ir (arba) prižiūrintys asmenys, kurie galimai išrašys ir vartos UPLIZNA, galėtų gauti arba gautų šį mokomąjį paketą:

- Paciento kortelė

Paciento kortelėje turi būti šie pagrindiniai pranešimai:

- Kas yra inebilizumabas ir kaip jis veikia.
- Kas yra optinio neuromielito spektro sutrikimas (NMOSD).
- Informacija, kad gydymas inebilizumabu gali padidinti sunkių infekcijų, virusų reaktyvacijos, oportunistinių infekcijų ir PDL riziką.
- Įspėjimas, kad būtina kuo greičiau kreiptis į gydytoją atsiradus infekcijos bei PDL požymių ir simptomų.
- Įspėjimas sveikatos priežiūros specialistams, bet kada gydantiems pacientą, įskaitant teikiant skubiąją pagalbą, kad pacientas vartoja inebilizumabą.
- Gydančio gydytojo ar centro kontaktinė informacija.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uplizna 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
inebilizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg inebilizumabo (10 mg/ml).

Praskiedus infuzuojamo tirpalo galutinė koncentracija yra 1,0 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbitas 80, natrio chloridas, trehalozė dihidratas ir vanduo injekcijoms.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
3 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą praskiesti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Nepurtykite.
Flakonus laikykite vertikaliai.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinkamumo laikas po praskiedimo

Paruoštą infuzinį tirpalą suleiskite nedelsdami. Nesuleidus iš karto, iki infuzijos pradžios laikyti ne ilgiau nei 24 valandas šaldytuve (2 °C–8 °C) arba ne ilgiau nei 4 valandas kambario temperatūroje.

Išmetimo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Horizon Therapeutics Ireland DAC

70 St. Stephen's Green

Dublin 2

D02 E2X4

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1602/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

STIKLINIS FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Uplizna 100 mg sterilus koncentratas
inebilizumabas
Praskiedus leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Nekratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Uplizna 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui inebilizumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Uplizna ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Uplizna
3. Kaip skiriamas Uplizna
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Uplizna
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Uplizna ir kam jis vartojamas

Uplizna sudėtyje yra inebilizumabu vadinamos veikliosios medžiagos ir jis priklauso monokloninių antikūnų vaistinių preparatų grupei. Tai baltymas, nukreiptas į antikūnus gaminančias ląsteles imuninėje sistemoje (organizmo natūralios apsaugos sistemoje), vadinamas B ląstelėmis.

Uplizna vartojamas siekiant sumažinti atkryčių riziką suaugusiesiems, sergantiems reta liga, vadinama optinio neuromielito spektro sutrikimu (angl. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD), kuri paveikia akių nervus ir nugaros smegenis. Manoma, kad liga atsiranda dėl organizme klaidingai nervus puolančios imuninės sistemos. Uplizna skiriamas pacientams, sergantiems NMOSD, kurių B ląstelės gamina antikūnus prieš akvaporiną-4, t.y. baltymą, kuris atlieka svarbų nervų funkcijos vaidmenį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Uplizna

Uplizna vartoti negalima

- jeigu yra **alergija inebilizumabui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kenčiate nuo sunkios aktyvios infekcijos, pvz., hepatito B;
- jeigu sergate aktyvia arba negydyta latentine tuberkulioze;
- jeigu sergate progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL) – nedažna, bet sunkia galvos smegenų infekcija, kurią sukelia virusas;
- jeigu Jums buvo pasakyta, kad turite sunkių imuninės sistemos sutrikimų;
- jeigu sergate vėžiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodami Uplizna, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu:

- sergate arba manote, kad sergate infekcine liga;
- kada nors vartojote, vartojate ar planuojate vartoti vaistus, kurie veikia imuninę sistemą, arba gydėtės, gydotės ar planuojate gydytis kitais NMOSD gydymo būdais. Šie vaistai gali padidinti riziką susirgti infekcine liga;

- kada nors sirgote **hepatitu B** arba esate hepatito B viruso nešiotojas;
- neseniai buvote paskiepyti arba planuojate gauti kokį nors skiepą. Visus reikiamus skiepus privalote gauti mažiausiai prieš 4 savaites prieš pradėdant gydymą Uplizna.

Su infuzija susijusios reakcijos

Uplizna gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas, kurios gali būti galvos skausmas, pykinimas, mieguistumas, dusulys, karščiavimas, raumenų skausmas, išbėrimas ar kiti simptomai. Jeigu pasireiškia šie simptomai, gydymą galima laikinai ar visam laikui nutraukti.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams ir paaugliams, nes jis nebuvo tirtas šioje populiacijoje.

Kiti vaistai ir Uplizna

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymas ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Uplizna negalima vartoti nėštumo metu, nes vaistas gali praeiti placentą ir paveikti kūdikį. Jeigu galite pastoti, pradėdama vartoti Uplizna, turite nuolat vartoti vaistus nėštumui išvengti (kontracepciją). Jeigu gydytojas rekomenduoja nutraukti gydymą, vartokite vaistus nėštumui išvengti iki 6 mėnesių po paskutinės infuzijos.

Žindymas

Nežinoma, ar Uplizna patenka į motinos pieną. Jeigu žindote, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu apie geriausią būdą, kaip žindyti kūdikį, jeigu pradėsite gydymą Uplizna.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Uplizna nepaveiks Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Uplizna sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaistinio preparato infuzijoje yra 48 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip skiriamas Uplizna

Uplizna lašinamas (infuzija) į veną, prižiūrint gydytojui, turinčiam NMOSD pacientų gydymo patirties.

Rekomenduojama dozė yra 300 mg.

Po 2 savaitių po pirmosios dozės seka antroji dozė, po to skiriama po dozę kas 6 mėnesius.

Siekiant sumažinti šalutinio poveikio riziką, Jums bus skiriami kiti vaistai likus ne mažiau nei pusvalandžiui ar valandai iki infuzijos. Gydytojas arba slaugytojas stebės Jus infuzijos metu ir valandą po infuzijos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydytojas aptars galimą šalutinį poveikį su Jumis ir paaiškins gydymo Uplizna keliamą riziką ir naudą.

Sunkus šalutinis poveikis

Dažniausiai **sunkių šalutinių poveikių** pasireiškia kaip su infuzija susijusios reakcijos ir infekcijos (žr. 2 skyrių). Šie šalutiniai poveikiai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu arba net baigus gydymą. Vienu metu gali pasireikšti daugiau nei vienas šalutinis poveikis. Jeigu Jums pasireiškė su infuzija susijusi reakcija ar infekcija, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- šlapimo pūslės infekcija;
- nosies, gerklės, sinusų ir (arba) plaučių infekcija;
- sloga;
- gripas;
- sąnarių skausmas;
- nugaros skausmas
- sumažėjęs imunoglobulinų kiekis.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- mažesnis už normalų baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, kartais pasireiškiantis po 4 ar daugiau savaitių po paskutinės Uplizna dozės;
- paprastai infekcijos sukeltas sinusų pabrinkimas;
- plaučių uždegimas (plaučių infekcija);
- celiulitas, galimai sunki bakterinė odos infekcija;
- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*, skausmingas, pūslelinis išbėrimas vienoje kūno dalyje);
- reakcija į Uplizna infuziją (žr. su infuzija susijusias reakcijas anksčiau).

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių)

- kraujo užkrėtimas (sepsis), neįprastai stiprus atsakas į infekciją;
- progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) – nedažna, bet sunki galvos smegenų infekcija, kurią sukelia virusas;
- abscesas (infekcija po oda, dažniausiai sukelta bakterijų)
- bronchiolitas, viruso sukelta kvėpavimo takų infekcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Uplizna

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

Pastebėjus kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Uplizna sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra inebilizumabas.
- Kiekviename flakone yra 100 mg inebilizumabo.
- Kitos medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80, natrio chloridas, trehalozė dihidratas ir vanduo injekcijoms.

Uplizna išvaizda ir kiekis pakuotėje

Uplizna 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus arba šiek tiek opalescencinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, pateikiamas vienoje dėžutėje, kurioje yra 3 flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2022 m. birželio mėn

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.