

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Uplizna 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' inebilizumab f' 10 mL f'konċentrazzjoni ta' 10 mg/mL. Il-konċentrazzjoni finali wara d-dilwizzjoni hija ta' 1.0 mg/mL.

Inebilizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat magħmul f'razza ta' ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 16.1 mg ta' sodium f'kull kunjett.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kemxejn safranija. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.0 u ożmolalità ta' madwar 280 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Uplizna huwa indikat bħala monoterapija għat-ttrattament ta' pazjenti adulti b'disturbi fl-ispettru ta' newromajelite ottika (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorders*) li huma seropozittivi għal anti-aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-ttrattament għandu jinbada taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-ttrattament ta' NMOSD u b'aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jimmaniġġja reazzjonijiet severi potenzjali bħal reazzjonijiet serji relatati mal-infużjoni.

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet għall-infużjoni matul u għal mill-inqas siegħa wara t-tlestija tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Valutazzjonijiet qabel l-ewwel doża ta' inebilizumab

Qabel ma jinbada t-ttrattament, għandu jsir ittestjar għal

- Immunoglobulini kwantitattivi fis-serum, għadd ta' ċelluli B, u għadd sħiħ tad-demem (CBC, *complete blood count*), inklużi d-differenzjali (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
- Ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV, *Hepatitis B virus*) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)

- Ttestjar għall-virus tal-epatite C (HCV, *Hepatitis C virus*) u trattament li beda qabel ma beda t-trattament b'inebilizumab (ara sezzjoni 4.4)
- Evalwa għal tuberkulożi attiva u ttestja għal infezzjoni inattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)

It-tilqim kollu għandu jingħata skont il-linji gwida dwar it-tilqim mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu ta' inebilizumab għal vaċċini ħajjin jew dawk ħajjin u attenwati (ara sezzjoni 4.4).

Jekk it-telf tal-effikaċja huwa maħsub li jkun ikkawżat minn immunoġeniċità, it-tabib għandu jsegwi l-għadd ta' ċelluli B bhala miżura diretta ta' impatt kliniku (ara sezzjoni 5.1).

Požoloġija

Doži tal-bidu

Id-doża għolja tal-bidu rakkomandata hija infużjoni ġol-vini ta' 300 mg (3 kunjetti ta' 100 mg) segwita ġimagħtejn wara minn infużjoni ġol-vini oħra ta' 300 mg.

Doži ta' manteniment

Id-doża ta' manteniment rakkomandata hija infużjoni ġol-vini ta' 300 mg kull 6 xhur. Inebilizumab huwa għal trattament kroniku.

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż infużjoni ta' inebilizumab, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun u m'għandhiex tiġi ttardjata sad-doża ppjanata li jkun imiss.

Medikazzjoni minn qabel għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Valutazzjoni tal-infezzjoni

Qabel kull infużjoni ta' inebilizumab, għandu jiġi determinat jekk ikunx hemm infezzjoni klinikament sinifikanti. F'każ ta' infezzjoni, l-infużjoni ta' inebilizumab għandha tiġi ttardjata sakemm tgħaddi l-infezzjoni.

Medikazzjoni minn qabel meħtieġa

Għandha tingħata medikazzjoni minn qabel b'kortikosteroidi (eż. methylprednisolone 80-125 mg ġol-vini jew ekwivalenti) madwar 30 minuta qabel kull infużjoni ta' inebilizumab; u antistamina (eż. diphenhydramine 25-50 mg mill-ħalq jew ekwivalenti) u medicina kontra d-deni (eż. paracetamol 500-650 mg mill-ħalq jew ekwivalenti) madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni ta' inebilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Inebilizumab ingħata lil 6 pazjenti anzjani (b'età ta' ≥ 65 sena) fi studji kliniċi. Abbażi tad-*data* limitata disponibbli, aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena mhux ikkunsidrat neċessarju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Inebilizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied. Madankollu, aġġustament fid-doża abbażi tal-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied mhuwiex iġġustifikat peress li l-antikorpi monoklonali tal-immunoglobulina (Ig) G ma jitneħħewx primarjament minn mogħdijiet tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' inebilizumab fit-tfal u l-adolesxenti ta' età minn 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu ġol-vini.

Il-kunjetti m'għandhomx jithawwdu.

Il-kunjetti għandhom jinħażnu f'pożizzjoni wieqfa.

Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata ġol-vini permezz ta' pompa tal-infużjoni b'rata li tizzied sat-tlestija (madwar 90 minuta) permezz ta' pajp ġol-vini li jkun fih filtru ġol-pajp sterili ta' 0.2 jew 0.22 mikron b'livell baxx ta' rbit mal-proteini skont l-iskeda fit-Tabella 1.

Tabella 1. Rata tal-infużjoni rakkomandata għall-ġhoti meta dilwita f'borża għall-infużjoni ġol-vini ta' 250 mL

Hin li jkun għadda (minuti)	Rata tal-infużjoni (mL/sieġha)
0-30	42
31-60	125
61-tlestija	333

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Infezzjoni attiva severa, inkluża infezzjoni kronika attiva bħal epatite B
- Tuberkulozi attiva jew inattiva u mhux ittrattata
- Passat mediku ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*)
- Stat immunokompromess b'mod sever
- Tumuri malinni attivi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u sensittività eċċessiva

Inebilizumab jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jistgħu jinkludu wġiġh ta' ras, nawwsja, hedla ta' nġhas, qtugħ ta' nifs, deni, majalġja, raxx, jew sintomi oħra. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu l-aktar komuni mal-ewwel infużjoni, iżda kienu osservati matul infużjonijiet sussegwenti. Għalkemm rari, sehħew reazzjonijiet għall-infużjoni serji fil-provi kliniċi ta' inebilizumab (ara sezzjoni 4.8).

Qabel l-infużjoni

Għandha tingħata medikazzjoni minn qabel b'kortikosteroidi (eż., methylprednisolone 80-125 mg ġol-vini jew ekwivalenti), antistamina (eż., diphenhydramine 25-50 mg mill-ħalq jew ekwivalenti), u medicina kontra d-deni (eż., paracetamol 500-650 mg mill-ħalq jew ekwivalenti) (ara sezzjoni 4.2). Inġhata kors ta' ġimagħtejn ta' kortikosteroidi orali (flimkien ma' ġimġha fejn dawn tnaqqsu għax-xejn) fil-bidu tat-treatment b'inebilizumab fl-istudju piviali (ara sezzjoni 5.1).

Matul l-infuzjoni

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni. Ir-rakkomandazzjonijiet għall-immuniġġjar ta' reazzjonijiet għall-infuzjoni jiddependu mit-tip u s-severità tar-reazzjoni. Għal reazzjonijiet għall-infuzjoni ta' periklu għall-ħajja, it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament u b'mod permanenti, u għandu jingħata trattament xieraq ta' appoġġ. Għal reazzjonijiet għall-infuzjoni inqas severi, l-immuniġġjar jista' jinvolvi t-twaqqif temporanju tal-infuzjoni, it-tnaqqis tar-rata tal-infuzjoni, u/jew l-ġħoti ta' trattament sintomatiku.

Wara l-infuzjoni

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet għall-infuzjoni għal mill-inqas siegħa wara t-tlestija tal-infuzjoni.

Infezzjonijiet

Inebilizumab jikkawża tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti fid-demem periferali u fil-livelli ta' Ig konsistenti mal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' tnaqqis taċ-ċelluli B. Ġie rrapportat ukoll tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili. Għalhekk, inebilizumab jista' jżid is-suxxettibilità għal infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jinkiseb għadd sħiħ reċenti taċ-ċelluli tad-demem (jiġifieri fi żmien 6 xhur) inklużi d-differenzjali u l-immunoglobulini qabel ma jinbeda inebilizumab. Valutazzjonijiet tas-CBC inklużi d-differenzjali u l-immunoglobulini huma rakkomandati wkoll b'mod perjodiku matul it-trattament u wara t-twaqqif tat-trattament sakemm iċ-ċelluli B jerġġu lura għan-normal. Qabel kull infużjoni ta' inebilizumab, għandu jiġi determinat jekk ikunx hemm infezzjoni klinikament sinifikanti. F'każ ta' infezzjoni, l-infużjoni ta' inebilizumab għandha tiġi ttardjata sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjoni biex jirrapportaw sintomi ta' infezzjoni minnufih lit-tabib tagħhom. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni opportunistika serja jew infezzjonijiet rikorrenti jekk il-livelli tal-Ig jindikaw sistema immuni kompromessa.

L-aktar infezzjonijiet komuni rrapportati minn pazjenti b'NMOSD ittrattati b'inebilizumab matul il-perjodu kkontrollat randomised (RCP, *randomised controlled period*) u l-perjodu open-label (OLP, *open-label period*) kienu jinkludu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (26.2%), nażofaringite (20.9%), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (15.6%), influwenza (8.9%), u bronkite (6.7%).

Riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B

Ir-riskju ta' riattivazzjoni tal-HBV ġie osservat b'antikorpi oħra li jnaqqsu ċ-ċelluli B Pazjenti b'HBV kroniku kienu esklużi mill-provi kliniċi b'inebilizumab. L-ittestjar għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament b'inebilizumab. Inebilizumab m'għandux jingħata lil pazjenti b'epatite attiva minħabba HBV, li huma pożittivi għall-antigen tas-superfiċje tal-epatite B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) jew għall-antikorp tal-qalba tal-epatite B (HBcAb, *hepatitis B core antibody*). Pazjenti li huma trasportaturi kroniċi ta' HBV [HBsAg+] għandhom jikkonsultaw espert tal-mard tal-fwied qabel il-bidu u matul it-trattament (ara sezzjoni 4.3).

Virus tal-epatite C

Pazjenti pożittivi għall-HCV kienu esklużi mill-provi kliniċi b'inebilizumab. Huwa meħtieġ ittestjar fil-linja bazi għall-HCV biex jiġi osservat u jinbeda trattament qabel il-bidu tat-trattament b'inebilizumab.

Tuberkulozi

Qabel ma jinbeda inebilizumab, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal tuberkulozi attiva u għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni inattiva. Għall-pazjenti b'tuberkulozi attiva jew ittestjar b'riżultat pożittiv għat-tuberkulozi mingħajr passat mediku ta' trattament xieraq, għandhom jiġu kkonsultati esperti tal-mard infettiv qabel ma jinbeda t-trattament b'inebilizumab.

Leukoencefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)

PML hija infezzjoni virali opportunistika tal-moħħ ikkawżata mill-virus ta' John Cunningham (JCV, *John Cunningham virus*) li tipikament isseħħ f'pazjenti li huma immunokompromessi, u li tista' twassal għal mewt jew diżabilità severa. Infezzjoni b'JCV li twassal għal PML għet osservata f'pazjenti ttrattati b'antikorpi oħra li jnaqqsu ċ-ċelluli B.

Fil-provi kliniċi ta' inebilizumab, individwu wieħed miet wara l-iżvilupp ta' leżjonijiet godda fil-moħħ li għalihom ma setgħetx tiġi stabbilita dijanjosi definittiva. Madankollu, id-dijanjosi differenzjali kienet tinkludi attakk atipiku ta' NMOSD, PML, jew enċefalomajelite mifruxa akuta.

It-tobba għandhom joqogħdu attenti għal sintomi kliniċi jew sejbiet b'Immaġini bir-Riżonanża Manjetika (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) li jistgħu jissuġġerixxu PML. Is-sejbiet b'MRI jistgħu jkunu evidenti qabel is-sinjali jew is-sintomi kliniċi. Sintomi tipiċi assoċjati ma' PML huma diversi, javvanzaw fuq perjodu ta' jiem sa ġimgħat, u jinkludu dgħufija progressiva fuq naħa waħda tal-ġisem jew guffaġni tad-dirgħajn/riglejn, disturbi fil-vista, u bidliet fil-mod ta' kif wieħed jaħseb, fil-memorja, u fl-orjentazzjoni li jwasslu għal konfużjoni u bidliet fil-personalità.

Mal-ewwel sinjal jew sintomu li jissuġġerixxi PML, it-ttrattament b'inebilizumab għandu jiġi sospiż sakemm PML tiġi eskluża. Għandhom jiġu kkunsidrati aktar evalwazzjoni, inkluża konsultazzjoni ma' newrologu, skenn MRI preferibbilment b'kuntrast, ittestjar tal-fluwidu ċerebrospinali għal DNA virali ta' JC, u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti. Jekk tiġi ikkonfermata, it-ttrattament b'inebilizumab għandu jitwaqqaf.

Newtropsenija b'bidu ttardjat

Ġew irrappurtati każijiet ta' bidu ttardjat ta' newtropsenija (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm xi każijiet kienu ta' Grad 3, il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2. Ġew irrappurtati każijiet ta' bidu ttardjat ta' newtropsenija mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aħħar infużjoni ta' inebilizumab. F'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' infezzjoni, huwa rakkomandat il-kejl tan-newtrofili fid-demem.

Trattament ta' pazjenti immunokompromessi b'mod sever

Pazjenti fi stat immunokompromess b'mod sever m'għandhomx jiġu ttrattati qabel ma tghaddi l-kondizzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Inebilizumab ma ġiex ittestjat flimkien ma' immunosoppressanti oħra. Jekk ser jingħata flimkien ma' terapija immunosoppressiva oħra, ikkunsidra l-potenzjal ta' zieda fl-effetti immunosoppressivi.

Pazjenti b'immunodeficijenza kongenitali jew akkwizita magħrufa, inkluzi infezzjoni bl-HIV jew splenektomija, ma ġewx studjati.

Tilqim

It-tilqim kollu għandu jingħata skont il-linji gwida dwar it-tilqim mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu ta' inebilizumab. L-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew b'dawk ħajjin u attenwati wara terapija b'inebilizumab ma ġewx studjati, u t-tilqim b'vaċċini ħajjin u attenwati jew b'dawk ħajjin mhuwiex rakkomandat matul it-ttrattament u qabel ma ċ-ċelluli B jerġgħu lura għan-normal.

It-trabi ta' ommijiet esposti għal inebilizumab matul it-tqala m'għandhomx jingħataw vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati qabel ma jiġi kkonfermat l-irkupru tal-għadd taċ-ċelluli B fit-tarbija. It-tnaqqis taċ-ċelluli B f'dawn it-trabi esposti jista' jżid ir-riskji minn vaċċini ħajjin jew dawk ħajjin u attenwati. Vaċċini mhux ħajjin, kif indikat, jistgħu jingħataw qabel l-irkupru minn tnaqqis taċ-ċelluli B u tal-livell ta' Ig, iżda għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' speċjalist ikkwalfikat biex jiġi evalwat jekk inbeniex rispons immuni protettiv.

Żmien sakemm iċ-ċelluli B jerġgħu lura għan-normal

Iż-żmien sakemm iċ-ċelluli B jerġgħu lura għan-normal wara l-ghoti ta' inebilizumab mhux magħruf. It-tnaqqis taċ-ċelluli B taħt il-limitu t'isfel tan-normal inżamm f'94% tal-pazjenti għal mill-inqas 6 xhur wara t-ttrattament.

Tqala

Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa ppreferut li jiġi evitat l-użu ta' inebilizumab matul it-tqala u f'nisa li jistgħu jorhorgu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6). Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjoni li jekk ikunu tqal jew jekk jippjanaw li jorhorgu tqal waqt li jkunu qed jieħdu inebilizumab, għandhom jinfurmaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom. Nisa li jistgħu jorhorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva (metodi li jwasslu għal rati ta' tqala ta' inqas minn 1%) waqt li jkunu qed jirċievu Uplizna u għal 6 xhur wara l-aħħar għoti ta' Uplizna.

Tumuri malinni

Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni. Abbażi tal-esperjenza limitata b'inebilizumab f'NMOSD (ara sezzjoni 4.8), id-*data* attwali ma tidhirx li tissuggerixxi xi żieda fir-riskju ta' tumuri malinni. Madankollu, ir-riskju possibbli ta' żvilupp ta' tumuri solidi ma jistax jiġi eskluż f'dan iż-żmien.

Kontenut ta' sodium

Din il-prodott mediċinali fih 48.3 mg sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 2% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Il-mogħdija tal-eliminazzjoni primarja għall-antikorpi terapewtiċi hija t-tneħħija permezz tas-sistema retikuloendoteljali. L-enzimi taċ-ċitokrom P450, il-pompi tal-effluss, u l-mekkanizmi ta' rbit mal-proteini mhumiex involuti fit-tneħħija tal-antikorpi terapewtiċi. Għalhekk, ir-riskju potenzjali ta' interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn inebilizumab u prodotti mediċinali oħra huwa baxx.

Tilqim

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati wara terapija b'inebilizumab ma ġewx studjati. Ir-rispons għat-tilqim jista' jkun indebolit meta jkun hemm tnaqqis ta' ċelluli B. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jieħdu t-tilqim kollu qabel il-bidu tat-terapija b'inebilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Immunosoppressanti

Inebilizumab ġie ttestjat, u huwa maħsub biex jintuża, bħala monoterapija għal din l-indikazzjoni. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar is-sigurtà jew l-effikaċja ta' inebilizumab mogħti flimkien ma' immunosoppressanti oħra. Fl-istudju piviali, inghata kors ta' ġimagħtejn ta' kortikosteroidi orali (flimkien ma' ġimgħa fejn tnaqqsu bil-mod għax-xejn) lill-individwi kollha wara l-ewwel għoti ta' inebilizumab.

L-użu ta' inebilizumab flimkien ma' immunosoppressanti, inklużi kortikosteroidi sistemici, jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni. L-effetti ta' inebilizumab fuq iċ-ċelluli B u l-immunoglobulini jistgħu jippersistu għal 6 xhur jew aktar wara li dan jinghata.

Meta jinbeda inebilizumab wara terapija immunosoppressivi oħra b'effetti immuni fit-tul jew meta jinbdeu terapija immunosoppressivi oħra b'effetti immuni fit-tul wara inebilizumab, it-tul ta' żmien u

l-mod ta' azzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu kkunsidrati minhabba effetti immunosoppressivi addittivi potenzjali (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala, u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva (metodi li jwasslu għal rati ta' tqala ta' inqas minn 1%) waqt li jkunu qed jirċievu Uplizna u għal 6 xhur wara l-aħħar għoti ta' Uplizna.

Tqala

Hemm ammont limitat ta' *data* dwar l-użu ta' inebilizumab f' nisa tqal. Inebilizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat ta' IgG1 u l-immunoglobulini huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta. Ġew irrappurtati tnaqqis taċ-ċelluli B periferali u limfoċitopenija temporanji fi trabi mwielda lil ommijiet esposti għal antikorpi oħra li jnaqqsu ċ-ċelluli B matul it-tqala.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva; madankollu, dawn urew tnaqqis taċ-ċelluli B fil-fwied tal-fetu tal-frieħ (ara sezzjoni 5.3).

It-trattament b'inebilizumab għandu jiġi evitat matul it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jegħlibx ir-riskju potenzjali għall-fetu.

F'każ ta' esponiment matul it-tqala, it-tnaqqis taċ-ċelluli B jista' jkun mistenni fi trabi tat-twelid minhabba l-proprjetajiet farmakoloġiċi tal-prodott u s-sejbiet minn studji f'annimali (ara sezzjoni 5.3). It-tul ta' żmien potenzjali tat-tnaqqis taċ-ċelluli B fit-trabi esposti għal inebilizumab *in utero*, u l-impatt tat-tnaqqis taċ-ċelluli B fuq is-sigurtà u l-effettività ta' vacċini, mhumiex magħrufa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Konsegwentement, it-trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati għat-tnaqqis taċ-ċelluli B u t-tilqim b'vacċini b'virus ħaj, bħall-vacċin tal-Bacillus Calmette-Guérin (BCG), għandu jiġi pospost sakemm l-għadd taċ-ċelluli B tat-tarbija jkun reġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

L-użu ta' inebilizumab fin-nisa matul it-treddigh ma ġiex studjat. Mhux magħruf jekk inebilizumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fil-bnedmin, l-eliminazzjoni tal-antikorpi ta' IgG fil-ħalib tas-sider isseħħ matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqsu għal koncentrazzjonijiet baxxi eżatt wara dan.

Konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija mredda' matul dan il-perjodu qasir. Wara dan, Uplizna jista' jintuża waqt it-treddigh jekk ikun klinikament meħtieġ. Madankollu, jekk il-pazjenta tkun ġiet ittrattata b'Uplizna sal-aħħar ftit xhur tat-tqala, it-treddigh jista' jinbeda eżatt wara t-twelid.

Fertilità

Hemm *data* limitata dwar l-effett ta' inebilizumab fuq il-fertilità tal-bniedem; madankollu, studji f'annimali wrew tnaqqis fil-fertilità. Is-sinifikanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhux kliniċi mhix magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

L-attività farmakoloġika u r-reazzjonijiet avversi rrapportati s'issa jissuġġerixxu li inebilizumab m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti mill-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kienu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (26.2%), nażofaringite (20.9%), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (15.6%), artralġja (17.3%), u wġiġħ fid-dahar (13.8%) matul l-RCP kif ukoll l-OLP.

Ir-reazzjonijiet avversi serji rrapportati bl-aktar mod frekwenti mill-pazjenti ttrattati b'inebilizumab matul l-RCP u l-OLP kienu infezzjonijiet (11.1%) (inklużi infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (4.0%), pulmonite (1.8%)) u NMOSD (1.8%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-prova klinika ta' inebilizumab f'NMOSD huma elenkati fit-Tabella 2 skont il-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fl-apparat respiratorju, nażofaringite, influenza Pulmonite, ċellulite, herpes zoster, sinożite Sepsis, axxess taħt il-ġilda, bronkjo-lite	Komuni Ħafna Komuni Mhux Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfopenija, Newtropsenija, Newtropsenija b'bidu ttardjat	Komuni
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja, uġiġħ fid-dahar	Komuni Ħafna
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-immunoglobulini	Komuni Ħafna

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	Komuni Ħafna

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Inebilizumab jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, li jistgħu jinkludu wġiġh ta' ras, nawsja, hedla ta' ngħas, qtugħ ta' nifs, deni, majalgja, raxx, jew sintomi oħra. Il-pazjenti kollha ngħataw medikazzjoni minn qabel. Ġew osservati reazzjonijiet għall-infuzjoni f'9.2% tal-pazjenti b'NMOSD matul l-ewwel kors ta' inebilizumab meta mqabbla ma' 10.7% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni kienu l-aktar komuni mal-ewwel infuzjoni iżda kienu osservati matul infuzjonijiet sussegwenti. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni rrappurtati fil-pazjenti ittrattati b'inebilizumab kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

Infezzjonijiet

Ġiet irrappurtata infezzjoni minn 74.7% tal-pazjenti b'NMOSD ittrattati b'inebilizumab matul l-RCP u l-OLP. L-aktar infezzjonijiet komuni kienu jinkludu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (26.2%), nażofaringite (20.9%), u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (15.6%), influwenza (8.9%), u bronkite (6.7%). L-infezzjonijiet serji rrappurtati minn aktar minn pazjent wiehed ittrattati b'inebilizumab kienu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (4.0%) u pulmonite (1.8%). Ara sezzjoni 4.4 għall-azzjoni li għandha tittiehed f'każ ta' infezzjoni.

Infezzjonijiet opportunistiċi u serji

Matul l-RCP, ma seħhet l-ebda infezzjoni opportunistika fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' trattament, u seħhet reazzjoni avversa infettiva waħda ta' Grad 4 (pulmonite atipika) f'pazjent ittrattat b'inebilizumab. Matul l-OLP, 2 pazjenti ttrattati b'inebilizumab (0.9%) kellhom infezzjoni opportunistika (li waħda minnhom ma kinix ikkonfermata) u 3 pazjenti ttrattati b'inebilizumab (1.4%) kellhom reazzjoni avversa infettiva ta' Grad 4. Ara sezzjoni 4.4 għall-azzjoni li għandha tittiehed f'każ ta' infezzjoni.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Tnaqqis fl-immunoglobulini

Konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, il-livelli medji ta' immunoglobulini naqsu bl-użu ta' inebilizumab. Fi tmien l-RCP ta' 6.5 xhur, il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli taħt il-limitu t'isfel tan-normal kien kif ġej: IgA 9.8% inebilizumab u 3.1% placebo, IgE 10.6% inebilizumab u 12.5% placebo, IgG 3.8% inebilizumab u 9.4% placebo, u IgM 29.3% inebilizumab u 15.6% placebo. Ġiet irrappurtata reazzjoni avversa waħda ta' tnaqqis ta' IgG (Grad 2, matul l-OLP). Il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'inebilizumab b'livelli ta' IgG taħt il-limitu t'isfel tan-normal kien ta' 7.4% fis-sena 1 u ta' 9.9% fis-sena 2. B'esponiment medjan ta' 3.2 snin, il-frekwenza ta' tnaqqis moderat fl-IgG (300 sa < 500 mg/dL) kienet ta' 14.2% u l-frekwenza ta' tnaqqis sever ta' IgG (< 300 mg/dL) kienet ta' 3.6%.

Tnaqqis fl-Għadd ta' newtrofil

Wara 6.5 xhur ta' trattament, ġie osservat għadd ta' newtrofil ta' bejn 1.0-1.5 x 10⁹/L (Grad 2) f'7.5% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ġie osservat għadd ta'

newtrofili ta' bejn $0.5-1.0 \times 10^9/L$ (Grad 3) f'1.7% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. In-newtopenija ġeneralment kienet temporanja u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet serji.

Tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti

Wara 6.5 xhur ta' trattament, tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti ġie osservat b'mod aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'inebilizumab minn f'dawk bi placebo: ġie osservat għadd ta' limfoċiti ta' bejn $500-< 800/mm^3$ (Grad 2) f'21.4% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 12.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ġie osservat għadd ta' limfoċiti ta' bejn $200-< 500/mm^3$ (Grad 3) fi 2.9% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Din is-sejba hija konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tnaqqis taċ-ċelluli B peress li ċ-ċelluli B huma subsett tal-popolazzjoni ta' limfoċiti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża ta' inebilizumab ittestjata f'pazjenti awtoimmuni kienet ta' 1200 mg, mogħtija bhala żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' 600 mg ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dak li ġie osservat fl-istudju kliniku piviali ta' inebilizumab.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku f'każ ta' doża eċċessiva; l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatement u l-pazjent għandu jiġi osservat għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandha tinbeda kura ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA47

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Inebilizumab huwa antikorp monoklonali li jeħel b'mod speċifiku ma' CD19, antiġen tas-superfiċje taċ-ċellula preżenti fuq limfoċiti taċ-ċelluli pre-B u B maturi, inklużi plasmablasts u xi ċelluli tal-plażma. Wara li jeħel fuq is-superfiċje taċ-ċellula tal-limfoċiti B, inebilizumab jappoġġja ċitolisi ċellulari dipendenti mill-antikorpi (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) u fagoċitosi ċellulari dipendenti mill-antikorpi (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*). Iċ-ċelluli B huma maħsuba li għandhom rwol ċentrali fil-patogenezi ta' NMOSD. Il-mekkaniżmu preċiż li bih inebilizumab jeżerċita l-effetti terapewtiċi tiegħu f'NMOSD mhux magħruf imma huwa preżunt li jinvolvi tnaqqis taċ-ċelluli B u jista' jinkludi s-soppressjoni tas-sekrezzjoni tal-antikorpi, il-preżentazzjoni ta' antiġen, interazzjoni bejn iċ-ċelluli B u ċ-ċelluli T, u l-produzzjoni ta' medjaturi infjammatorji.

Effetti farmakodinamiċi

Il-farmakodinamika ta' inebilizumab ġiet evalwata permezz ta' assaġġ għaċ-ċelluli B CD20+, peress li inebilizumab jista' jinterferixxi mal-assaġġ taċ-ċelluli B CD19+. It-trattament b'inebilizumab inaqqas

l-ghadd ta' ċelluli B CD20+ fid-demm wara 8 ijiem mill-infużjoni. Fi studju kliniku ta' 174 pazjent, l-ghadd ta' ċelluli B CD20+ kien tnaqqas għal inqas mil-limitu t'isfel tan-normal wara 4 ġimgħat f'100% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab u baqa' taħt il-limitu t'isfel tan-normal f'94% tal-pazjenti għal 28 ġimgħa wara l-bidu tat-trattament. Iż-żmien sakemm iċ-ċelluli B jerggħu lura għan-normal wara l-ghoti ta' inebilizumab mhux magħruf.

Fl-istudju piviali ta' pazjenti b'NMOSD, il-prevalenza ta' antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibodies*) kienet ta' 14.7% fi tmiem l-OLP; l-inċidenza globali ta' ADA li żviluppaw mat-trattament kienet ta' 7.1% (16 minn 225) u l-okkorrenza u t-titru ta' punti ta' żmien pożittivi għal ADA naqqsu maż-żmien bit-trattament b'inebilizumab. L-istat pożittiv għal ADA deher li ma kellu l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-parametri PK u PD (ċelluli B) u ma kellux impatt fuq il-profil tas-sigurtà fit-tul. Ma kien hemm l-ebda effett evidenti tal-istat ta' ADA fuq ir-riżultat tal-effikaċja; madankollu, l-impatt ma jistax jiġi evalwat kompletament minħabba l-inċidenza baxxa ta' ADA assoċjati mat-trattament b'inebilizumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' inebilizumab għat-trattament ta' NMOSD ġiet studjata fi prova klinika randomised (3:1), double-blind u kkontrollata bi placebo f'adulti b'NMOSD seropożittivi jew seronegattivi għal AQP4-IgG. L-istudju kien jinkludi pazjenti li kienu esperjenzaw mill-inqas attakk akut wiehed ta' NMOSD matul is-sena ta' qabel jew mill-inqas 2 attacchi matul is-sentejn ta' qabel li kienu jeħtieġu terapija ta' salvataġġ (eż., steroidi, bidla ta' plazma, immunoglobulini ġol-vini), u kellhom punteġġ tal-Iskala tas-Severità tad-Diżabilità Estiża (EDSS, *Expanded Disability Severity Scale*) ta' ≤ 7.5 (pazjenti b'punteġġ ta' 8.0 kienu eliġibbli jekk il-pazjent seta' jipparteċipa b'mod raġonevoli). Il-pazjenti kienu esklużi jekk fil-passat kienu ġew ittrattati b'terapiji immunosoppressivi f'intervall speċifikat għal kull tali terapija. Ma kinux permessi terapiji immunosoppressivi fl-isfond għall-prevenzjoni ta' attacchi ta' NMOSD. Inghata kors ta' ġimagħtejn ta' kortikosteroidi orali (flimkien ma' ġimgħa fejn dawn tnaqqsu għax-xejn) fil-bidu tat-trattament b'inebilizumab fl-istudju piviali.

Il-pazjenti kienu ttrattati b'infużjonijiet ġol-vini ta' inebilizumab 300 mg fil-Jum 1 u fil-Jum 15, jew placebo ekwivalenti, u mbagħad ġew segwiti għal perjodu sa 197 jum jew attakk aġġudikat, imsejjaħ il-perjodu kkontrollat randomised (RCP, *randomised controlled period*). L-attakk potenzjali kollha kienu evalwati minn Kumitat ta' Aġġudikazzjoni (AC, *Adjudication Committee*) blinded u indipendenti li ddetermina jekk l-attakk issodisfax il-kriterji definiti mill-protokoll. Il-kriterji ta' attakk irrikonoxxew attacchi fl-oqsma kollha affettwati minn NMOSD (newrite ottika, majelite, moħħ, u zokk ċerebrali) u kienu jinkludu kriterji bbażati esklussivament fuq manifestazzjonijiet kliniċi sostanzjali, kif ukoll kriterji li katru sejbiet kliniċi aktar modesti bl-użu ta' MRI (ara Tabella 3).

Tabella 3. Harsa ġenerali lejn il-kriterji definiti mill-protokoll għal attakk ta' NMOSD

Qasam	Sintomi rappreżentattivi	Sejbiet kliniċi biss	Sejbiet kliniċi FLIMKIEN MA' dawk radjuloġiċi
Nerv ottiku	Vista mċajpra Telf tal-vista Ugħiħ fl-ghajnejn	8 kriterji bbażati fuq bidliet fl-akutezza viżiva jew difett pupillari afferenti relattiv (RAPD, <i>relative afferent pupillary defect</i>)	3 kriterji bbażati fuq bidliet fl-akutezza viżiva jew RAPD flimkien ma' preżenza ta' sejbiet korrispondenti fuq MRI tan-nerv ottiku
Sinsla tad-dahar	Ugħiħ fil-fond jew ugħiħ li jinfirex minn nerv infjammjat jew ikkompresat fis-sinsla Parasteżija fl-estremitàjiet Dgħufija	2 kriterji bbażati fuq bidliet fil-punteġġi funzjonali piramidali, tal-bużżieqa tal-awrina/tal-imsaren, jew tas-sensi	2 kriterji bbażati fuq bidliet fil-punteġġi funzjonali piramidali, tal-bużżieqa tal-awrina/tal-imsaren, jew tas-sensi FLIMKIEN MA' sejbiet korrispondenti fuq MRI tas-sinsla tad-dahar

Qasam	Sintomi rappreżentattivi	Sejbiet kliniċi biss	Sejbiet kliniċi FLIMKIEN MA' dawk radjuloġiċi
	Disfunzjoni tal-isfinteru Sinjal ta' Lhermitte (mhux waħdu)		
Zokk ċerebrali	Nawsja Rimettar li jkun diffiċli biex jiġi kkontrollat Sulluzzu li jkun diffiċli biex jiġi kkontrollat Sinjali newroloġiċi oħra (eż., vista doppja, disartrija, disfagġja, vertigo, paraliżi okulomotorja, dgħufija, nystagmus, anormalità oħra fin-nervituri kranjali)	Xejn	2 kriterji bbażati fuq sintomi jew bidliet fil-punteġġi funzjonali taz-zokk ċerebrali/ċerebellari FLIMKIEN MA' sejbiet korrispondenti fuq MRI taz-zokk ċerebrali
Mohħ	Enċefalopatija Disfunzjoni ipotalamika	Xejn	Kriterju wiehed ibbażat fuq bidliet fil-punteġġi funzjonali ċerebrali/sensorji/piramidali FLIMKIEN MA' sejbiet korrispondenti fuq MRI tal-mohħ

Pazjenti li kellhom attakk iddeterminat mill-AC fl-RCP, jew li lestew il-vista ta' Jum 197 mingħajr attakk, ħarġu mill-RCP u kellhom l-għażla li jirreġistraw f'OLP u jibdeu jew ikomplu t-trattament b'inebilizumab.

Ġew irreġistrati total ta' 230 pazjent: ġew irreġistrati 213-il pazjent li kienu pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG u 17 li kienu pazjenti seronegattivi; 174 pazjent kienu ttrattati b'inebilizumab u 56 pazjent kienu ttrattati bi placebo fl-RCP tal-istudju. Mill-213-il pazjent seropożittivi għal AQP4-IgG, 161 kienu ttrattati b'inebilizumab u 52 kienu ttrattati bi placebo fl-RCP tal-istudju. Ir-riżultati fil-linja bażi u tal-effikaċġa huma ppreżentati għall-pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilancjati fiż-2 gruppi ta' trattament (ara Tabella 4).

Tabella 4. Karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-pazjenti b'NMOSD seropożittivi għal AQP4-IgG

Karatteristika	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	B'kollox N = 213
Età (snin): medja (devjazzjoni standard [SD, <i>standard deviation</i>])	42.4 (14.3)	43.2 (11.6)	43.0 (12.3)
Età ≥ 65 sena, n (%)	4 (7.7)	6 (3.7)	10 (4.7)
Sess: Maskili, n (%)	3 (5.8)	10 (6.2)	13 (6.1)
Sess: Femminili, n (%)	49 (94.2)	151 (93.8)	200 (93.9)
Skala tal-istatus tad-diżabilità estiża (EDSS, <i>expanded disability status scale</i>): medja (SD)	4.35 (1.63)	3.81 (1.77)	3.94 (1.75)
Tul tal-marda (snin): medja (SD)	2.92 (3.54)	2.49 (3.39)	2.59 (3.42)
Numru ta' rikaduti qabel: ≥ 2, n (%)	39 (75.0)	137 (85.1)	176 (82.6)
Rata Annwalizzata ta' Rikaduti: medja (SD)	1.456 (1.360)	1.682 (1.490)	1.627 (1.459)

Terapija ta' salvataġġ inbdiet skont il-bżonn għal attackki ta' NMOSD. Il-pazjenti kollha ngħataw medikazzjoni qabel l-ghoti tal-prodott li kien qed jiġi investigat biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien iż-żmien (jiem) mill-Jum 1 sal-bidu ta' attackk ta' NMOSD determinat mill-AC fil-Jum 197 jew qabel. Il-kejl tal-punt finali sekondarju ewlieni addizzjonali kien jinkludi aggravar mil-linja bażi fl-EDSS fl-aħħar vista matul l-RCP, bidla mil-linja bażi fil-punteġġ binokulari tal-akutezza viżiva b'kuntrast baxx imkejla permezz taċ-Ĉart Landolt C Broken Rings b'kuntrast baxx fl-aħħar vista matul l-RCP, leżjonijiet attivi totali kumulattivi fuq MRI (leżjonijiet godda li jtejbu l-gadolinium jew T2 godda/li jkunu qed jikbru) matul l-RCP, u n-numru ta' pazjenti li nżammu l-isptar minhabba NMOSD. Pazjent kien ikkunsidrat li kellu aggravar fil-punteġġ tal-EDSS jekk kien issodisfat wiehed mill-kriterji li ġejjin: (1) aggravar ta' 2 punti jew aktar fil-punteġġ tal-EDSS għall-pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi ta' 0; (2) aggravar ta' punt wiehed jew aktar fil-punteġġ tal-EDSS għall-pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi ta' 1 sa 5; (3) aggravar ta' 0.5 punti jew aktar fil-punteġġ tal-EDSS għall-pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi ta' 5.5 jew aktar. Għalkemm ma kien hemm l-ebda komparatur disponibbli matul l-OLP, ġiet determinata r-rata annwalizzata ta' attackki kemm fit-trattament randomised kif ukoll f'dak open-label.

Ir-riżultati fil-pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG huma ppreżentati fit-Tabella 5 u l-Figura 1. F'dan l-istudju, it-trattament b'inebilizumab naqqas b'mod statistikament sinifikanti r-riskju ta' attackk ta' NMOSD determinat mill-AC meta mqabbel mat-trattament bi placebo (proporzjon ta' periklu: 0.227, $p < 0.0001$; tnaqqis ta' 77.3% fir-riskju ta' attackk ta' NMOSD determinat mill-AC) f'pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG. Ma ġie osservat l-ebda benefiċċju tat-trattament f'pazjenti seronegattivi għal AQP4-IgG.

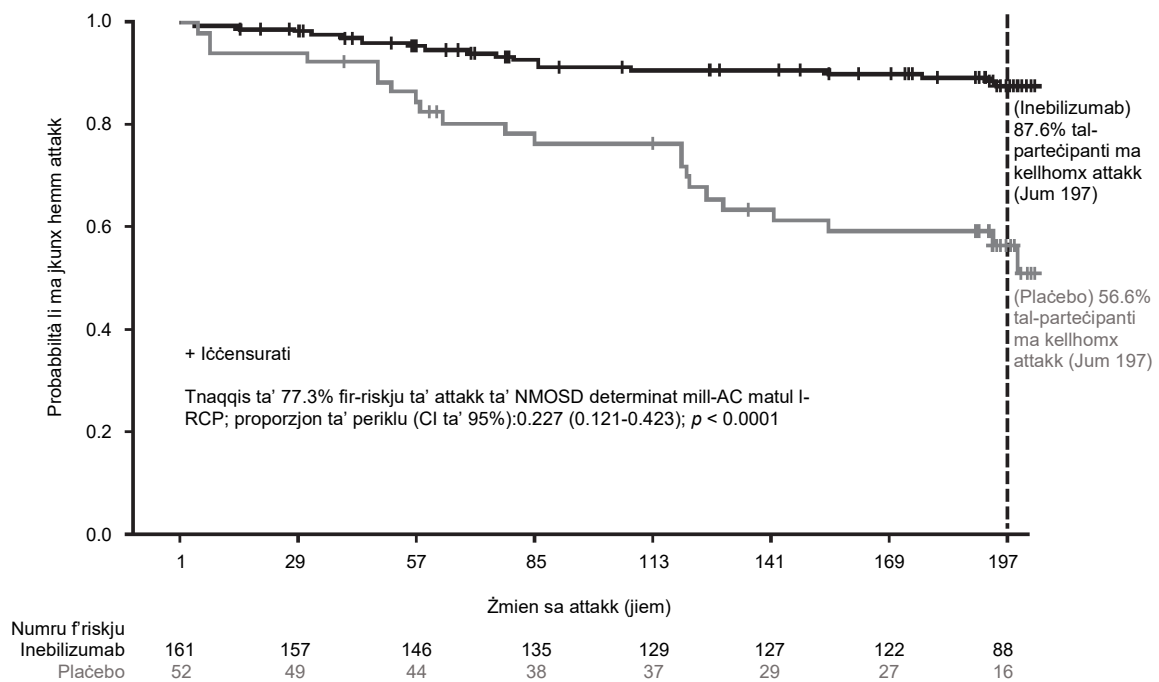
Fil-grupp ta' inebilizumab, l-aggravar tal-EDDS kien inqas b'mod sinifikanti minn dak fil-grupp tal-placebo (14.9% kontra 34.6% tal-individwi). Ma kien hemm l-ebda differenza fil-punteġġ binokulari tal-akutezza viżiva b'kuntrast baxx bejn il-gruppi tal-istudju. In-numru kumulattiv medju ta' leżjonijiet attivi totali fuq MRI (1.7 kontra 2.3) u n-numru kumulattiv medju ta' dħul l-isptar relatat ma' NMOSD (1.0 kontra 1.4) kienu mnaqqsa fil-grupp tal-istudju b'inebilizumab.

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja fil-prova pivali f'NMOSD seropożittivi għal AQP4-IgG

	Grupp ta' trattament	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Żmien sa attackk determinat mill-kumitat ta' aġġudikazzjoni (punt finali primarju tal-effikaċja)		
Numru (%) ta' pazjenti b'attackk	22 (42.3%)	18 (11.2%)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^a	0.227 (0.1214, 0.4232)	
valur p ^a	< 0.0001	

^a Metodu ta' rigressjoni ta' Cox, bil-Placebo bħala l-grupp ta' referenza.

Figura 1. Plot Kaplan-Meier taż-żmien sal-ewwel attakk ta' NMOSD determinat mill-AC matul l-RCP f'pazjenti seropozittivi għal AQP4-IgG



AC *adjudication committee* (kumitat ta' aġġudikazzjoni); AQP4-IgG anti-aquaporin-4 immunoglobulin G; CI *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); NMOSD *neuromyelitis optica spectrum disorders* (disturbi fl-ispettru ta' newromajelite ottika); RCP *randomised control period* (perjodu kkontrollat randomised).

Fl-RCP u l-OLP, ir-rata annwalizzata ta' attacchi ta' NMOSD determinati mill-AC giet analizzata bhala punt finali sekondarju u f'pazjenti seropozittivi għal AQP4-IgG ittrattati b'inebilizumab ir-riżultat kien ta' 0.09.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'inebilizumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-NMOSD (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Inebilizumab jinghata bhala infużjoni ġol-vini.

Distribuzzjoni

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali u periferali tipiku stmat ta' inebilizumab kien ta' 2.95 L u 2.57 L, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Inebilizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat ta' IgG1 li jiġi ddegradat minn enzimi proteolitici mifruxa b'mod wiesa' fil-ġisem.

Eliminazzjoni

F'pazjenti adulti b'NMOSD, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali kienet ta' madwar 18-il jum. Mill-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija sistemika stmata ta' inebilizumab mill-mogħdija ta' eliminazzjoni tal-ewwel ordni kienet ta' 0.19 L/jum. F'livelli baxxi ta' esponiment farmakokinetiku, inebilizumab x'aktarx li kien suġġett għat-tneħħija medjata mir-riċettur (CD19), li

tnaqqset maż-żmien preżumibbilment minħabba t-tnaqqis taċ-ċelluli B ikkawżat mit-trattament b'inebilizumab.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Inebilizumab ma ġiex studjat fl-adolesxenti jew fit-tfal.

Anzjani

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età ma affettwatx it-tneħħija ta' inebilizumab.

Sess tal-persuna, razza

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li ma kien hemm l-ebda effett sinifikanti tas-sess tal-persuna u tar-razza fuq it-tneħħija ta' inebilizumab.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju kliniku formali biex jiġi investigat l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq inebilizumab. Minħabba l-piż molekulari kbir u d-daqs idrodinamiku ta' antikorp monoklonali ta' IgG, inebilizumab mhuwiex mistenni li jiġi ffiltrat mill-glomerulus. Minn analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija ta' inebilizumab f'pazjenti b'diversi gradi ta' indeboliment tal-kliewi kienet komparabbli ma' dik ta' pazjenti b'rata normali ta' filtrazzjoni glomerulari stmata.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju kliniku formali biex jiġi investigat l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq inebilizumab. Fl-istudji kliniċi, l-ebda individwu b'indeboliment sever tal-fwied ma ġie espost għal inebilizumab. L-antikorpi monoklonali ta' IgG ma jittneħħewx primarjament permezz tal-mogħdija epatika; bidla fil-funzjoni tal-fwied, għalhekk, mhix mistennija li tinfluwenza t-tneħħija ta' inebilizumab. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-bijomarkaturi tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi (AST, ALP, u bilirubina) ma kellhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq it-tneħħija ta' inebilizumab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Inebilizumab ġie evalwat fi studju kkombinat dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fi ġrieden huCD19 Tg nisa u rġiel b'dożi ġol-vini ta' 3 u 30 mg/kg. Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu, madankollu, kemm hemm tnaqqis relatat mat-trattament fl-indiċi tal-fertilità biż-żewġ dożi ttestjati. Ir-rilevanza ta' din is-sejba għall-bnedmin mhix magħrufa. Barra minn hekk, kien hemm tnaqqis fil-popolazzjonijiet ta' ċelluli B fis-sit tal-iżvilupp taċ-ċelluli B fil-feti tal-ġrieden imwielda lil annimali ttrattati b'inebilizumab meta mqabbla ma' frieħ ta' annimali ta' kontroll, u dan jissuggerixxi li inebilizumab jgħaddi mill-plaċenta u jnaqqas iċ-ċelluli B.

Ingabru biss ftit kampjuni tossikokinetiċi fl-istudju kkombinat dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu; abbażi tal-koncentrazzjoni massima (C_{max} , *maximum concentration*) tal-ewwel doża, il-multipli ta' esponiment ta' 3 u 30 mg/kg fil-ġrieden huCD19 Tg nisa kienu 0.4 darbiet u 4 darbiet rispettivament għad-doża terapewtika klinika ta' 300 mg.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fi ġrieden transġeniċi, l-għoti ta' inebilizumab lil annimali ommijiet mill-Jum 6 ta' Ġestazzjoni sal-Jum 20 ta' Treddiġh wassal għal tnaqqis fil-popolazzjonijiet ta' ċelluli B fil-frieħ fil-Jum 50 ta' wara t-twelid. Il-popolazzjonijiet ta' ċelluli B fil-frieħ irkupraw sal-Jum 357 ta' wara t-twelid. Ir-rispons immuni għan-neoantigen fil-frieħ ta' annimali ttrattati b'inebilizumab tnaqqas meta mqabbla ma' frieħ ta' annimali ta' kontroll, u dan jissuggerixxi indeboliment tal-funzjoni normali taċ-ċelluli B.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sodium chloride
Trehalose dihydrate
Polysorbate 80 [E433]
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara d-dilwizzjoni

Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata għandha tinghata immedjatament. Jekk ma tinghatax immedjatament, aħżen sa 24 siegħa fi frigġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C jew għal 4 sigħat f'temperatura ambjentali qabel il-bidu tal-infuzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

10 mL ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju griż ċar li jitneħħa b'daqqa ta' saba'.

Daqs tal-pakkett ta' 3 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infuzjoni

Qabel il-bidu tal-infuzjoni gol-vini, is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata għandha tkun f'temperatura ambjentali ta' bejn 20°C u 25°C.

Il-konċentrat għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak jew bidla fil-kulur. Il-kunjett għandu jintrema jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, ikollha bidla fil-kulur jew ikun fiha xi frak żgħir.

- Il-kunjett m'għandux jiġi mhawwad.
- Il-kunjett għandu jinħażen f'pożizzjoni wieqfa.
- Ikseb borża għall-infuzjoni li jkun fiha 250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Tużax dilwenti oħra biex tiddilwixxi inebilizumab peress li l-użu tagħhom ma ġiex ittestjat.

- Iġbed 10 mL ta' Uplizna minn kull wiehed mit-3 kunjetti li jinsabu fil-kartuna u ttrasferixxi total ta' 30 mL fil-borża għall-infużjoni ġol-vini ta' 250 mL. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha bil-galbu ta' taħt fuq. Thawwadx is-soluzzjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1602/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' April 2022.

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 L-Istati Uniti tal-Amerka

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' UPLIZNA f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inklużi mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn UPLIZNA jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jieħdu ħsiebhom kollha li huma mistennija jippreskrivu u jużaw UPLIZNA jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Kartuna tal-pazjent

Il-kartuna tal-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- X'inhu inebilizumab u kif jaħdem
- X'inhuma disturbi fl-ispettru ta' newromajelite ottika (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorders*)
- Informazzjoni li t-trattament b'inebilizumab jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet serji, riattivazzjoni virali, infezzjonijiet opportunistiċi, u PML
- Messaġġ ta' twissija biex il-pazjenti jfittxu kura medika immedjata f'każ ta' sinjali u sintomi ta' infezzjoni u PML
- Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe ħin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed jirċievi inebilizumab
- Dettalji ta' kuntatt tat-tabib/ċentru tat-trattament

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Uplizna 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
inebilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' inebilizumab (10 mg/mL)

Wara d-dilwizzjoni, il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li għandha tiġi infuża hija ta' 1.0 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, trehalose dihydrate,
u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
3 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vini.

Għandu jiġi dilwit qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Thawdux.

Ahžen il-kunjetti f'pożizzjoni wieqfa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara d-dilwizzjoni

Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata immedjatament. Jekk ma tinghatax immedjatament, aħżen sa 24 siegħa fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C jew għal 4 sigħat f'temperatura ambjentali qabel il-bidu tal-infużjoni.

Data tar-rimi:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1602/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT TAL-HĠIEĠ

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Uplizna 100 mg koncentrat sterili
inebilizumab
Għal użu IV wara d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Thawdux.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Uplizna 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni inebilizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Uplizna u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Uplizna
3. Kif jingħata Uplizna
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Uplizna
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Uplizna u għalxiex jintuża

Uplizna fih is-sustanza attiva inebilizumab u jagħmel parti minn klassi ta' mediċini msejha antikorpi monoklonali. Huwa proteina li timmira ċ-ċelluli li jipproduċu antikorpi fis-sistema immuni (id-difiżi naturali tal-ġisem) imsejha ċelluli B.

Uplizna jintuża biex inaqqas ir-riskju ta' attacchi f'adulti b'kondizzjoni rari msejha disturb fl-ispettru ta' newromajelite ottika (NMOSD, *neuromyelitis optic spectrum disorders*), li taffettwa n-nervituri tal-għajnejn u s-sinsla tad-dahar. Il-kondizzjoni hija maħsuba li ssehh minhabba li s-sistema immuni bi żball tattakka n-nervituri tal-ġisem. Uplizna jingħata lil pazjenti b'NMOSD li ċ-ċelluli B tagħhom jipproduċu antikorpi kontra aquaporin-4, proteina li għandha rwol importanti fil-funzjoni tan-nervituri.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Uplizna

Tużax Uplizna

- jekk inti **allergiku għal inebilizumab** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tbatu minn infezzjoni attiva severa bħal epatite B.
- jekk għandek tuberkulożi attiva jew mhux attiva u mhux ittrattata.
- jekk għandek passat mediku ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), infezzjoni mhux komuni imma serja fil-moħħ ikkawżata minn virus.
- jekk qalulek li għandek problemi severi bis-sistema immuni tiegħek.
- jekk għandek kanċer.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Uplizna jekk:

- għandek jew taħseb li għandek infezzjoni.

- qatt hadt, qed tiehu, jew qed tippjana li tiehu mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek, jew trattamenti oħra għal NMOSD. Dawn il-mediċini jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li taqdek infezzjoni.
- qatt kellek **epatite B** jew inti trasportatur tal-virus tal-epatite B.
- hadt tilqima reċentement jew għandek ippjanat li tirċievi xi tilqim. Għandek tirċievi kwalunkwe tilqim meħtieġ mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament b'Uplizna.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Uplizna jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jistgħu jinkludu wġiħ ta' ras, dardir (nawsja), hedla ta' nġhas, qtugħ ta' nifs, deni, uġiħ fil-muskoli, raxx, jew sintomi oħra. It-trattament jista' jitwaqqaf għal ftit jew għalkollox jekk isehhu sintomi.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tingħata lit-tfal u lill-adolexxenti għax ma ġietx studjata f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u Uplizna

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.

Tqala

Uplizna m'għandux jintuża matul it-tqala għax il-mediċina tista' tgħaddi mill-plaċenta u taffettwa lit-tarbija. Jekk tista' tohroġ tqila, għandek tuża kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) kontinwament ladarba tibda tirċievi Uplizna. Jekk it-tabib tiegħek jirrakkomanda li twaqqaf it-trattament, kompli uża kontraċezzjoni sa 6 xhur wara l-aħħar infużjoni tiegħek.

Treddiġ

Mhux magħruf jekk Uplizna jgħaddix mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar l-aħjar mod kif titma' lit-tarbija tiegħek jekk tibda t-trattament b'Uplizna.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uplizna mhux magħruf jekk li jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Uplizna fih sodium

Din il-mediċina fiha 48 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull infużjoni. Dan huwa ekwivalenti għal 2% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jingħata Uplizna

Uplizna jingħata permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'NMOSD.

Id-doża rakkomandata hija ta' 300 mg.

L-ewwel doża tiġi segwita minn doża oħra ġimgħtejn wara, u wara dik, doża kull 6 xhur.

Inti ser tingħata mediċini oħra minn nofs siegħa sa siegħa qabel l-infużjoni, biex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji. Tabib jew infermier ser jimmonitorjawk matul l-infużjoni u għal siegħa wara.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti l-effetti sekundarji possibbli miegħek u jispjega r-riskji u l-benefiċċji ta' Uplizna qabel it-trattament.

Effetti sekundarji serji

L-aktar **effetti sekundarji serji** huma reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u infezzjonijiet (ara sezzjoni 2). Dawn l-effetti sekundarji jistgħu jsejnhu fi kwalunkwe ħin matul it-trattament jew anke wara li t-trattament tiegħek ikun intemm. Jista' jkun li tesperjenza aktar minn effett sekundarju wieħed fl-istess ħin. Jekk għandek reazzjoni relatata mal-infużjoni jew infezzjoni, ċempel jew żur lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekundarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- infezzjoni fl-immieher, fil-gerżuma, fis-sinuses, u/jew fil-pulmun
- riħ komuni
- influwenza
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fid-dahar
- tnaqqis fl-immunoglobulini

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- numru inqas min-normal ta' ċelluli bojod tad-demmm fid-demmm, li xi drabi jsejnh 4 ġimġhat jew aktar wara l-aħħar doża ta' Uplizna
- sinuses minfuħa normalment ikkawżati minn infezzjoni
- pulmonite (infezzjoni fil-pulmun)
- ċellulite, infezzjoni batterika fil-ġilda potenzjalment serja
- ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster, raxx li juġa' u b'infafet fuq parti waħda tal-ġisem)
- reazzjoni għall-infużjoni ta' Uplizna (ara Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, hawn fuq)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- infezzjoni fid-demmm (sepsis), rispons sever mhux tas-soltu għal infezzjoni
- lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), infezzjoni mhux komuni imma serja fil-moħħ ikkawżata minn virus
- axcess (infezzjoni taħt il-ġilda normalment ikkawżata minn batterji)
- bronkjolite, infezzjoni tal-passaġġi tan-nifs ikkawżata minn virus

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Uplizna

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tagħmlux fil-friża.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota frak u bidla fil-kulur.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Uplizna

- Is-sustanza attiva hi inebilizumab.
- Kull kunjett fih 100 mg ta' inebilizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, trehalose dihydrate, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Uplizna u l-kontenut tal-pakkett

Uplizna 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kemxejn safranija pprovduta f'kartuna waħda li fiha 3 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
L-Irlanda

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.