

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uplizna 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg inebilizumab in 10 ml met een concentratie van 10 mg/ml. De uiteindelijke concentratie na verdunning is 1,0 mg/ml.

Inebilizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in een ovariumcellijn van Chinese hamsters door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 16,1 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing. De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 280 mOsm/kg.

4. KLINISCHEGEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Uplizna is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met neuromyelitis optica-spectrumstoornissen (NMOSD's, *neuromyelitis optica spectrum disorders*) die seropositief zijn voor anti-aquaporine-4 immunoglobuline G (AQP4-IgG) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van NMOSD en met toegang tot gepaste medische ondersteuning om mogelijke ernstige reacties zoals ernstige infusiegerelateerde reacties te behandelen.

De patiënt dient te worden gecontroleerd op infusiereacties tijdens en gedurende ten minste één uur na afloop van de infusie (zie rubriek 4.4).

Beoordelingen voorafgaand aan de eerste dosis inebilizumab

Voorafgaand aan het starten van de behandeling dienen de volgende tests te worden uitgevoerd:

- Kwantitatieve serumimmunoglobulines, telling van B-cellen en volledige bloedtelling, waaronder differentiële tellingen (zie rubriek 4.3 en 4.4)
- Screening op hepatitis B-virus (HBV) (zie rubriek 4.3 en 4.4)

- Screening op hepatitis C-virus (HCV) en behandeling gestart vóór het starten van de behandeling met inebilizumab (zie rubriek 4.4)
- Evalueren in verband met actieve tuberculose en testen op latente infectie (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Alle immunisaties dienen te worden toegediend volgens de immunisatierichtlijnen ten minste 4 weken vóór de start van inebilizumab voor levende of levende verzwakte vaccins (zie rubriek 4.4).

Indien verlies van de werkzaamheid vermoedelijk wordt veroorzaakt door immunogeniciteit, dient de arts de B-celtellingen te volgen als directe maatstaf van klinische impact (zie rubriek 5.1).

Dosering

Initiële doses

De aanbevolen oplaaddosis is een intraveneuze infusie van 300 mg (3 injectieflacons van 100 mg), 2 weken later gevolgd door een tweede intraveneuze infusie van 300 mg.

Onderhoudsdoses

De aanbevolen onderhoudsdosering is een intraveneuze infusie van 300 mg om de 6 maanden. Inebilizumab is bestemd voor chronische behandeling.

Uitgestelde of overgeslagen doses

Indien een infusie van inebilizumab wordt overgeslagen, dient deze zo spoedig mogelijk te worden toegediend en niet uitgesteld tot de volgende geplande dosis.

Premedicatie voor infusiegerelateerde reacties

Beoordeling van infecties

Voorafgaand aan elke infusie van inebilizumab dient te worden bepaald of er een klinisch belangrijke infectie aanwezig is. In het geval van een infectie dient de infusie van inebilizumab te worden uitgesteld totdat de infectie verdwenen is.

Vereiste premedicatie

Premedicatie met een corticosteroid (bijv. methylprednisolon 80-125 mg intraveneus of gelijkwaardig) dient te worden toegediend ongeveer 30 minuten voorafgaand aan elke infusie van inebilizumab; en een antihistaminicum (bijv. difenhydramine 25-50 mg oraal of gelijkwaardig) en een antipyreticum (bijv. paracetamol 500-650 mg oraal of gelijkwaardig) ongeveer 30-60 minuten voorafgaand aan elke infusie van inebilizumab (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Inebilizumab werd toegediend aan 6 oudere patiënten (≥ 65 jaar) in klinische onderzoeken. Gebaseerd op de beperkte beschikbare gegevens wordt een dosisaanpassing voor patiënten ouder dan 65 jaar niet als noodzakelijk beschouwd (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Inebilizumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Aanpassing van de dosis op basis van de nier- of leverfunctie is echter ongegrond, omdat immunoglobuline (Ig) G monoklonale antilichamen niet hoofdzakelijk via de renale of hepatische route worden geklaard (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van inebilizumab bij kinderen en adolescenten van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.
Injectieflacons niet schudden.
Injectieflacons rechtop bewaren.

De bereide oplossing dient intraveneus te worden toegediend door middel van een infusiepomp met een toenemende snelheid tot het einde (ongeveer 90 minuten) via een intraveneuze lijn met een steriel inlinefilter van 0,2 of 0,22 micron met een lage eiwitbinding volgens het schema in tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen infusiesnelheid voor toediening bij verdunning in een intraveneuze zak van 250 ml

Verstreken tijd (minuten)	Infusiesnelheid (ml/uur)
0-30	42
31-60	125
61-einde	333

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige actieve infectie, waaronder actieve chronische infectie zoals hepatitis B
- Actieve of onbehandelde latente tuberculose
- Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)
- Ernstig immuungecompromitteerde toestand
- Actieve maligniteiten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheid

Inebilizumab kan infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheidsreacties veroorzaken, die kunnen bestaan uit hoofdpijn, nausea, somnolentie, dyspneu, koorts, myalgie, rash of andere symptomen. Infusiegerelateerde reacties kwamen het vaakst voor bij de eerste infusie, maar werden gedurende volgende infusies ook waargenomen. Ernstige infusiereacties kwamen ook voor in klinische onderzoeken naar inebilizumab, maar zelden (zie rubriek 4.8).

Vóór de infusie

Premedicatie met een corticosteroïd (bijv. methylprednisolon 80-125 mg intraveneus of gelijkwaardig), een antihistaminicum (bijv. difenhydramine 25-50 mg oraal of gelijkwaardig) en een antipyreticum (bijv. paracetamol 500-650 mg oraal of gelijkwaardig) dient te worden toegediend (zie rubriek 4.2). Een 2 weken durende kuur met orale corticosteroïden (plus 1 week afbouwen) werd toegediend bij de start van de behandeling met inebilizumab in het hoofdonderzoek (zie rubriek 5.1).

Tijdens de infusie

De patiënt dient te worden gecontroleerd op infusiegerelateerde reacties. Aanbevelingen voor de behandeling van infusiereacties zijn afhankelijk van het type en de ernst van de reactie. Bij

levensbedreigende infusiereacties dient de behandeling onmiddellijk en definitief te worden gestaakt, en dient een passende ondersteunende behandeling te worden toegediend. Bij minder ernstige infusiereacties kan de behandeling bestaan uit tijdelijk stoppen met de infusie, de infusiesnelheid verlagen en/of een symptomatische behandeling toedienen.

Na de infusie

De patiënt dient te worden gecontroleerd op infusiereacties gedurende ten minste één uur na afloop van de infusie.

Infecties

Inebilizumab veroorzaakt een verlaging van het aantal lymfocyten en Ig-gehalten in het perifere bloed, wat overeenkomt met het werkingsmechanisme van B-celdepletie. Een verlaging van het aantal neutrofielen werd ook gemeld. Daarom kan inebilizumab de gevoeligheid voor infecties verhogen (zie rubriek 4.8).

Een recente (d.w.z. binnen 6 maanden) volledige bloedtelling, waaronder differentiële tellingen en immunoglobulines, dient te worden verkregen voorafgaand aan de start van inebilizumab. Beoordelingen van de volledige bloedtelling, waaronder differentiële tellingen en immunoglobulines, worden ook aanbevolen periodiek gedurende de behandeling en na stopzetting van de behandeling tot B-celrepletie. Voorafgaand aan elke infusie van inebilizumab dient te worden bepaald of er een klinisch belangrijke infectie aanwezig is. In het geval van een infectie dient de infusie van inebilizumab te worden uitgesteld totdat de infectie verdwenen is. Patiënten dienen de instructie te krijgen om symptomen van een infectie onmiddellijk bij hun arts te melden. Stopzetting van de behandeling dient te worden overwogen als een patiënt een ernstige opportunistische infectie ontwikkelt of recidiverende infecties als de Ig-gehalten op een verzwakt immuunsysteem wijzen.

De vaakst voorkomende infecties die werden gemeld door met inebilizumab behandelde NMOSD-patiënten in de gerandomiseerde, gecontroleerde periode (RCP) en de open-label periode (OLP) waren urineweginfectie (26,2%), nasofaryngitis (20,9%), bovensteluchtweginfectie (15,6%), griep (8,9%) en bronchitis (6,7%).

Reactivering van hepatitis B-virus

Risico op HBV-activering is waargenomen met andere antilichamen die B-celdepletie veroorzaken. Patiënten met chronische HBV werden uitgesloten van klinische onderzoeken met inebilizumab. Alle patiënten dienen te worden gescreend op HBV voordat de behandeling met inebilizumab wordt gestart. Inebilizumab dient niet te worden toegediend aan patiënten met actieve hepatitis als gevolg van HBV die positief zijn voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis B-core-antilichaam (HBcAb). Patiënten die chronische dragers van HBV [HBsAg+] zijn, dienen een specialist op het gebied van leverziekten te raadplegen vóór het starten van en tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Hepatitis C-virus

Patiënten die positief testten op HCV werden uitgesloten van klinische onderzoeken met inebilizumab. Screening bij de baseline op HCV is vereist voor detectie en om een behandeling te starten voordat de behandeling met inebilizumab wordt gestart.

Tuberculose

Voorafgaand aan het starten met inebilizumab dienen patiënten te worden geëvalueerd voor actieve tuberculose en getest op latente infectie. Voor patiënten met actieve tuberculose of een positieve tuberculosescreening zonder voorgeschiedenis van een gepaste behandeling, dienen specialisten op het gebied van infectieziekten te worden geraadpleegd voordat de behandeling met inebilizumab wordt gestart.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML is een opportunistische virale infectie van de hersenen die wordt veroorzaakt door het John Cunningham-virus (JCV) dat gewoonlijk optreedt bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn, en die kan leiden tot de dood of ernstige invaliditeit. Een JCV-infectie die leidt tot PML is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met andere antilichamen die B-celdepletie veroorzaken.

In klinische onderzoeken naar inebilizumab overleed één patiënt na de ontwikkeling van nieuwe hersenlaesies waarvoor geen definitieve diagnose kon worden gesteld. De differentiaaldiagnose omvatte echter een atypische NMOSD-aanval, PML of acute gedissemineerde encefalomyelitis.

Artsen dienen waakzaam te zijn op klinische symptomen of bevindingen bij MRI (beeldvorming met magnetische resonantie) die kunnen wijzen op PML. MRI-bevindingen kunnen zichtbaar zijn voordat er klinische tekenen of symptomen zijn. Typische symptomen die verband houden met PML zijn divers, vertonen progressie gedurende dagen tot weken, en omvatten progressieve zwakte aan één zijde van het lichaam of onhandigheid in de ledematen, een stoornis in het gezichtsvermogen, en veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie, wat leidt tot verwardheid en persoonlijkheidsveranderingen.

Bij het eerste teken of symptoom dat wijst op PML dient de behandeling met inebilizumab te worden onderbroken totdat PML wordt uitgesloten. Verdere evaluatie, waaronder een consult bij een neuroloog, een MRI-scan bij voorkeur met contrastvloeistof, testen van het hersenvocht op JC-viraal DNA, en herhaalde neurologische beoordelingen, dient te worden overwogen. Indien bevestigd, dient de behandeling met inebilizumab te worden gestaakt.

Vertraagde neutropenie

Gevalen van vertraagd beginnende neutropenie zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Hoewel sommige gevallen van graad 3 waren, waren de meeste gevallen van graad 1 of 2. Gevalen van vertraagd beginnende neutropenie zijn gemeld ten minste 4 weken na de laatste infusie van inebilizumab. Bij patiënten met tekenen en symptomen van een infectie, wordt een bepaling van de neutrofielen in het bloed aanbevolen.

Behandeling van ernstig immuungecompromitteerde patiënten

Patiënten in een ernstig immuungecompromitteerde toestand mogen niet worden behandeld totdat de aandoening is verbeterd (zie rubriek 4.3).

Inebilizumab is niet getest in combinatie met andere immunosuppressiva. Overweeg bij combinatie met een andere immunosuppressieve behandeling de kans op versterkte immunosuppressieve effecten.

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een bekende congenitale of verworven immunodeficiëntie, waaronder een hiv-infectie of splenectomie.

Vaccinaties

Alle immunisaties dienen volgens de immunisatierichtlijnen ten minste 4 weken vóór de start van inebilizumab te worden toegediend. Er is geen onderzoek verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van immunisatie met levende of levende verzwakte vaccins na behandeling met inebilizumab. Vaccinatie met levende verzwakte of levende vaccins wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling en tot B-celrepletie.

Zuigelingen van moeders die blootgesteld werden aan inebilizumab tijdens de zwangerschap, dienen geen levende of levende verzwakte vaccins toegediend te krijgen voordat herstel van de B-celtellingen bij de zuigeling is bevestigd. Depletie van B-cellen bij deze blootgestelde zuigelingen kan het risico van levende of levende verzwakte vaccins vergroten. Niet-levende vaccins, zoals aangegeven, kunnen worden toegediend vóór herstel van B-celdepletie en verlaging van de Ig-waarden, maar er dient een

consult bij een gekwalificeerde specialist te worden overwogen om te beoordelen of een beschermende immuunrespons werd bereikt.

Tijd tot B-celrepletie

Hoelang het duurt voordat het aantal B-cellen weer is aangevuld na toediening van inebilizumab, is niet bekend. B-celdepletie beneden de ondergrens van de normaalwaarde werd behouden bij 94% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van inebilizumab te vermijden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6). Patiënten dienen de instructie te krijgen dat, als ze zwanger zijn of zwanger willen worden tijdens het gebruik van inebilizumab, ze hun arts op de hoogte dienen te brengen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie (methoden met een zwangerschapspercentage van minder dan 1%) gebruiken terwijl ze Uplizna krijgen en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van Uplizna.

Maligniteit

Immuunmodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten verhogen. Op basis van de beperkte ervaring met inebilizumab bij NMOSD (zie rubriek 4.8) lijken de huidige gegevens niet te wijzen op een verhoogd risico op maligniteiten. De mogelijke risico's op het ontwikkelen van solide tumoren kan momenteel echter niet uitgesloten worden.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 48,3 mg natrium per dosis, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De voornaamste eliminatieroute voor therapeutische antilichamen is klaring via het reticulo-endotheliale systeem. Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van therapeutische antilichamen. Daarom is het mogelijke risico op farmacokinetische interacties tussen inebilizumab en andere geneesmiddelen laag.

Vaccinaties

Er is geen onderzoek verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van immunisatie met levende of levende verzwakte vaccins na behandeling met inebilizumab. De respons op vaccinatie kan verminderd zijn wanneer er sprake is van B-celdepletie. Het wordt aanbevolen dat patiënten immunisaties voltooien vóór aanvang van de behandeling met inebilizumab (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva

Inebilizumab is getest en is bestemd voor gebruik als monotherapie voor deze indicatie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid of werkzaamheid van het combineren van inebilizumab met andere immunosuppressiva. In het hoofdonderzoek werd een 2 weken durende kuur met orale corticosteroiden (plus 1 week afbouwen) gegeven aan alle proefpersonen na de eerste toediening van inebilizumab.

Gelijktijdig gebruik van inebilizumab met immunosuppressiva, waaronder systemische corticosteroiden, kan het risico op infecties verhogen. De effecten van inebilizumab op B-cellen en immunoglobulines kan gedurende 6 maanden of langer aanhouden na de toediening ervan.

Wanneer met inebilizumab wordt gestart na andere immunosuppressieve behandelingen met langdurige immuuneffecten of wanneer met andere immunosuppressieve behandelingen met langdurige immuuneffecten wordt gestart na inebilizumab, dient rekening te worden gehouden met de werkingsduur en de werkingwijze van deze geneesmiddelen vanwege mogelijke additieve immunosuppressieve effecten (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie (methoden met een zwangerschapspercentage van minder dan 1%) gebruiken terwijl ze Uplizna krijgen en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van Uplizna.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van inebilizumab bij zwangere vrouwen. Inebilizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam en van immunoglobulines is bekend dat ze de placentabarière passeren. Voorbijgaande perifere B-celdepletie en lymfocytopenie zijn gemeld bij zuigelingen geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan andere antilichamen die B-celdepletie veroorzaken.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Er is echter wel B-celdepletie aangetoond in de lever van foetussen van nakomelingen (zie rubriek 5.3).

Behandeling met inebilizumab dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

In het geval van blootstelling tijdens de zwangerschap kan depletie van B-cellen worden verwacht bij pasgeborenen als gevolg van de farmacologische eigenschappen van het middel en bevindingen uit dieronderzoek (zie rubriek 5.3). De mogelijke duur van B-celdepletie bij zuigelingen die *in utero* werden blootgesteld aan inebilizumab en de invloed van B-celdepletie op de veiligheid en effectiviteit van vaccins, zijn onbekend (zie rubriek 4.4 en 5.1). Daarom dienen pasgeborenen te worden gecontroleerd op B-celdepletie en dient vaccinatie met vaccins met levende virussen, zoals het Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccin, te worden uitgesteld totdat het aantal B-cellen van de zuigeling zich heeft hersteld (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het gebruik van inebilizumab bij vrouwen tijdens het geven van borstvoeding is niet onderzocht. Het is niet bekend of inebilizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij mensen vindt uitscheiding van IgG-antilichamen in de moedermelk plaats in de eerste paar dagen na de geboorte, wat daarna snel afneemt naar lage concentraties.

Daarom kan een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt gedurende deze korte periode niet worden uitgesloten. Daarna kan Uplizna tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt indien klinisch noodzakelijk. Indien de patiënt echter werd behandeld met Uplizna tot de laatste paar maanden van de zwangerschap, kan onmiddellijk na de geboorte worden gestart met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het effect van inebilizumab op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek is echter een verminderde vruchtbaarheid aangetoond. De klinische significantie van deze niet-klinische gegevens is niet bekend (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De farmacologische activiteit en de bijwerkingen die tot nu toe werden gemeld, wijzen erop dat inebilizumab geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld door met inebilizumab behandelde patiënten, waren urineweginfectie (26,2%), nasofaryngitis (20,9%), bovensteluchtweginfectie (15,6%), artralgie (17,3%) en rugpijn (13,8%), zowel in de RCP als de OLP.

De ernstige bijwerkingen die het vaakst werden gemeld door met inebilizumab behandelde patiënten in de RCP en de OLP, waren infecties (11,1%) (waaronder urineweginfecties (4,0%), pneumonie (1,8%)) en NMOSD (1,8%).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in het klinische onderzoek naar inebilizumab bij NMOSD worden vermeld in tabel 2 met de volgende frequentie categorieën: zeer vaak (≥ 10), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie, luchtweginfectie, nasofaryngitis, griep	Zeer vaak
	Pneumonie, cellulitis, herpes zoster, sinusitis	Vaak
	Sepsis, subcutaan abces, bronchiolitis	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie, neutropenie,	Vaak

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
	vertraagd beginnende neutropenie	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, rugpijn	Zeer vaak
Onderzoeken	Immunoglobulines verlaagd	Zeer vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Inebilizumab kan infusiegerelateerde reacties veroorzaken, die kunnen bestaan uit hoofdpijn, nausea, somnolentie, dyspneu, koorts, myalgie, rash of andere symptomen. Alle patiënten kregen premedicatie. Infusiereacties werden waargenomen bij 9,2% van de NMOSD-patiënten gedurende de eerste kuur met inebilizumab, vergeleken met 10,7% van de met placebo behandelde patiënten. Infusiegerelateerde reacties kwamen het vaakst voor bij de eerste infusie, maar werden gedurende volgende infusies ook waargenomen. De meeste infusiegerelateerde reacties die werden gemeld bij met inebilizumab behandelde patiënten, waren licht of matig van ernst.

Infecties

Een infectie werd gemeld door 74,7% van de NMOSD-patiënten die werden behandeld met inebilizumab in de RCP en de OLP. De vaakst voorkomende infecties waren urineweginfectie (26,2%), nasofaryngitis (20,9%), bovensteluchtweginfectie (15,6%), griep (8,9%) en bronchitis (6,7%). Ernstige infecties die werden gemeld door meer dan één met inebilizumab behandelde patiënt waren urineweginfectie (4,0%) en pneumonie (1,8%). Zie rubriek 4.4 voor actie die moet worden ondernomen in het geval van een infectie.

Opportunistische en ernstige infecties

Gedurende de RCP traden er in geen van beide behandelingsgroepen opportunistische infecties op, en bij een patiënt die met inebilizumab werd behandeld trad één infectie (atypische pneumonie) van graad 4 als bijwerking op. Gedurende de OLP kregen 2 met inebilizumab behandelde patiënten (0,9%) een opportunistische infectie (één ervan werd niet bevestigd) en 3 met inebilizumab behandelde patiënten (1,4%) kregen een infectie van graad 4 als bijwerking. Zie rubriek 4.4 voor actie die moet worden ondernomen in het geval van een infectie.

Laboratoriumafwijkingen

Verlaagde immunoglobulines

In overeenstemming met het werkingsmechanisme verlaagden de immunoglobulinewaarden bij gebruik van inebilizumab. Aan het einde van de 6,5 maanden durende RCP was het percentage patiënten met waarden beneden de ondergrens van normaal als volgt: IgA 9,8% inebilizumab en 3,1% placebo, IgE 10,6% inebilizumab en 12,5% placebo, IgG 3,8% inebilizumab en 9,4% placebo, IgM

29,3% inebilizumab en 15,6% placebo. Er werd één bijwerking van verlaagde IgG gemeld (graad 2, gedurende de OLP). Het percentage met inebilizumab behandelde patiënten met IgG-waarden beneden de ondergrens van normaal bedroeg na 1 jaar 7,4% en na 2 jaar 9,9%. Met een mediane blootstelling van 3,2 jaar bedroeg de frequentie van matige verlaging van IgG (300 tot <500 mg/dl) 14,2% en de frequentie van ernstige verlaging van IgG (<300 mg/dl) 3,6%.

Verlaagde neutrofielentellingen

Na 6,5 maanden behandeling werden neutrofielentellingen tussen $1,0-1,5 \times 10^9/l$ (graad 2) waargenomen bij 7,5% van de met inebilizumab behandelde patiënten versus 1,8% van de met placebo behandelde patiënten. Neutrofielentellingen tussen $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (graad 3) werden waargenomen bij 1,7% van de met inebilizumab behandelde patiënten versus 0% van de met placebo behandelde patiënten. Neutropenie was over het algemeen van voorbijgaande aard en ging niet gepaard met ernstige infecties.

Verlaagde lymfocytentellingen

Na 6,5 maanden behandeling werd een verlaging van lymfocytentellingen vaker waargenomen bij patiënten die werden behandeld met inebilizumab dan bij patiënten met placebo: Lymfocytentellingen tussen 500 en $<800/mm^3$ (graad 2) werden waargenomen bij 21,4% van de met inebilizumab behandelde patiënten versus 12,5% van de met placebo behandelde patiënten. Lymfocytentellingen tussen 200 en $<500/mm^3$ (graad 3) werden waargenomen bij 2,9% van de met inebilizumab behandelde patiënten versus 1,8% van de met placebo behandelde patiënten. Deze bevinding komt overeen met het werkingsmechanisme van B-celdepletie, omdat B-cellen een subgroep van de lymfocytenuitendeling zijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste dosis inebilizumab die werd getest bij auto-immune patiënten bedroeg 1200 mg, toegediend als twee intraveneuze infusies van 600 mg met twee weken ertussen. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen in het klinische hoofdonderzoek naar inebilizumab.

Er is geen specifiek antidotum in het geval van overdosering. De infusie dient onmiddellijk te worden onderbroken en de patiënt dient onder observatie te worden gehouden in verband met infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4). De patiënt dient nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen en er dient zo nodig een ondersteunende behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA47

Werkingsmechanisme

Inebilizumab is een monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan CD19, een celoppervlakteantigeen dat aanwezig is op pre-B- en rijpe B-cellymfocyten, waaronder plasmablasten en bepaalde plasmacellen. Na binding van het celoppervlak aan B-lymfocyten ondersteunt inebilizumab de antilichaam-afhankelijke cellulaire cytolyse (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) en de antilichaam-afhankelijke cellulaire fagocytose (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*). Er wordt verondersteld dat B-cellen een centrale rol spelen bij de pathogenese van NMOSD. Het precieze mechanisme waardoor inebilizumab zijn therapeutische effecten bij NMOSD uitoefent is niet bekend, maar er wordt aangenomen dat het verband houdt met B-celdepletie en mogelijk met de onderdrukking van de afgifte van antilichamen, antigeenpresentatie, interactie tussen B-cellen en T-cellen, en de productie van ontstekingsmediatoren.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamiek van inebilizumab werd beoordeeld met een assay voor CD20+ -B-cellen, aangezien inebilizumab de CD19+-B-cel-assay kan verstoren. Behandeling met inebilizumab verlaagt de CD20+-B-celtellingen in het bloed vanaf 8 dagen na de infusie. In een klinisch onderzoek met 174 patiënten waren 4 weken na de infusie de CD20+-B-celtellingen verlaagd tot beneden de ondergrens van de normaalwaarde bij 100% van de patiënten die werden behandeld met inebilizumab en ze bleven beneden de ondergrens van de normaalwaarde bij 94% van de patiënten gedurende 28 weken na aanvang van de behandeling. Hoelang het duurt voordat het aantal B-cellen weer is aangevuld na toediening van inebilizumab, is niet bekend.

In het hoofdonderzoek met NMOSD-patiënten was de prevalentie van antilichamen tegen geneesmiddel (ADA, *anti-drug antibodies*) aan het einde van de OLP 14,7%; de totale incidentie van tijdens de behandeling optredende ADA bedroeg 7,1% (16 van de 225) en het optreden en de titer van ADA-positieve tijdpunten nam na verloop van tijd af tijdens de behandeling met inebilizumab. Een positieve ADA-status bleek geen klinisch relevante invloed te hebben op farmacokinetische en farmacodynamische (B-cel-) parameters en had geen invloed op het langetermijnveiligheidsprofiel. Er was geen duidelijk effect van de ADA-status op de werkzaamheidsuitkomst. De invloed kan echter niet volledig worden beoordeeld gezien de lage incidentie van ADA bij de behandeling met inebilizumab.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van inebilizumab voor de behandeling van NMOSD werd bestudeerd in een gerandomiseerd (3:1), dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen met AQP4-IgG-seropositieve of -seronegatieve NMOSD. In het onderzoek werden patiënten opgenomen die ten minste één acute NMOSD-aanval hadden gehad in het voorgaande jaar of ten minste 2 aanvallen in de voorgaande 2 jaar waarvoor een reddingsbehandeling nodig was (bijv. steroïden, plasma-uitwisseling, intraveneuze immunoglobuline) en die een score op de *Expanded Disability Severity Scale* (EDSS) hadden van $\leq 7,5$ (patiënten met een score van 8,0 kwamen in aanmerking als de patiënt redelijkerwijs in staat was om deel te nemen). Patiënten werden uitgesloten indien ze eerder behandeld waren met immunosuppressieve behandelingen binnen een interval gespecificeerd voor elke dergelijke behandeling. Achtergrondbehandelingen met immunosuppressiva voor de preventie van NMOSD-aanvallen waren niet toegestaan. Een 2 weken durende kuur met orale corticosteroïden (plus 1 week afbouwen) werd toegediend bij de start van de behandeling met inebilizumab in het hoofdonderzoek.

De patiënten werden behandeld met intraveneuze infusies van inebilizumab 300 mg op dag 1 en op dag 15, of met een gematchte placebo, daarna gevolgd voor een periode van maximaal 197 dagen of een onafhankelijk beoordeelde aanval, de zogenaamde gerandomiseerde, gecontroleerde periode (RCP). Alle mogelijke aanvallen werden geëvalueerd door een geblindeerd, onafhankelijk beoordelingscomité (AC, *Adjudication Committee*), dat bepaalde of de aanval voldeed aan de in het protocol gedefinieerde criteria. De criteria voor een aanval bestonden uit aanvallen op alle gebieden die door NMOSD worden aangetast (neuritis optica, myelitis, hersenen en hersenstam) en omvatten

criteria uitsluitend gebaseerd op substantiële klinische manifestaties, evenals criteria die geringere klinische bevindingen bij het gebruik van MRI versterkten (zie tabel 3).

Tabel 3. Overzicht van in het protocol gedefinieerde criteria voor een NMOSD-aanval

Gebied	Representatieve symptomen	Uitsluitend klinische bevindingen	Klinische PLUS radiologische bevindingen
Nervus opticus	Wazig zien Verlies van het gezichtsvermogen Oogpijn	8 criteria gebaseerd op veranderingen in gezichtsscherpte of relatief afferent pupildefect (RAPD)	3 criteria gebaseerd op veranderingen in gezichtsscherpte of RAPD plus aanwezigheid van bijbehorende MRI-bevindingen met betrekking tot de nervus opticus
Ruggenmerg	Diepe of radiculare pijn Paresthesie in extremiteiten Zwakte Sfincterdisfunctie Teken van Lhermitte (niet geïsoleerd)	2 criteria gebaseerd op veranderingen in piramidale, blaas/darmen of sensorische functionele scores.	2 criteria gebaseerd op veranderingen in piramidale, blaas/darmen of sensorische functionele scores PLUS bijbehorende MRI-bevindingen met betrekking tot het ruggenmerg
Hersenstam	Nausea Hardnekkig braken Hardnekkige hik Andere neurologische verschijnselen (bijv. dubbelzicht, dysartrie, dysfagie, vertigo, verlamming van de nervus oculomotorius, zwakte, nystagmus, andere afwijkingen van hersenzenuwen)	Geen	2 criteria gebaseerd op symptomen van of veranderingen in de hersenstam/cerebellaire functionele scores PLUS bijbehorende MRI-bevindingen met betrekking tot de hersenstam
Hersenen	Encefalopathie Disfunctie van de hypothalamus	Geen	1 criterium gebaseerd op veranderingen in de cerebrale/sensorische/piramidale functionele scores PLUS bijbehorende MRI-bevindingen met betrekking tot de hersenen

Patiënten die een door het AC vastgestelde aanval in de RCP kregen, of die het bezoek op dag 197 voltooiden zonder een aanval, verlieten de RCP en hadden de mogelijkheid om deel te nemen aan een OLP en behandeling met inebilizumab te starten of voort te zetten.

Er werden in totaal 230 patiënten ingeschreven: 213 AQP4-IgG-seropositieve patiënten en 17 seronegatieve patiënten werden ingeschreven; 174 patiënten werden behandeld met inebilizumab en 56 patiënten werden behandeld met placebo in de RCP van het onderzoek. Van de 213 AQP4-IgG-seropositieve patiënten werden er 161 behandeld met inebilizumab en werden er 52 behandeld met placebo in de RCP van het onderzoek. De baseline- en werkzaamheidsresultaten voor de AQP4-IgG-seropositieve patiënten worden vermeld.

De demografische kenmerken en ziektekenmerken bij de baseline werden in de 2 behandelingsgroepen in evenwicht gebracht (zie tabel 4).

Tabel 4. Demografische kenmerken en ziektekenmerken bij de baseline van de AQP4-IgG-seropositieve NMOSD-patiënten

Kenmerk	Placebo N=52	Inebilizumab N=161	Totaal N=213
Leeftijd (in jaren): gemiddelde (standaarddeviatie [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Leeftijd \geq 65 jaar, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Geslacht: Man, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Geslacht: Vrouw, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
<i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS): gemiddelde (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Ziekte duur (in jaren): gemiddelde (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Aantal eerdere recidieven: \geq 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Jaarlijks recidiefcijfer: gemiddelde (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Voor NMOSD-aanvallen werd zo nodig een reddingsbehandeling gestart. Om het risico op infusiegerelateerde reacties te verlagen, kregen alle patiënten premedicatie voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd (in dagen) vanaf dag 1 tot de aanvang van een door het AC vastgestelde NMOSD-aanval op of vóór dag 197. Aanvullende belangrijke secundaire eindpuntmaten waren verslechtering ten opzichte van de baseline in de EDSS-score bij het laatste bezoek tijdens de RCP, verandering ten opzichte van de baseline in de score voor binoculaire gezichtsscherpte bij laag contrast, gemeten met de Landolt-C-kaart met gebroken ringen en laag contrast bij het laatste bezoek tijdens de RCP, cumulatieve aantal totale actieve MRI-laesies (nieuwe met gadolinium versterkte of nieuwe/groter wordende T2-laesies) tijdens de RCP, en het aantal ziekenhuisopnames vanwege NMOSD. Een patiënt werd geacht een verslechtering van de EDSS-score te hebben als aan een van de volgende criteria werd voldaan: (1) verslechtering van 2 of meer punten van de EDSS-score voor patiënten met een uitgangsscore van 0; (2) verslechtering van 1 punt of meer van de EDSS-score voor patiënten met een uitgangsscore van 1 tot 5; (3) verslechtering van 0,5 punt of meer van de EDSS-score voor patiënten met een uitgangsscore van 5,5 of meer. Hoewel er tijdens de OLP geen referentiemiddel beschikbaar was, werd toch het jaarlijkse percentage aanvallen in zowel de gerandomiseerde als de open-label behandeling bepaald.

De resultaten van AQP4-IgG-seropositieve patiënten worden weergegeven in tabel 5 en figuur 1. In dit onderzoek verminderde de behandeling met inebilizumab het risico op een door het AC vastgestelde NMOSD-aanval statistisch significant in vergelijking met de behandeling met placebo (hazardratio: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3% verlaging van het risico op een door het AC vastgestelde NMOSD-aanval) bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten. Er werd geen voordeel van de behandeling waargenomen bij AQP4-IgG-seronegatieve patiënten.

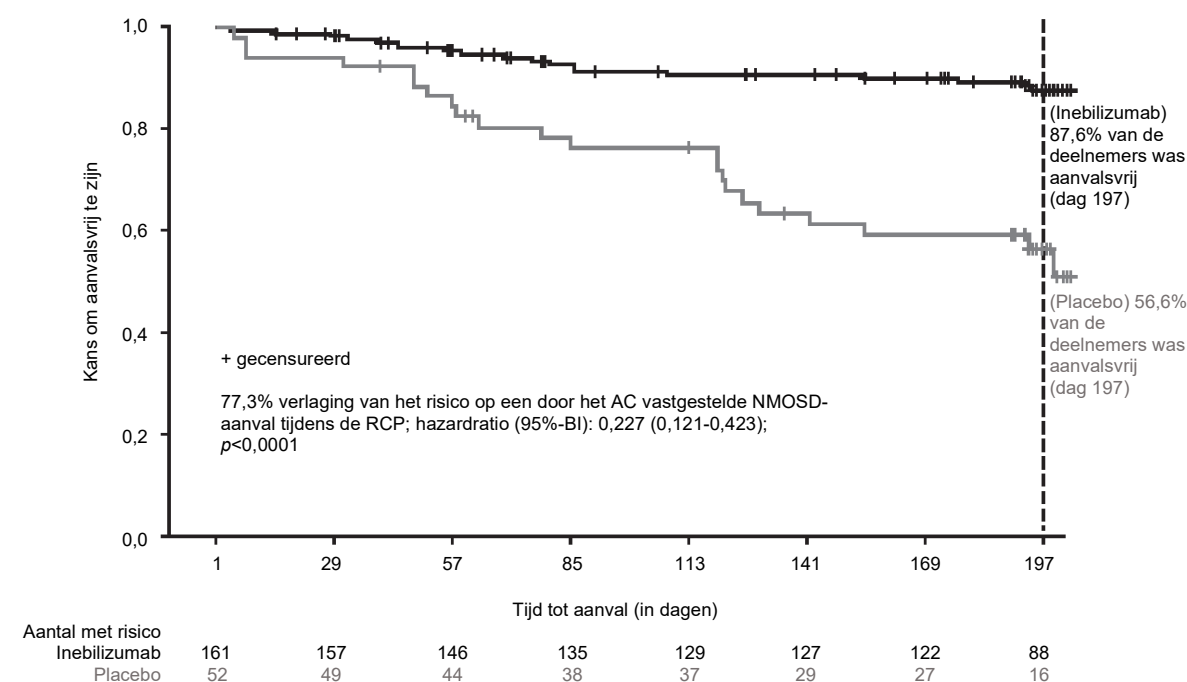
In de groep met inebilizumab was de verslechtering van de EDSS-score significant minder dan in de placebogroep (14,9% versus 34,6% van de proefpersonen). Er waren geen verschillen in de score voor binoculaire gezichtsscherpte met laag contrast tussen de onderzoeksgroepen. Het gemiddelde cumulatieve aantal totale actieve MRI-laesies (1,7 versus 2,3) en het gemiddelde cumulatieve aantal ziekenhuisopnames vanwege NMOSD (1,0 vs. 1,4) waren in de onderzoeksgroep met inebilizumab verlaagd.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten in het hoofdonderzoek bij AQP4-IgG-seropositieve NMOSD

	Behandelingsgroep	
	Placebo N=52	Inebilizumab N=161
Tijd tot door het beoordelingscomité vastgestelde aanval (primaair werkzaamheidseindpunt)		
Aantal (%) patiënten met een aanval	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,227 (0,1214; 0,4232)	
p-waarde ^a	<0,0001	

^a Cox-regressie-methode, met placebo als referentiegroep.

Figuur 1. Kaplan-Meier-grafiek van tijd tot eerste door het AC vastgestelde NMOSD-aanval tijdens de RCP bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten



AC beoordelingscomité (*adjudication committee*); AQP4-IgG anti-aquaporine-4 immunoglobuline G; BI betrouwbaarheidsinterval; NMOSD neuromyelitis optica-spectrumstoornissen; RCP gerandomiseerde gecontroleerde periode.

In de RCP en de OLP werd het jaarlijkse percentage door het AC vastgestelde NMOSD-aanvallen geanalyseerd als secundair eindpunt en bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten behandeld met inebilizumab bedroeg het resultaat 0,09.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met inebilizumab in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij NMOSD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Inebilizumab wordt toegediend als intraveneuze infusie.

Distributie

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het geschatte typische centrale en perifere distributievolume van inebilizumab respectievelijk 2,95 l en 2,57 l.

Biotransformatie

Inebilizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat wordt afgebroken door proteolytische enzymen die uitgebreid in het lichaam verdeeld zijn.

Eliminatie

Bij volwassen patiënten met NMOSD bedroeg de terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 18 dagen. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg de geschatte systemische klaring van de *first-order* eliminatieroute van inebilizumab 0,19 l/dag. Bij lage farmacokinetische blootstellingsniveaus ondergaat inebilizumab waarschijnlijk een door receptoren (CD19) gemedieerde klaring, die afneemt met de tijd, vermoedelijk vanwege de depletie van B-cellen door de behandeling met inebilizumab.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek verricht naar inebilizumab bij adolescenten of kinderen.

Ouderen

Uit een farmacokinetische populatieanalyse is gebleken dat leeftijd geen invloed heeft op de klaring van inebilizumab.

Geslacht, ras

Een farmacokinetische populatieanalyse wijst erop dat geslacht en ras geen significant effect op de klaring van inebilizumab hebben.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde nierfunctie op inebilizumab te bepalen. Vanwege het hoge moleculaire gewicht en de hydrodynamische omvang van een IgG monoklonaal antilichaam wordt inebilizumab naar verwachting niet gefilterd door de glomerulus. Uit een farmacokinetische populatieanalyse is gebleken dat de klaring van inebilizumab bij patiënten met een verschillende mate van een verminderde nierfunctie vergelijkbaar was met patiënten met een normale geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde leverfunctie op inebilizumab te bepalen. In klinische onderzoeken werden geen proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie aan inebilizumab blootgesteld. IgG monoklonale antilichamen worden niet hoofdzakelijk via de leverroute geklaard. Een verandering in de leverfunctie heeft daarom naar verwachting geen invloed op de klaring van inebilizumab. Uit een farmacokinetische populatieanalyse is gebleken dat de uitgangswaarden voor biomarkers met betrekking tot de leverfunctie (ASAT, ALP en bilirubine) geen klinisch relevant effect op de klaring van inebilizumab hadden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Inebilizumab werd geëvalueerd in een gecombineerd onderzoek naar de vruchtbaarheid en embryo-foetale ontwikkeling bij vrouwelijke en mannelijke huCD19 Tg-muizen met intraveneuze doses van 3 en 30 mg/kg. Er was geen effect op de embryo-foetale ontwikkeling, maar er was wel een aan de behandeling gerelateerde afname van de vruchtbaarheidsindex met beide geteste doses. De relevantie van deze bevinding voor mensen is niet bekend. Daarnaast was er een afname van B-celpopulaties op de plaats van B-celontwikkeling bij foetale muizen die waren geboren uit met inebilizumab

behandelde dieren, vergeleken met de nakomelingen van controledieren, wat erop wijst dat inebilizumab de placenta passeert en depletie van B-cellen veroorzaakt.

Er werden uitsluitend schaarse toxicokinetische stalen afgenomen in het gecombineerde onderzoek naar vruchtbaarheid en embryo-foetale ontwikkeling; gebaseerd op de maximale concentratie (C_{max}) van de eerste dosis waren de blootstellingsveelvouden van 3 en 30 mg/kg bij vrouwelijke huCD19 Tg-muizen respectievelijk 0,4 en 4 voor de klinische therapeutische dosis van 300 mg.

In een onderzoek naar pre/postnatale ontwikkeling bij transgene muizen leidde de toediening van inebilizumab aan moederdieren van dag 6 van de dracht tot dag 20 van de lactatie tot depletie van B-celpopulaties bij nakomelingen op dag 50 na de geboorte. De B-celpopulaties herstelden zich bij de nakomelingen op dag 357 na de geboorte. De immuunrespons op neoantigeen was bij de nakomelingen van dieren die werden behandeld met inebilizumab lager dan bij de nakomelingen van controledieren, wat wijst op een vermindering van een normale functie van B-cellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Natriumchloride
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 80 [E433]
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na verdunning

De bereide infusieoplossing dient onmiddellijk te worden toegediend. Indien de infusieoplossing niet onmiddellijk wordt toegediend, dan kan deze 24 uur worden bewaard in de koelkast bij 2°C tot 8°C, of 4 uur op kamertemperatuur voorafgaand aan de start van de infusie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml concentraat in een type 1-glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een mistgrijze aluminium flip-off afsluiting.
Verpakkingsgrootte van 3 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Bereiding van de oplossing voor infusie

Voorafgaand aan de start van de intraveneuze infusie dient de bereide oplossing voor infusie op kamertemperatuur te zijn tussen 20°C en 25°C.

Het concentraat dient visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De injectieflacon dient te worden afgevoerd als de oplossing troebel of verkleurd is, of als het vreemde deeltjes bevat.

- Injectieflacon niet schudden.
- Injectieflacon rechtop bewaren.
- Neem een intraveneuze zak met 250 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Gebruik geen andere verdunners om inebilizumab te verdunnen, omdat het gebruik ervan niet is getest.
- Trek 10 ml Uplizna op uit elk van de 3 injectieflacons uit de doos en breng in totaal 30 ml over in de intraveneuze zak van 250 ml. Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. De oplossing niet schudden.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1602/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EC en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat UPLIZNA in elke lidstaat in de handel wordt gebracht, moet de vergunninghouder de inhoud en de lay-out van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma, overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar UPLIZNA in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze UPLIZNA voorschrijven en gebruiken, toegang krijgen tot het volgende voorlichtingspakket/het volgende voorlichtingspakket ontvangen:

- Een **patiëntenwaarschuwingskaart**

De **patiëntenwaarschuwingskaart** dient de volgende belangrijke mededelingen te bevatten:

- Wat inebilizumab is en hoe het werkt
- Wat neuromyelitis optica-spectrumstoornissen (NMOSD's) zijn
- Informatie dat behandeling met inebilizumab het risico op ernstige infecties, virale reactivering, opportunistische infecties en PML kan verhogen
- Een waarschuwing om vroegtijdig medische hulp in te roepen als er klachten en verschijnselen van een infectie en PML optreden
- Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op welk moment dan ook behandelen, waaronder bij spoedeisende omstandigheden, dat de patiënt inebilizumab krijgt
- Contactgegevens van de behandelende arts/het behandelende centrum

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uplizna 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
inebilizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg inebilizumab (10 mg/ml)

Na verdunning is de uiteindelijke concentratie van de oplossing die moet worden geïnfundeed
1,0 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, natriumchloride, trehalosedihydraat en
water voor injecties.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
3 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Moet vóór gebruik worden verdund.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Niet schudden.
Injectieflacons rechtop bewaren.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na verdunning

Dien de bereide oplossing voor infusie onmiddellijk toe. Indien de infusieoplossing niet onmiddellijk wordt toegediend, dan kan deze 24 uur worden bewaard in de koelkast bij 2°C tot 8°C, of 4 uur op kamertemperatuur voorafgaand aan de start van de infusie.

Verwijderdatum:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1602/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

GLAZEN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Uplizna 100 mg steriel concentraat
inebilizumab
Voor i.v. gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg/ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Uplizna 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie inebilizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Uplizna en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Uplizna en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Uplizna bevat de werkzame stof inebilizumab en behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd. Het is een eiwit dat is gericht op cellen in het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) die antistoffen aanmaken.

Uplizna wordt gebruikt om het risico op aanvallen te verminderen bij volwassenen met een zeldzame aandoening. Deze aandoening heet neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD, *neuromyelitis optic spectrum disorder*). NMOSD tast de zenuwen van de ogen en het ruggenmerg aan. De aandoening ontstaat vermoedelijk doordat het immuunsysteem bij vergissing de zenuwen in het eigen lichaam aanvalt. Uplizna wordt toegediend aan patiënten met NMOSD bij wie de B-cellen antistoffen aanmaken tegen het eiwit aquaporine-4. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij de werking van de zenuwen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige actieve infectie zoals hepatitis B.
- U heeft actieve of onbehandelde latente tuberculose.
- U heeft een voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML is een niet vaak voorkomende, maar ernstige herseninfectie die wordt veroorzaakt door een virus.
- Er is u verteld dat u ernstige problemen met uw immuunsysteem heeft.
- U heeft kanker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Uplizna toegediend krijgt als u:

- een infectie heeft of als u denkt dat u een infectie heeft.
- ooit geneesmiddelen die uw immuunsysteem aantasten of een andere behandeling voor NMSOD heeft gebruikt, als u die momenteel gebruikt of als u van plan bent die te gebruiken. Deze geneesmiddelen kunnen uw risico op een infectie verhogen.
- ooit **hepatitis B** heeft gehad of drager van het hepatitis B-virus bent.
- onlangs bent ingeënt of een afspraak heeft om een inenting te krijgen. Als u nog inentingen (vaccins) moet krijgen, dan moet dit gebeuren ten minste 4 weken voordat u met de behandeling met Uplizna begint.

Infusiegerelateerde reacties

Inebilizumab kan infusiegerelateerde reacties veroorzaken. Voorbeelden van deze reacties zijn hoofdpijn, misselijkheid, slaperigheid, kortademigheid, koorts, spierpijn, uitslag of andere symptomen. Als er symptomen optreden kan de behandeling worden onderbroken of stopgezet.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet toegediend worden aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Uplizna nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Zwangerschap

Uplizna mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, omdat het geneesmiddel de placenta kan passeren en invloed op de baby kan hebben. Indien u zwanger kunt worden moet u altijd een voorbehoedsmiddel (anticonceptie) blijven gebruiken vanaf het moment dat u Uplizna toegediend krijgt. Als uw arts aanbeveelt om met de behandeling te stoppen, moet u tot 6 maanden na uw laatste infusie anticonceptie blijven gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Uplizna in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw medische zorgverlener en vraag wat de beste manier is om uw baby te voeden als u met de behandeling met Uplizna begint.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Naar verwachting heeft Uplizna geen invloed op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Uplizna bevat natrium

Dit middel bevat 48 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke infusie. Dit komt overeen met 2% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Uplizna wordt toegediend via een druppelinfuus in een ader onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met NMOSD.

De aanbevolen dosis is 300 mg.

De eerste dosis wordt 2 weken later gevolgd door een tweede dosis. Daarna krijgt u om de 6 maanden een dosis.

U krijgt een half uur tot een uur vóór de infusie andere geneesmiddelen om het risico op bijwerkingen te verminderen. Een arts of verpleegkundige zal u tijdens de infusie en tot een uur erna in de gaten houden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en de risico's en voordelen van Uplizna vóór de behandeling uitleggen.

Ernstige bijwerkingen

De meeste **ernstige bijwerkingen** zijn infusiegerelateerde reacties en infecties (zie rubriek 2). Deze bijwerkingen kunnen zich op elk moment tijdens de behandeling voordoen, of zelfs nadat uw behandeling is afgelopen. U kunt meer dan één bijwerking tegelijk krijgen. Als u een infusiegerelateerde reactie of infectie heeft, neem dan onmiddellijk telefonisch contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar hem/haar toe.

Overige bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- blaasinfectie
- infectie in de neus, keel, neusbijholten en/of longen
- verkoudheid
- griep
- gewrichtspijn
- rugpijn
- immunoglobulines verlaagd

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- een lager dan normaal aantal witte bloedcellen in het bloed, soms optredend 4 weken of langer na de laatste dosis Uplizna
- gezwollen neusbijholten, gewoonlijk veroorzaakt door een infectie
- pneumonie (longinfectie)
- cellulitis, een mogelijk ernstige bacteriële huidinfectie
- gordelroos (herpes zoster, een pijnlijke blaarvormende uitslag in een deel van het lichaam)
- reactie op de infusie van Uplizna (zie infusiegerelateerde reacties hierboven)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- infectie in het bloed (sepsis), een ongewoon ernstige reactie op een infectie
- progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), een niet vaak voorkomende, maar ernstige herseninfectie veroorzaakt door een virus
- abces (een infectie onder de huid, gewoonlijk veroorzaakt door een bacterie)
- bronchiolitis, een infectie van de luchtwegen veroorzaakt door een virus

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast bij 2°C tot 8°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes en verkleuring opmerkt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is inebilizumab.
- Elke injectieflacon bevat 100 mg inebilizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, natriumchloride, trehalosedihydraat en water voor injecties.

Hoe ziet Uplizna eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Uplizna 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, geleverd als één doos met 3 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.