

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uplizna 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg inebilizumaba (*inebilizumab*)/ 10 ml, koncentrācijā 10 mg/ml. Galīgā koncentrācija pēc atšķaidīšanas ir 1,0 mg/ml.

Inebilizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielā, kas tiek ražota Ķīnas kāmjā olnīcu šūnu līnijā, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 16,1 mg nātrija katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Caurspīdīgs līdz nedaudz lāsmojošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens šķīdums. Šķīduma pH ir aptuveni 6,0, un osmolalitāte ir aptuveni 280 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Uplizna ir -paredzēts lietošanai monoterapijas veidā, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar optiskā neiromielīta traucējumiem (*neuromyelitis optica spectrum disorders* — NMOSD), kuri ir antiakvaporīna-4 imūnglobulīna G (AQP4-IgG) seropozitīvi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāveic tāda ārsta uzraudzībā, kurš ir pieredzējis NMOSD ārstēšanā un kuram ir piekļuve piemērotam medicīniskam atbalstam, lai nodrošinātu ārstēšanu iespējamu nopietnu reakciju, piemēram, būtisku ar infūziju saistītu reakciju, gadījumā.

Pacients ir jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc infūzijas beigām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Novērtējumi pirms pirmās inebilizumaba devas

Pirms ārstēšanas sākšanas ir jāveic šādas pārbaudes:

- kvantitatīva imūnglobulīnu līmeņa noteikšana serumā, B šūnu skaits un pilna asins aina (*complete blood count* — CBC), ieskaitot leukocitāro formulu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu);
- B hepatīta vīrusa (BHV) skrīnings (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu);

- C hepatīta vīrusa (CHV) skrīnings un ārstēšana, kas sāka pirms inebilizumaba terapijas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- novērtēšana, vai nav aktīva tuberkuloze, un latentas infekcijas tests (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Imunizācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām ir jāveic saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām vismaz 4 nedēļas pirms inebilizumaba terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja tiek uzskatīts, ka efektivitātes zudumu izraisa imunogenitāte, ārstam ir jāseko B šūnu skaitam kā tiešam klīniskās ietekmes mērījumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Devas

### *Sākotnējās devas*

Ieteicamā piesātinošā deva ir 300 mg (3 flakoni pa 100 mg) intravenozā infūzija, kam 2 nedēļas vēlāk seko otra 300 mg intravenozā infūzija.

### *Uzturošās devas*

Ieteicamā uzturošā deva ir 300 mg intravenozā infūzija ik pēc 6 mēnešiem. Inebilizumabs ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

### *Nokavētas vai aizmirstas devas*

Ja inebilizumaba infūzija ir nokavēta, tā ir jāievada pēc iespējas drīzāk un negaidot līdz nākamajai plānotajai devai.

### *Ar infūziju saistītu reakciju premedikācija*

#### Infekciju novērtējums

Pirms katras inebilizumaba infūzijas ir jānosaka, vai pastāv klīniski nozīmīga infekcija. Infekcijas gadījumā inebilizumaba infūzija ir jāatliek, līdz infekcija tiek novērsta.

#### Nepieciešamā premedikācija

Premedikācija ar kortikosteroīdiem (piemēram, 80-125 mg metilprednizolona intravenozi vai ar līdzvērtīgu preparātu) jāievada apmēram 30 minūtes pirms katras inebilizumaba infūzijas; un antihistamīns (piemēram, 25-50 mg difenhidramīna iekšķīgi vai līdzvērtīgs preparāts) un antipirētisku līdzekli (piemēram, 500-650 mg paracetamola vai līdzvērtīgs preparāts) apmēram 30-60 minūtes pirms katras inebilizumaba infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Īpašas populācijas

### *Vecāki cilvēki*

Klīniskajos pētījumos inebilizumabs ir ievadīts 6 gadus vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadus veciem). Pamatojoties uz pieejamajiem ierobežotajiem datiem, netiek uzskatīts, ka deva būtu jāpielāgo pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru un aknu darbības traucējumi*

Inebilizumabs nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem. Tomēr devas pielāgošana, pamatojoties uz nieru vai aknu funkciju, nav pamatota, jo imūnglobulīna (Ig) G monoklonālo antivielu primārā izvadīšana nenotiek caur nierēm vai aknām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Inebilizumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.  
Flakonus nedrīkst kratīt.  
Flakoni ir jāuzglabā vertikāli.

Sagatavotais šķīdums ir jāievada intravenozi, izmantojot infūziju sūkni, pakāpeniski palielinātā ātrumā, līdz infūzija tiek pabeigta (aptuveni 90 minūtes), izmantojot intravenozu sistēmu sterilu 0,2 vai 0,22 mikronu zemas proteīnu saistīšanas iekšējo filtru saskaņā ar 1. tabulas grafiku.

### **1. tabula. Ieteicamais infūzijas ievadišanas ātrums, ja atšķaidīts 250 ml intravenozajā maisā**

<b>Pagājušais laiks (minūtes)</b>	<b>Infūzijas ātrums (ml/stundā)</b>
0–30	42
31–60	125
61–infūzijas beigas	333

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Smaga aktīva infekcija, tostarp aktīva hroniska infekcija, piemēram, B hepatīts
- Aktīva vai neārstēta latentā tuberkuloze
- Anamnēzē progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)
- Smags imūnās sistēmas nomākums.
- Aktīvi ļaundabīgi audzēji

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstināta jutība

Inebilizumabs var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstinātas jutības reakcijas, kas var ietvert galvassāpes, sliktu dūšu, miegainību, aizdusu, drudzi, sāpes muskuļos, izsitumus vai citus simptomus. Ar infūziju saistītas reakcijas visbiežāk parādījās pirmās infūzijas laikā, taču tika novērotas arī turpmāku infūziju laikā. Lai gan reti, tomēr inebilizumaba klīnisko pētījumu laikā tika novērotas būtiskas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Pirms infūzijas*

Jāveic premedikācija ar kortikosteroīdiem (piemēram, 80-125 mg metilprednizolona intravenozi vai ar līdzvērtīgu preparātu), antihistamīnu (piemēram, ar 25-50 mg difenhidramīna iekšķīgi vai ar līdzvērtīgu preparātu) un pret drudža līdzekli (piemēram, ar 500-650 mg paracetamola vai ar līdzvērtīgu preparātu) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Galvenajā pētījumā inebilizumaba terapijas sākumā tika iekšķīgi lietots 2 nedēļas ilgs kortikosteroīdu kurss (plus 1 nedēļu ilga pakāpeniska devas samazināšana) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### *Infūzijas laikā*

Pacients ir jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas. Infūzijas reakciju pārvaldības ieteikumi ir atkarīgi no reakcijas veida un smaguma. Ja rodas dzīvībai bīstamas infūzijas izraisītas reakcijas, šo zāļu lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un ir jāveic piemērota atbalstošā terapija. Mazāk nopietnu infūzijas reakciju gadījumā ārstēšana var ietvert infūzijas īslaicīgu pārtraukšanu, infūzijas ātruma samazināšanu un/vai simptomātisku ārstēšanu.

### *Pēc infūzijas*

Pacients ir jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas vismaz vienu stundu pēc infūzijas pabeigšanas.

### Infekcijas

Inebilizumabs izraisa perifēro asiņu limfocītu skaita un Ig līmeņa samazināšanos, kas atbilst B šūnu skaita samazināšanās darbības mehānismam. Tika ziņots arī par neitrofilu skaita samazināšanos. Tāpēc inebilizumabs var palielināt uzņēmību pret infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms inebilizumaba lietošanas uzsākšanas laikus (t.i., 6 mēnešu laikā) ir jānosaka pilna asins aina, ieskaitot leikocitārās formulas un imūnglobulīnu līmeņa noteikšanu. Tāpat ieteicams arī periodiski veikt pilnas asins ainas noteikšanu, ieskaitot leikocitārās formulas un imūnglobulīnu līmeņa noteikšanu visu terapijas laiku un pēc terapijas beigām, līdz ir sasniegts B šūnu skaita pieaugums. Pirms katras inebilizumaba infūzijas ir jānosaka, vai pastāv klīniski nozīmīga infekcija. Ja pastāv infekcija, inebilizumaba infūzija ir jāatliek, līdz infekcija tiek novērsta. Pacienti ir jānorāda nekavējoties ziņot ārstam par infekcijas simptomiem. Ja pacientam rodas nopietna oportūnistiska infekcija vai atkārtotas infekcijas un ja Ig līmenis norāda uz imūnās sistēmas darbības traucējumiem, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Visbiežākās infekcijas, par kurām ziņoja ar inebilizumabu ārstēti NMOSD pacienti randomizētajā kontrolētajā periodā (*randomised controlled period* — RCP) un atklātajā periodā (*open-label period* — OLP), bija urīnceļu iekaisums (26,2%), nazofaringīts (20,9%), augšējo elpceļu infekcija (15,6%), gripa (8,9%) un bronhīts (6,7%).

### *B hepatīta vīrusa reaktivācija*

BHV reaktivācijas risks ir novērots ar citām B šūnu skaitu samazinošām antivielām. Pacienti ar hronisku BHV tika izslēgti no inebilizumaba klīniskajiem pētījumiem. Pirms inebilizumaba terapijas uzsākšanas visiem pacientiem ir jāveic BHV skrīnings. BHV dēļ inebilizumabu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu hepatītu un ar pozitīvu rezultātu pret B hepatīta virsmas antigēnu (*hepatitis B surface antigen* — HBsAg) vai B hepatīta serdes antivielu (*hepatitis B core antibody* — HBcAb). Pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā pacientiem, kuri ir hroniski BHV [HBsAg+] nēsātāji, ir jākonsultējas ar aknu slimību speciālistu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *C hepatīta vīruss*

Pacienti ar pozitīvu CHV tika izslēgti no inebilizumaba klīniskajiem pētījumiem. Pirms inebilizumaba terapijas uzsākšanas ir nepieciešams sākotnējais skrīnings, lai noteiktu CHV un sāktu ārstēšanu.

### *Tuberkuloze*

Pirms inebilizumaba ārstēšanas jānovērtē, vai pacientiem nav aktīva tuberkuloze, un jāveic tests latentas infekcijas noteikšanai. Pacienti ar aktīvu tuberkulozi vai pozitīvu rezultātu tuberkulozes skrīningā, bet bez atbilstošas ārstēšanas anamnēzē, pirms inebilizumaba terapijas uzsākšanas ir jākonsultējas ar infekcijas slimības speciālistiem.

## *Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)*

PML ir oportūnistiska galvas smadzeņu vīrusa infekcija, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (*John Cunningham virus* — JCV) un kas parasti rodas pacientiem ar pavājinātu imunitāti un var izraisīt nāvi vai nopietnu invaliditāti. JCV infekcija, kas izraisa PML, ir novērota pacientiem, kas tiek ārstēti ar citām B šūnu skaitu samazinošām antivielām.

Inebilizumaba klīniskajos pētījumos viens pacients nomira pēc tam, kad bija izveidojušies jauni galvas smadzeņu bojājumi, ko nebija iespējams skaidri diagnosticēt. Tomēr diferenciāldiagnoze ietvēra netipisku NMOSD lēkmi, PML vai akūtu diseminētu encefalomielītu.

Ārstiem jāvēro, vai nerodas klīniski simptomi vai atrades magnētiskās rezonanses izmeklējumos (*Magnetic Resonance Imaging* — MRI), kas var norādīt uz PML. MRI atrades var būt vērojamas pirms klīnisku pazīmju vai simptomu rašanās. Tipiskie ar PML saistītie simptomi ir dažādi; tie progresē dienu vai nedēļu laikā un ietver progresējošu vājumu vienā ķermeņa daļā vai ekstremitāšu neveiklību, redzes traucējumus, izmaiņas domāšanā, atmiņā un orientēšanās spējās, izraisot apjukumu un personības pārmaiņas.

Tiklīdz parādās pazīmes vai simptomi, kas var liecināt par PML, ārstēšana ar inebilizumabu ir jāatliek, līdz PML diagnoze ir izslēgta. Jāapsver turpmāka novērtēšana, tostarp konsultācija ar neirologu, MR izmeklēšana, vēlams, ar kontrastvielu, cerebrospinālā šķidrums testēšana, lai noteiktu JC vīrusa DNS, un atkārtoti neiroloģiskie novērtējumi. Ja slimība tiek apstiprināta, ārstēšana ar inebilizumabu ir jāizbeidz.

### *Vēlīna neitropēnija*

Ir ziņots par vēlīnas neitropēnijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan daži gadījumi bija 3. pakāpes, lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes. Par vēlīnās neitropēnijas gadījumiem tika ziņots vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās inebilizumaba infūzijas. Pacientiem ar infekcijas pazīmēm un simptomiem ir ieteicams noteikt neitrofilu skaitu asinīs.

### Pacientu ar nopietni pavājinātu imunitāti ārstēšana

Pacientus ar nopietni pavājinātu imunitāti nedrīkst ārstēt, kamēr stāvoklis netiek novērsts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Inebilizumaba lietošana nav pārbaudīta kopā ar citu imūnsupresantu lietošanu. Kombinējot ar citu imūnsupresīvu terapiju, jāapsver paaugstinātas imūnsupresīvās iedarbības iespējamība.

Pacienti ar zināmu iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu, tostarp HIV infekciju vai splenektomiju, nav pētīti.

### *Vakcinācija*

Jebkāda imunizācija jāveic saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām vismaz 4 nedēļas pirms inebilizumaba terapijas uzsākšanas. Imunizācijas ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām un sekojošas inebilizumaba terapijas efektivitāte un drošums nav pētīts, un terapijas laikā un līdz B šūnu skaita pieaugumam nav ieteicams vakcinēt ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām.

Zīdaiņus, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas inebilizumabu, nedrīkst vakcinēt ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām, kamēr nav apstiprināta zīdaiņa B šūnu skaita atjaunināšanās. Iedarbībai pakļauto zīdaiņu B šūnu skaita samazināšanās var palielināt risku no dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām. Nedzīvas vakcīnas atbilstoši indikācijām var ievadīt pirms B šūnu skaita pieauguma un Ig līmeņa samazināšanās, taču ir jāapsver konsultācija ar kvalificētu speciālistu, lai noteiktu, vai ir izveidojušies aizsargājoša imūnās atbildes reakcija.

## *Laiks līdz B šūnu skaita pieaugumam*

Laiks līdz B šūnu skaita pieaugumam pēc inebilizumaba lietošanas nav zināms. 94% pacientu vismaz sešus mēnešus pēc ārstēšanas saglabājās samazināts B šūnu skaits zem normas zemākās robežas.

### Grūtniecība

Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no inebilizumaba lietošanas grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacientēm jānorāda, ka gadījumā, ja viņām ir grūtniecība vai ja tiek plānota grūtniecība inebilizumaba lietošanas laikā ir jāinformē veselības aprūpes speciālists. Sievietēm reproduktīvā vecumā Uplizna saņemšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Uplizna saņemšanas reizes jālieto efektīva kontracepcijas metode (metodes, kuru rezultātā grūtniecības iestāšanās iespējamība ir mazāka nekā 1%).

### Ļaundabīgi audzēji

Imūnmodulējošas zāles var palielināt ļaundabīgu audzēju rašanās risku. Pamatojoties uz ierobežotu pieredzi par inebilizumaba lietošanu NMOSD pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu), pašreizējie dati neliecina par palielinātu ļaundabīgo audzēju rašanās risku. Tomēr šobrīd nevar izslēgt norobežotu audzēju attīstības risku.

### Nātrija saturs

Šīs zāles satur 48,3 mg nātrija devā, kas ir līdzvērtīgi 2% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Primārais eliminācijas ceļš terapeitiskajām antivielām ir klīrenss ar retikuloendoteliālās sistēmas palīdzību. Citohroma P450 enzīmi, izplūdes sūkņi un olbaltumvielu saistoši mehānismi nav iesaistīti terapeitisko antivielu klīrensā. Tāpēc inebilizumaba un citu zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības iespējama risks ir mazs.

### Vakcinācija

Imunizācijas ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām un sekojošas inebilizumaba terapijas efektivitāte un drošums nav pētīts. Reakcija uz vakcināciju var būt traucēta, ja B šūnu skaits ir samazinājies. Ieteicams pacientiem pabeigt imunizācijas pirms inebilizumaba terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Imūnsupresanti

Inebilizumabs ir pārbaudīts un to ir paredzēts lietot kā monoterapiju šai indikācijai. Dati par drošumu vai efektivitāti, kombinējot inebilizumabu ar citiem imūnsupresantiem, nav pieejami. Galvenajā pētījumā inebilizumaba terapijas sākumā visi pacienti iekšķīgi lietoja 2 nedēļas ilgu kortikosteroīdu kursu (plus 1 nedēļu devas pakāpeniskas samazināšanas laikā).

Imūnsupresantu, tostarp sistēmisko kortikosteroīdu lietošana vienlaicīgi ar inebilizumabu var palielināt infekcijas risku. Inebilizumaba iedarbība uz B šūnām un imūnglobulīniem var turpināties 6 mēnešus vai ilgāk pēc lietošanas.

Uzsākot inebilizumaba lietošanu pēc citām imūnsupresīvām terapijām ar ilgstošu imūno iedarbību vai uzsākot citas imūnsupresīvas terapijas ar ilgstošu imūno iedarbību pēc inebilizumaba, jāņem vērā šo zāļu darbības ilgums un darbības veids, jo iespējama imūnsupresīvās iedarbības summēšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Uplizna saņemšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Uplizna saņemšanas reizes jālieto efektīva kontracepcijas metode (metodes, kuru rezultātā grūtniecības iestāšanās iespējamība ir mazāka nekā 1%).

##### Grūtniecība

Dati par inebilizumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Inebilizumabs ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas, un ir zināms, ka imūnglobulīni šķērso placentāro barjeru. Ir ziņots par pārejošu perifēro B šūnu skaita samazināšanos un limfocitopēniju zīdaiņiem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēmušas citas B šūnu skaitu samazinošas antivielas.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti, tomēr tie ir uzrādījuši B šūnu skaita samazināšanos augļa aknās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā jāizvairās no ārstēšanas ar inebilizumabu, izņemot, ja iespējama ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

Ja zāles tiek lietotas grūtniecības laikā, var būt sagaidāma B šūnu skaita samazināšanās jaundzimušajiem, par ko liecina zāļu farmakoloģiskās īpašības un pētījumi ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamās B šūnu skaita samazināšanās ilgums zīdaiņiem, kuri bijuši pakļauti inebilizumaba iedarbībai *in utero*, un B šūnu skaita samazināšanās ietekme uz vakcīnu drošumu un efektivitāti nav zināma (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ jaundzimušajiem B šūnu skaita samazināšanās ir jānovēro, un vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām, piemēram, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcīnu, jāatliek, līdz ir atjaunojies zīdaiņa B šūnu skaits (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Inebilizumaba ietekme uz sievietēm, kuras baro ar krūti, nav pētīta. Nav zināms, vai inebilizumabs izdalās cilvēka pienā. Cilvēkiem IgG antivielas izdalās pienā pirmajās dienās pēc dzimšanas, un drīz pēc tam samazinās līdz zema koncentrācijai.

Līdz ar to šajā īsajā laika periodā nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Pēc tam Uplizna var lietot barošanas ar krūti laikā, ja tas ir klīniski nepieciešams. Tomēr, ja paciente tika ārstēta ar Uplizna līdz pat pēdējiem grūtniecības mēnešiem, barošanu ar krūti var sākt uzreiz pēc dzemdībām.

##### Fertilitāte

Dati par inebilizumaba ietekmi uz cilvēku fertilitāti ir ierobežoti, tomēr pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši samazinātu fertilitāti. Šo neklīnisko atradņu klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Līdz šim ziņotā farmakoloģiskā aktivitāte un blakusparādības liecina, ka inebilizumabs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošības profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās ar nevēlamās blakusparādības inebilizumabu ārstētiem pacientiem gan RCP, gan OLP periodā bija urīnceļu infekcija (26,2%), nazofaringīts (20,9%), augšējo elpceļu infekcija (15,6%), sāpes locītavās (17,3%) un muguras sāpes (13,8%).



Visbiežāk ziņotās būtiskās nevēlamās blakusparādības ar inebilizumabu ārstētiem pacientiem gan RCP, gan OLP bija infekcijas (11,1%) (tostarp urīnceļu infekcijas (4,0%), pneimoniya (1,8%) un NMOSD (1,8%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots NMOSD inebilizumaba klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši šādām biežuma kategorijām: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**2. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlama reakcija</b>	<b>Biežums</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts, gripa	Ļoti bieži
	Pneimoniya, celulīts, jostas roze, sinusīts	Bieži
	Sepse, zemādas abscess, bronholīts	Retāk
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Limfopēnija, neitropēnija, vēlīna neitropēnija	Bieži
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Sāpes locītavās, sāpes mugurā	Ļoti bieži
<b>Izmeklējumi</b>	Samazināts imūnglobulīnu līmenis	Ļoti bieži
<b>Ievainojumi, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Inebilizumabs var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, kas var ietvert galvassāpes, sliktu dūšu, miegainību, aizdusu, drudzi, sāpes muskuļos, izsitumus vai citus simptomus. Visi pacienti saņēma premedikāciju. Infūzijas reakcijas novēroja 9,2% NMOSD pacientu pirmā inebilizumaba kursa laikā, salīdzinot ar 10,7% ar placebo ārstētiem pacientiem. Ar infūziju saistītas reakcijas visbiežāk parādījās pirmās infūzijas laikā, taču tika novērotas arī turpmāku infūziju laikā. Lielākā daļa ar infūziju saistīto reakciju, par kurām ziņoja ar inebilizumabu ārstētie pacienti, bija vieglas vai vidēji smagas.

### *Infekcijas*

Par infekciju ziņoja 74,7% NMOSD pacientu, kuri tika ārstēti ar inebilizumabu RCP un OLP. Visbiežākās infekcijas bija urīnceļu iekaisums (26,2%), nazofaringīts (20,9%), augšējo elpceļu infekcija (15,6%), gripa (8,9%) un bronhīts (6,7%). Nopietnas infekcijas, par kurām ziņoja vairāk nekā viens ar inebilizumabu ārstēts pacients, bija urīnceļu infekcija (4,0%) un pneimonija (1,8%). Lai uzzinātu, kā rīkoties infekcijas gadījumā, skatīt 4.4. apakšpunktu.

### *Oportūnistiskas un nopietnas infekcijas*

RCP laikā nevienā no ārstēšanas grupām netika novērotas oportūnistiskas infekcijas, un radās tikai viena 4. pakāpes infekcijas izraisīta nevēlama blakusparādība (netipiska pneimonija) pacientam, kurš tika ārstēts ar inebilizumabu. OLP laikā diviem ar inebilizumabu ārstētiem pacientiem (0,9%) radās oportūnistiska infekcija (viena no tām netika apstiprināta), un trim ar inebilizumabu ārstētiem pacientiem (1,4%) radās 4. pakāpes infekcijas izraisīta nevēlamā blakusparādība. Informāciju par rīcību infekcijas gadījumā skatīt 4.4. apakšpunktā.

## Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

### *Imūnglobulīnu līmeņa samazināšanās*

Lietojot inebilizumabu, atbilstoši tā darbības mehānismam, vidējais imūnglobulīna līmenis samazinājās. 6,5 mēnešu ilga RCP beigās to pacientu īpatsvars, kuriem līmenis bija zemāks par zemāko normas robežu, bija šāds: IgA - 9,8% inebilizumaba un 3,1% placebo grupā, IgE - 10,6% inebilizumaba un 12,5% placebo grupā, IgG - 3,8% inebilizumaba un 9,4% placebo grupā, un IgM - 29,3% inebilizumaba un 15,6% placebo grupā. Tika ziņots par vienu samazināta IgG līmeņa nevēlamo blakusparādību (2. pakāpe, OLP laikā). To ar inebilizumabu ārstēto pacientu īpatsvars, kuriem IgG līmenis bija zem normas zemākās robežas, pēc 1 gada, bija 7,4%, bet pēc 2 gadiem — 9,9%. Sistēmiskās iedarbības ilguma mediānai esot 3,2 gadiem, vidēja IgG līmeņa pazeminājums (300 līdz <500 mg/dl) biežums bija 14,2%, bet smaga IgG līmeņa pazeminājuma biežums (<300 mg/dl) bija 3,6%.

### *Samazināts neitrofilu skaits*

Pēc 6,5 ārstēšanas mēnešiem neitrofilu skaitu  $1-1,5 \times 10^9/l$  (2. pakāpe) novēroja 7,5% ar inebilizumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,8% ar placebo ārstēto pacientu. Neitrofilu skaitu  $0,5-1,0 \times 10^9/l$  (3. pakāpe) novēroja 1,7% ar inebilizumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0% ar placebo ārstēto pacientu. Neitropēnija parasti bija pārejoša un nebija saistīta ar nopietnām infekcijām.

### *Samazināts limfocītu skaits*

Pēc 6,5 ārstēšanas mēnešiem limfocītu skaita samazināšanos biežāk novēroja pacientiem, kuri tika ārstēti ar inebilizumabu, nevis placebo: limfocītu skaitu starp  $500- < 800/mm^3$  (2. pakāpe) novēroja 21,4% ar inebilizumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 12,5% ar placebo ārstēto pacientu. Limfocītu skaitu starp  $200- < 500/mm^3$  (3. pakāpe) novēroja 2,9% ar inebilizumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar

1,8% ar placebo ārstēto pacientu. Šī atrade atbilst B šūnu skaita samazināšanās darbības mehānismam, jo B šūnas ir limfocītu populācijas apakšgrupa.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Lielākā inebilizumaba deva, kas tika pārbaudīta autoimūniem pacientiem, bija 1200 mg, ievadot kā divas 600 mg intravenozas infūzijas ar 2 nedēļu starplaiku. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas inebilizumaba pivotālajā klīniskajā pētījumā novērotajām.

Pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota; infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jānovēro, vai pacientam nerodas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un pēc nepieciešamības jānodrošina atbalstoša ārstēšana.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA47

#### Darbības mehānisms

Inebilizumabs ir monoklonāla antivielu, kas specifiski saistās ar CD19, šūnu virsmas antigēnu, kas atrodas uz B šūnu priekštečiem un nobriedušiem B šūnu limfocītiem, tostarp plazmablastiem un dažām plazmas šūnām. Pēc šūnu virsmas saistīšanās ar B limfocītiem inebilizumabs atbalsta no antivielām atkarīgu šūnu citolīzi (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* — ADCC) un no antivielām atkarīgu šūnu fagocitozi (*antibody-dependent cellular phagocytosis* — ADCP). Tiek uzskatīts, ka B šūnām ir svarīga nozīme NMOSD patoģenēzē. Precīzs mehānisms, ar kādu inebilizumabs terapeitiski iedarbojas NMOSD gadījumā, nav zināms, bet tiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar B šūnu skaita samazināšanos un var ietvert antivielu sekrēciju nomākšanu, antigēna prezentēšanu, B šūnu un T šūnu mijiedarbību un iekaisuma mediatoru veidošanos.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Inebilizumaba farmakodinamiskā iedarbība tika novērtēta ar testu CD20+ B šūnu noteikšanai, jo inebilizumabs var ietekmēt testu CD19+ B šūnu noteikšanai. Ārstēšana ar inebilizumabu samazina CD20+ B šūnu skaitu asinīs 8 dienas pēc infūzijas. Klīniskajā pētījumā ar 174 pacientiem CD20 + B šūnu skaits samazinājās zem zemākās normas robežas 4 nedēļu laikā 100% pacientu, kuri tika ārstēti ar inebilizumabu, un saglabājās zem normas zemākās robežas 94% pacientu 28 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Laiks līdz B šūnu skaita pieaugumam pēc inebilizumaba lietošanas nav zināms.

Pivotālajā pētījumā NMOSD pacientiem antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies* — ADA) izplatība bija 14,7% OLP beigās; ārstēšanas laikā noteiktu ADA kopējā sastopamība bija 7,1% (16 no 225), un laika gaitā, ārstējot ar inebilizumabu, mazinājās ADA-pozitīvo laika punktu sastopamība un titrs. ADA-pozitīvam stāvoklim nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz FK un FD (B šūnu) parametriem, un tas neietekmēja ilgtermiņa drošuma profilu. ADA statuss neietekmēja efektivitātes iznākumu; tomēr ietekmi nevar pilnībā novērtēt, ņemot vērā ar inebilizumaba lietošanu saistīto ADA nelielo sastopamību.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Inebilzumaba efektivitāte NMOSD ārstēšanā tika pētīta randomizētā (3:1), dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pieaugušajiem ar AQP4-IgG seropozitīvu vai seronegatīvu NMOSD. Pētījumā bija iekļauti pacienti, kuriem iepriekšējā gadā bija bijusi vismaz viena akūta NMOSD lēkme vai vismaz 2 lēkmes iepriekšējo 2 gadu laikā, kuru dēļ bija nepieciešama glābšanas terapija (piemēram, steroīdi, plazmas apmaiņa, intravenozs imūnglobulīns), un kuru paplašinātās invaliditātes nozīmīguma skalas (*Expanded Disability Severity Scale* — EDSS) vērtējums bija  $\leq 7,5$  (pacienti ar 8,0 punktiem bija piemēroti, ja pacienti pamatoti varēja piedalīties). Pacienti tika izslēgti, ja iepriekš bija veikta ārstēšana ar imūnsupresīvu terapiju katrai šādai terapijai noteiktā intervālā. Fona imūnsupresantu terapijas NMOSD lēkmju profilaksei nebija atļautas. Galvenajā pētījumā inebilzumaba terapijas sākumā tika izmantots 2 nedēļu perorālo kortikosteroīdu kurss (un papildus pakāpeniska devas samazināšanai 1 nedēļas garumā).

Pacienti tika ārstēti ar intravenozām inebilzumaba infūzijām, 300 mg 1. dienā un 15. dienā, vai ar atbilstošu placebo, un pēc viņus novēroja līdz 197 dienām vai līdz apstiprinātai lēkmei; tas apzīmēts kā randomizētais kontrolētais periods (RCP). Visas iespējamās lēkmes vērtēja maskēta, neatkarīga apspriedes komiteja (*Adjudication Committee* — AC), kas noteica, vai lēkme atbilst protokolā noteiktajiem kritērijiem. Lēkmes kritēriji ļāva atpazīt lēkmes visās jomās, kuras skāra NMOSD (optiskais neiīts, mielīts, smadzenes un iegarenās smadzenes), un tika iekļauti kritēriji, kuru pamatā bija tikai būtiskas klīniskas izpausmes, kā arī kritēriji, kas pastiprināja pieticīgākus klīniskos atklājumus ar MRI lietošanu (skatīt 3. tabulu).

### **3. tabula. Pārskats par protokolā definētajiem NMOSD lēkmes kritērijiem**

<b>Joma</b>	<b>Reprezentatīvie simptomi</b>	<b>Tikai klīniskie konstatējumi</b>	<b>Klīniskie un radioloģiskie konstatējumi</b>
Redzes nervs	Neskaidra redze Redzes zudums Sāpes acīs	8 kritēriji, pamatojoties uz redzes asuma izmaiņām vai relatīvu aferentu zīlītes defektu ( <i>relative afferent pupillary defect</i> — RAPD)	3 kritēriji, kuru pamatā ir redzes asuma izmaiņas vai RAPD un atbilstošas MR atrades redzes nervā
Muguras smadzenes	Dziļas vai radikulāras sāpes Ekstremitātes parestēzija Vājums Sfinktera disfunkcija Lermita sindroms (ne atsevišķi)	2 kritēriji, pamatojoties uz izmaiņām piramidālajā, urīnpūšļa/zarnu vai sensorajā funkcionālos vērtējumos	2 kritēriji, pamatojoties uz izmaiņām piramidālajā, urīnpūšļa/zarnu vai sensorajā funkcionālajā vērtējumā, un atbilstošas MR atrades muguras smadzenēs

Joma	Reprezentatīvie simptomi	Tikai klīniskie konstatējumi	Klīniskie un radioloģiskie konstatējumi
Smadzeņu stumbrs	Slikta dūša Nekontrolējama vemšana Nekontrolējamas žagas Citas neiroloģiskas pazīmes (piemēram, redzes dubultošanās, dizartrijs, disfāģija, vertigo, okulomotorā trieka, vājums, nistagms, citas kraniālās nervu anomālijas)	Nav	2 kritēriji, pamatojoties uz simptomiem vai izmaiņām smadzeņu stumbra/smadzenīšu funkcionālajā vērtējumā un atbilstošas MR atrades smadzeņu stumbkā
Galvas smadzenes	Encefalopātija Hipotalāma disfunkcija	Nav	1 kritērijs, pamatojoties uz izmaiņām galvas smadzeņu/maņu/piramidālajā funkcionālajā vērtējumā un atbilstošas MR atrades galvas smadzenēs

Pacienti, kuriem bija AC noteikta lēkme RCP vai kuri pabeidza 197. dienas vizīti bez lēkmes, izgāja no RCP, un viņiem bija iespēja iesaistīties OLP un uzsākt vai turpināt ārstēšanu ar inebilizumabu.

Pavisam tika iesaistīti 230 pacienti: 213 pacienti bija AQP4-IgG seropozitīvi pacienti, un 17 bija seronegatīvi pacienti; 174 pacienti tika ārstēti ar inebilizumabu un 56 pacienti pētījuma RCP tika ārstēti ar placebo. No 213 AQP4-IgG seropozitīvajiem pacientiem 161 tika ārstēts ar inebilizumabu, bet 52 pacienti pētījuma RCP tika ārstēti ar placebo. Par AQP4-IgG seropozitīvajiem pacientiem ir pieejami sākotnējie un efektivitātes rezultāti.

Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturlielumi 2 terapijas grupās bija sabalansēti (skatīt 4. tabulu).

#### 4. tabula. AQP4-IgG seropozitīvo NMOSD pacientu demogrāfiskie rādītāji un pamatrādītāji

Rādītājs	Placebo N = 52	Inebilizumabs N = 161	Kopā N = 213
Vecums (gadi): vidējā vērtība (standarta novirze [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Vecums $\geq$ 65 gadi, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Dzimums: vīrietis, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Dzimums: sieviete, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Paplašinātā invaliditātes statusa skala (EDSS): vidējā vērtība (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Slimības ilgums (gadi): vidējā vērtība (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Iepriekš bijušo recidīvu skaits: $\geq$ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Recidīvu skaits gadā: vidējā vērtība (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

NMOSD lēkmju gadījumā pēc nepieciešamības tika sākta glābšanas terapija. Lai samazinātu ar infūziju saistīto reakciju risku, pirms pētāmo zāļu ievadīšanas visi pacienti saņēma premedikāciju.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija laiks (dienas) no 1. dienas līdz AC noteiktas NMOSD lēkmes sākumam 197. dienā vai pirms tās. Papildu galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija EDSS rādītāja pasliktinājums RCP pēdējā vizītē salīdzinājumā ar sākumstāvokli, zema kontrasta redzes asuma binokulārā rādītāja, ko noteica ar zema kontrasta *Landolt C Broken Rings Chart* diagrammu,

izmaiņas RCP pēdējā vizītē salīdzinājumā ar sākumstāvokli, kumulatīvais kopējais aktīvu MR bojājumu (jauni ar gadolīniju pastiprināti vai jauni/palielinoši T2 bojājumi) skaits RCP laikā, kā arī ar NMOSD saistītu pacientu hospitalizācijas gadījumu skaits. Tika uzskatīts, ka pacientam ir pasliktinājies EDSS vērtējums, ja bija izpildīts viens no šādiem kritērijiem: (1) pasliktināšanās par 2 vai vairāk punktiem EDSS punktu skalā pacientiem ar sākotnējo punktu skaitu 0; (2) pasliktināšanās par 1 vai vairāk punktiem EDSS punktu skalā pacientiem ar sākotnējo punktu skaitu 1 līdz 5; (3) pasliktināšanās par 0,5 vai vairāk punktiem EDSS punktu skalā pacientiem ar sākotnējo punktu skaitu 5,5 vai vairāk. Lai gan OLP laikā nebija nevienu salīdzinājuma zāļu, tika noteikts lēkmju skaits gadā gan randomizētās, gan atklātās terapijas laikā.

AQP4-IgG seropozitīvo pacientu rezultāti ir parādīti 5. tabulā un 1. attēlā. Šajā pētījumā ārstēšana ar inebilizumabu statistiski nozīmīgi samazināja AC noteiktu NMOSD lēkmju risku, salīdzinot ar ārstēšanu ar placebo (riska attiecība: 0,227,  $p < 0,0001$ ; AC noteiktu NMOSD lēkmju riska samazinājums par 77,3%) AQP4-IgG seropozitīviem pacientiem. AQP4-IgG seronegatīviem pacientiem ieguvums no terapijas netika novērots.

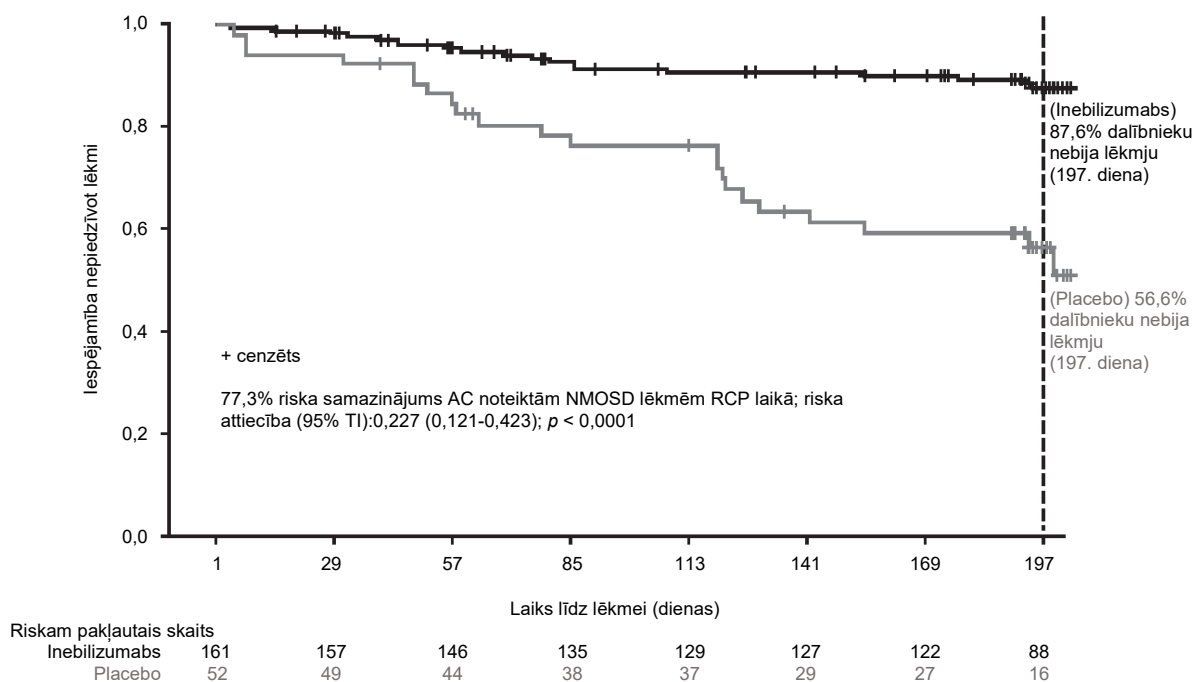
Inebilizumaba grupā EDSS pasliktināšanās bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā (14,9% pret 34,6% pacientu). Pētījuma grupās nebija atšķirības zema kontrasta redzes asuma binokulārā punktu skaita ziņā. Inebilizumaba pētījuma grupā bija mazāks aktīvu MR bojājumu vidējais kumulatīvais skaits (1,7 pret 2,3) un mazāks ar NMOSD saistīto hospitalizācijas gadījumu vidējais kumulatīvais skaits (1,0 pret 1,4).

#### 5. tabula. Efektivitātes rezultāti galvenajā pētījumā AQP4-IgG seropozitīviem pacientiem ar NMOSD

	Ārstēšanas grupa	
	Placebo N = 52	Inebilizumabs N = 161
<b>Laiks līdz izskatīšanas komitejas noteiktai lēkmei (primārais efektivitātes mērķa kritērijs)</b>		
Pacientu ar lēkmēm skaits (%)	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Riska attiecība (95% TI) <sup>a</sup>	0,227 (0,1214, 0,4232)	
p vērtība <sup>a</sup>	< 0,0001	

<sup>a</sup> Cox regresijas metode ar placebo kā atsauces grupu.

## 1. attēls. Kaplana-Meiera līkne: laiks līdz pirmajai AC noteiktajai NMOSD lēkmei RCP AQP4-IgG seropozitīviem pacientiem



AC apspriedes komiteja; AQP4-IgG anti-akvaporīna-4 imūnglobulīns G; TI ticamības intervāls; NMOSD optiskā neiromielīta traucējumi; RCP randomizēts kontroles periods.

RCP un OLP laikā AC noteikto NMOSD lēkmju skaits gadā tika analizēts kā sekundārais mērķa kritērijs, un AQP4-IgG seropozitīviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar inebilizumabu, rezultāts bija 0,09.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu par inebilizumabu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās par NMOSD (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

#### Uzsūkšanās

Inebilizumabs tiek ievadīts kā intravenoza infūzija.

#### Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aplēstais tipiskais inebilizumaba centrālais un perifērais izklijes tilpums bija attiecīgi 2,95 l un 2,57 l.

#### Biotransformācija

Inebilizumabs ir humanizēta IgG1 monoklonālā antivielā, ko degradē organismā plaši izplatīti proteolītiskie enzīmi.

#### Eliminācija

Pieaugušiem pacientiem ar NMOSD terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 18 dienas. Populācijas farmakokinētikas analīzē aplēstais inebilizumaba sistēmiskais klīrensns pirmās kārtas eliminācijas ceļā bija 0,19 l/dienā. Pie zemiem farmakokinētiskās iedarbības līmeņiem inebilizumabs, iespējams, bija pakļauts receptoru (CD19) mediētajam klīrensam, kas ar laiku, iespējams, samazinājās B šūnu skaita samazināšanās dēļ inebilizumaba ārstēšanas rezultātā.

## Īpašas populācijas

### *Pediātriskā populācija*

Inebilizumabs nav pētīts pusaudžiem un bērniem.

### *Vecāki cilvēki*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, vecums neietekmē inebilizumaba klirensu.

### *Dzimums, rase*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka netika novērota nozīmīga dzimuma un rases ietekme uz inebilizumaba klirensu.

### *Nieru darbības traucējumi*

Nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi, lai noteiktu nieru darbības traucējumu ietekmi uz inebilizumabu. Ņemot vērā IgG monoklonālās antivielas lielo molekulasmasu un hidrodinamisko izmēru, nav paredzama inebilizumaba filtrācija caur glomerulām. Populācijas farmakokinētikas analīzē inebilizumaba klirensis pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem bija līdzīgs kā pacientiem ar normālu aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi, lai noteiktu aknu darbības traucējumu ietekmi uz inebilizumabu. Klīniskajos pētījumos neviens pacients ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav bijis pakļauts inebilizumaba iedarbībai. IgG monoklonālās antivielas netiek primāri izvadītas caur aknām; tādēļ nav paredzams, ka aknu funkcijas pārmaiņas varētu ietekmēt inebilizumaba klirensu. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, sākotnējiem aknu funkciju biomarķieriem (ASAT, AF un bilirubīns) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz inebilizumaba klirensu.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Inebilizumabu novērtēja kombinētā auglības un embrija-augļa attīstības pētījumā huCD19 Tg peļu mātītēm un tēviņiem, ievadot intravenozas 3 un 30 mg/kg devas. Netika novērota ietekme uz embrija-augļa attīstību, tomēr ar abām pētītajām devām novēroja ar terapiju saistītu fertilitātes indeksa samazināšanos. Šīs atrades nozīme cilvēkiem nav zināma. Turklāt B šūnu attīstības vietā samazinājās B šūnu populācijas peļu augļiem, kas dzimuši ar inebilizumabu ārstētiem dzīvniekiem, salīdzinot ar kontroles dzīvnieku pēcnācējiem, kas liecina, ka inebilizumabs šķērso placentu un samazina B šūnu skaitu.

Kombinētajā auglības un embrija-augļa attīstības pētījumā toksikokinētiskie paraugi tika ņemti reti; pamatojoties uz pirmās devas maksimālo koncentrāciju ( $C_{max}$ ), sistēmiskās iedarbība ar 3 un 30 mg/kg huCD19 Tg peļu mātītēm bija attiecīgi 0,4 reizes un 4 reizes lielāka nekā tad, ja lieto 300 mg terapeitisko devu.

Prenatālās/postnatālās attīstības pētījumā ar transgēnām pelēm inebilizumaba lietošana mātītēm no 6. grūtniecības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja B šūnu populācijas samazināšanos pēcnācējiem 50. dienā pēc dzimšanas. B šūnu populācijas pēcnācējiem atjaunojās pēc 357. dienas pēc dzimšanas. Imūnā atbildes reakcija pret neoantigēnu to dzīvnieku pēcnācējiem, kuri tika ārstēti ar inebilizumabu, bija samazināta salīdzinājumā ar kontroles dzīvnieku pēcnācējiem, kas liecina par normālas B šūnu funkcijas traucējumiem.



## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Nātrija hlorīds  
Trehalozes dihidrāts  
Polisorbāts 80 [E433]  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

#### Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas

Sagatavotais infūzijas šķīdums jāievada nekavējoties. Ja to neievada nekavējoties, pirms infūzijas sākuma uzglabāt ledusskapī līdz 24 stundām 2–8 °C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml koncentrāta 1. klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un nespīdīgu pelēku noņemamu alumīnija vāciņu.  
Iepakojumā ir 3 flakoni.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

#### Infūzijas šķīduma sagatavošana

Pirms intravenozās infūzijas sākuma sagatavotajam infūzijas šķīdumam jābūt istabas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C.

Koncentrāts vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Flakons jālikvidē, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur atsevišķas svešķermeņa daļiņas.

- Flakonu nedrīkst kratīt.
- Flakons ir jāuzglabā vertikāli.
- Paņemiet intravenozo maisu, kas satur 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām. Inebilizumaba atšķaidīšanai nelietojiet citus šķīdinātājus, jo to lietošana nav pārbaudīta.
- Izvelciet 10 ml Uplizna no katra no 3 flakoniem, kas atrodas kastītē, un pārnesiet kopumā 30 ml devu 250 ml intravenozajā maisā. Atšķaidīto šķīdumu sajauciet, viegli apgriežot to ačgārnī. Nekratīt šķīdumu.

## Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1602/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2022. gada 25. aprīlis.

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)  
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS  
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ  
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu:zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska samazināšanas pasākumi**

Pirms UPLIZNA ieviešanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar valsts kompetento iestādi ir jāsaskaņo izglītības programmas saturs un formāts, tostarp saziņas līdzekļi, izplatīšanas kārtība un jebkuri citi programmas aspekti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks katrā dalībvalstī, kurā UPLIZNA tiek tirgots, visiem veselības aprūpe profesionāļiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri izrakstīs un lietos UPLIZNA, nodrošina šādu izglītības paketi:

**- Pacienta karte**

**Pacienta kartē** ir jābūt šādai pamatinformācijai:

- Kas ir inebilizumabs un kā tas darbojas
- Kas ir neiromielīta optiskā spektra traucējumi (NMOSD)
- Informācija par to, ka ārstēšana ar inebilizumabu var palielināt nopietnu infekciju, vīrusu reaktivācijas, oportūnistisku infekciju un PML risku
- Brīdinājums par savlaicīgas medicīniskās palīdzības meklēšanu infekcijas un PML pazīmju un simptomu gadījumā
- Brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu jebkurā laikā, tostarp ārkārtas apstākļos, ka pacients saņem inebilizumabu
- Ārstējošā ārsta/centra kontaktinformācija

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Uplizna 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
inebilizumab

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg inebilizumaba (10 mg/ml).

Ievadāmā šķīduma galīgā koncentrācija pēc atšķaidīšanas ir 1,0 mg/ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, nātrija hlorīds, trehalozes dihidrāts un ūdens injekcijām.

Papildinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
3 flakoni

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas ir jāatšķaida.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Nekratīt.  
Flakoni ir jāuzglabā vertikāli.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP



## Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas

Sagatavotais infūzijas šķīdums jāievada nekavējoties. Ja to neievada nekavējoties, pirms infūzijas sākuma uzglabāt ledusskapī līdz 24 stundām 2–8 °C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā.

Iznīcināšanas datums:

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Nesasaldēt.

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

### **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

### **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1602/001

### **13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

### **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

### **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

### **16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

### **17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
STIKLA FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Uplizna 100 mg sterils koncentrāts  
inebilizumab  
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Nekrafīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

10 mg/ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Uplizna 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai inebilizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Uplizna un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Uplizna lietošanas
3. Kā Uplizna tiek lietots
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Uplizna
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Uplizna un kādam nolūkam to lieto

Uplizna satur aktīvo vielu inebilizumabu un pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālajām antivielām. Tas ir proteīns, kas vērstas pret antivielas vairojošajām šūnām imūnajā sistēmā (organisma dabīgās aizsargspējas), ko sauc par B šūnām.

Uplizna lieto, lai samazinātu lēkmju risku pieaugušajiem ar retu slimību, ko sauc par optiskā neiromielīta traucējumiem (*neuromyelitis optica spectrum disorders* — NMOS), kas ietekmē acs nervu un muguras smadzeņu darbību. Tiek uzskatīts, ka šis stāvoklis rodas, imūnajai sistēmai kļūdaini uzbrūkot nerviem organismā. Uplizna lieto pacientiem ar NMOSD, kuru B šūnas veido antivielas pret akvaporīnu-4, proteīnu, kam ir svarīga loma nervu darbībā.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Uplizna lietošanas

**Nelietojiet Uplizna šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija pret inebilizumabu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir nopietna aktīva infekcija, piemēram, B hepatīts;
- ja Jums ir aktīva vai neārstēta latentā tuberkuloze;
- ja Jums anamnēzē ir progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML), retāk sastopama, bet nopietna smadzeņu infekcija, ko izraisa vīruss;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir smagi imūnās sistēmas traucējumi;
- ja Jums ir vēzis.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Uplizna saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir vai domājat, ka Jums ir infekcija;
- kādreiz esat lietojis, lietojat vai plānojat lietot zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu, vai citus līdzekļus NMOSD ārstēšanai. Šīs zāles var palielināt infekcijas risku;
- Jums kādreiz ir bijis **B hepatīts** vai esat B hepatīta vīrusa nēsātājs;
- esat nesen vakcinējies vai plānojat vakcinēties. Jebkuras nepieciešamās vakcīnas ir jāsaņem vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas sākšanas ar Uplizna.

### **Ar infūziju saistītas reakcijas**

Uplizna var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, kas var ietvert galvassāpes, sliktu dūšu, miegainību, aizdusu, drudzi, sāpes muskuļos, izsitumus vai citus simptomus. Ja parādās simptomi, ārstēšana var tikt pārtraukta vai apturēta.

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem, jo tās nav pētītas šajā populācijā.

### **Citas zāles un Uplizna**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

#### Grūtniecība

Uplizna nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo zāles var šķērsot placentu un ietekmēt mazuli. Ja esat reproduktīvā vecumā, Jums ir jālieto kontracepcija un jāturpina tā lietot, tiklīdz sākat lietot Uplizna. Ja ārsts iesaka pārtraukt ārstēšanu, turpiniet lietot kontracepciju līdz 6 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Uplizna nokļūst mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā barot savu bērnu, ja sākat ārstēšanu ar Uplizna.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka Uplizna ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Uplizna satur nātriju**

Šīs zāles satur 48 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā infūzijā. Tas ir līdzvērtīgi 2% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **3. Kā Uplizna tiek lietots**

Uplizna ievada pilienu veidā vēnā (infūzija) ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze NMOSD pacientu ārstēšanā.

Ieteicamā deva ir 300 mg.

Divas nedēļas pēc pirmās devas tiek ievadīta otra deva, un pēc tam deva tiek ievadīta ik pēc 6 mēnešiem.

Jums tiks dotas citas zāles pusstundu vai stundu pirms infūzijas, lai mazinātu blakusparādību risku. Ārsts vai medmāsa Jūs uzraudzīs infūzijas laikā un stundu pēc tam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts pirms ārstēšanas ar Jums apspriedīs iespējamās blakusparādības un izskaidros Uplizna radīto risku un ieguvumu.

## **Nopietnās blakusparādības**

**Visnopietnākās blakusparādības** ir ar infūziju saistītas reakcijas un infekcijas (skatīt 2. punktu). Šīs blakusparādības var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pat pēc ārstēšanas beigām. Vienlaikus var būt vairāk par vienu blakusparādību. Ja Jums ir ar infūziju saistīta reakcija vai infekcija, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Citas blakusparādības**

**Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- infekcija degunā, rīklē, deguna blakusdobumos un/vai plaušās;
- saaukstēšanās;
- gripa;
- locītavu sāpes;
- sāpes mugurā;
- samazināts imūnglobulīna līmenis.

**Bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mazāks par normālo leikocītu skaitu asinīs, dažreiz 4 nedēļas vai vairāk pēc pēdējās Uplizna devas;
- pietūkuši deguna blakusdobumi, ko parasti izraisa infekcija;
- pneimonija (plaušu infekcija);
- celulīts, potenciāli nopietna baktēriāla ādas infekcija;
- jostas roze (*herpes zoster*-sāpīgi, pūšļu izraisīti izsitumi vienā ķermeņa daļā);
- reakcija pret Uplizna infūziju (skatīt "Ar infūziju saistītas reakcijas" iepriekš).

**Retāk** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcija asinīs (sepsē), neparasti smaga reakcija pret infekciju;
- progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML), retāk sastopama, bet nopietna smadzeņu infekcija, ko izraisa vīruss;
- abscess (infekcija zem ādas, ko parasti izraisa baktērijas);
- bronholīts – infekcija, ko elpceļos izraisa vīruss.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Uplizna**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasadēt.

Nelietot šīs zāles, ja pamanāt daļiņas vai krāsas izmaiņas.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Uplizna satur**

- Aktīvā viela ir inebilizumabs.
- Katrs flakons satur 100 mg inebilizumaba.
- Pārējās sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, nātrijs hlorīds, trehalozes dihidrāts un ūdens injekcijām.

### **Uplizna ārējais izskats un iepakojums**

Uplizna 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir caurspīdīgs līdz nedaudz lāsmojošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens šķīdums. Vienā kastītē ir 3 flakoni.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.