

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uplizna 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține inebilizumab 100 mg în 10 ml, la o concentrație de 10 mg/ml. Concentrația finală după diluare este de 1,0 mg/ml.

Inebilizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 16,1 mg de sodiu per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Soluția are un pH de aproximativ 6,0 și o osmolalitate de aproximativ 280 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Uplizna este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tulburări din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) care sunt seropozitivi la anti-acvaporină-4 imunoglobulină G (AQP4-IgG) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul TSNMO și cu acces la asistență medicală adecvată pentru a gestiona potențialele reacții severe, cum ar fi reacțiile grave legate de perfuzie.

Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții asociate perfuziei în timpul perfuziei și cel puțin o oră după terminarea acesteia (vezi pct. 4.4).

Evaluări anterioare primei doze de inebilizumab

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să se efectueze teste pentru

- Evaluarea cantitativă a imunoglobulinelor serice, numărul de celule B și hemoleucograma completă (HGC), inclusiv analiza diferențială (vezi pct. 4.3 și 4.4)
- Depistarea virusului hepatitei B (VHB) (vezi pct. 4.3 și 4.4)

- Depistarea virusului hepatitei C (VHC) și tratamentul început înainte de începerea tratamentului cu inebilizumab (vezi pct. 4.4)
- Evaluarea tuberculozei active și teste pentru infecția latentă (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Toate vaccinările trebuie administrate conform ghidurilor de imunizare, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea administrării de inebilizumab în cazul vaccinurilor vii sau vii atenuate (vezi pct. 4.4).

Dacă se suspectează că pierderea eficacității este determinată de imunogenitate, medicul trebuie să urmărească numărul de celule B ca măsurătoare directă a impactului clinic (vezi pct. 5.1).

Doze

Doze inițiale

Doza de încărcare recomandată este de 300 mg (3 fiole de 100 mg) prin perfuzie intravenoasă, urmată după 2 săptămâni de o a doua perfuzie intravenoasă de 300 mg.

Doze de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 300 mg prin perfuzie intravenoasă, o dată la 6 luni. Inebilizumabul este destinat unui tratament cronic.

Întârzierea sau omiterea dozelor

Dacă se omite o perfuzie cu inebilizumab, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și nu trebuie întârziată până la următoarea doză planificată.

Premedicație pentru reacțiile asociate perfuziei

Evaluarea infecției

Înainte de fiecare perfuzie cu inebilizumab trebuie să se stabilească dacă există o infecție semnificativă din punct de vedere clinic. În cazul unei infecții, perfuzia cu inebilizumab trebuie întârziată până la rezolvarea infecției.

Premedicație necesară

Premedicația cu un corticosteroid (de exemplu, metilprednisolon 80 – 125 mg intravenos sau echivalent) trebuie administrată cu aproximativ 30 de minute înainte de fiecare perfuzie de inebilizumab; și un antihistaminic (de exemplu, difenhidramină 25 – 50 mg oral sau echivalent) și un antipiretic (de exemplu, paracetamol 500 – 650 mg oral sau echivalent) trebuie administrate cu aproximativ 30 – 60 de minute înainte de fiecare perfuzie de inebilizumab (vezi pct. 4.4).

Categorii speciale de pacienți

Vârșnici

Inebilizumabul a fost administrat la 6 pacienți vârstnici (≥ 65 de ani) în cadrul studiilor clinice. Pe baza datelor limitate disponibile, nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Inebilizumabul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică severă. Cu toate acestea, ajustarea dozei pe baza funcției renale sau hepatice nu este justificată, deoarece anticorpul monoclonal de imunoglobuline (Ig) G nu sunt eliminați în principal prin căile renale sau hepatice (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea inebilizumabului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Flacoanele nu trebuie agitate.

Flacoanele trebuie păstrate în poziție verticală.

Soluția preparată trebuie administrată intravenos, printr-o pompă de perfuzie, la o viteză ascendentă până la finalizare (aproximativ 90 de minute), printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril încorporat, de 0,2 sau 0,22 micrometri, cu legare slabă la proteine, conform programului din Tabelul 1.

Tabelul 1. Viteza de perfuzie recomandată pentru administrare în cazul diluării într-o pungă de perfuzie de 250 ml

Timpul scurs (în minute)	Viteza de perfuzie (ml/oră)
0 – 30	42
31 – 60	125
61 – finalizare	333

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecție activă severă, inclusiv o infecție activă cronică precum hepatita B
- Tuberculoză activă sau latentă netratată
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
- Stare imunocompromisă severă
- Malignități active

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate perfuziei și hipersensibilitate

Inebilizumabul poate cauza reacții asociate perfuziei și de hipersensibilitate care pot include cefalee, greață, somnolență, dispnee, febră, mialgie, erupții pe piele sau alte simptome. Reacțiile asociate perfuziei au fost cele mai frecvente la prima perfuzie, dar au fost observate și în timpul perfuziilor ulterioare. Deși rare, au apărut reacții grave asociate perfuziei în studiile clinice cu inebilizumab (vezi pct. 4.8).

Înainte de perfuzie

Trebuie să se administreze premedicație cu un corticosteroid (de exemplu, metilprednisolon 80 – 125 mg intravenos sau echivalent), un antihistaminic (de exemplu, difenhidramină 25 – 50 mg oral sau echivalent) și un antipiretic (de exemplu, paracetamol 500 – 650 mg oral sau echivalent) (vezi pct. 4.2). S-a administrat o cură de 2 săptămâni de corticosteroizi orali (plus 1 săptămână de reducere treptată a dozei) la începutul tratamentului cu inebilizumab în cadrul studiului pivot (vezi pct. 5.1).

În timpul perfuziei

Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții asociate perfuziei. Recomandările privind tratamentul reacțiilor asociate perfuziei depind de tipul și severitatea reacției. Pentru reacții asociate perfuziei care pun în pericol viața, tratamentul trebuie oprit imediat și definitiv și trebuie să se administreze tratament de susținere adecvat. Pentru reacții asociate perfuziei mai puțin severe, tratamentul poate presupune oprirea temporară a perfuziei, reducerea vitezei de perfuzie și/sau administrarea de tratament simptomatic.

După perfuzie

Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții asociate perfuziei timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.

Infecții

Inebilizumabul determină reducerea numărului de limfocite din sângele periferic și a nivelurilor de Ig în concordanță cu mecanismul de acțiune al depleției celulelor B. A fost raportată, de asemenea, reducerea numărului de neutrofile. Prin urmare, inebilizumabul poate crește susceptibilitatea la infecții (vezi pct. 4.8).

Trebuie să se obțină o hemoleucogramă completă recentă (adică, în decurs de 6 luni), inclusiv analiza diferențială, și o testare a imunoglobulinelor, înainte de începerea tratamentului cu inebilizumab. Evaluările HGC, inclusiv analiza diferențială și a imunoglobulinelor, sunt, de asemenea, recomandate periodic în timpul tratamentului și după încetarea tratamentului, până la repleția celulelor B. Înainte de fiecare perfuzie cu inebilizumab trebuie să se stabilească dacă există o infecție semnificativă din punct de vedere clinic. În cazul unei infecții, perfuzia cu inebilizumab trebuie întârziată până la rezolvarea infecției. Pacienții trebuie instruiți să raporteze prompt medicului lor simptomele de infecție. Încetarea tratamentului trebuie avută în vedere dacă un pacient dezvoltă o infecție oportunistă gravă sau infecții recurente, în cazul în care nivelurile Ig indică o compromitere a sistemului imunitar.

Cele mai frecvente infecții raportate la pacienții cu TSNMO tratați cu inebilizumab în cadrul perioadei controlate, randomizate (PCR) și perioadei în regim deschis (PRD) au inclus infecție de tract urinar (26,2%), rinofaringită (20,9%), infecție de tract respirator superior (15,6%), gripă (8,9%) și bronșită (6,7%).

Reactivarea virusului hepatitei B

Riscul de reactivare a VHB a fost observat în asociere cu alți anticorpi care induc depleția celulelor B. Pacienții cu VHB cronic au fost excluși din studiile clinice cu inebilizumab. Testarea pentru depistarea VHB trebuie efectuată la toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu inebilizumab. Inebilizumabul nu trebuie administrat la pacienții cu hepatită activă atribuită VHB care sunt pozitivi pentru antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) sau anticorpul central al hepatitei B (HBcAb). Pacienții care sunt purtători cronici de VHB [HBsAg+] trebuie să consulte un expert în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și în timpul acestuia (vezi pct. 4.3).

Virusul hepatitei C

Pacienții pozitivi pentru VHC au fost excluși din studiile clinice cu inebilizumab. Testarea inițială pentru depistarea VHC este necesară pentru a detecta și începe tratamentul înainte de începerea tratamentului cu inebilizumab.

Tuberculoză

Înainte de a începe administrarea inebilizumab, pacienții trebuie evaluați pentru tuberculoză activă și testați pentru infecție latentă. Pentru pacienții cu tuberculoză activă sau cu test pozitiv pentru

tuberculoză fără antecedente de tratament adecvat, trebuie consultați experți în boli infecțioase înainte de a începe tratamentul cu inebilizumab.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

LMP este o infecție virală oportunistă a creierului cauzată de virusul John Cunningham (VJC), care apare de obicei la pacienții care sunt imunocompromiși și care poate duce la deces sau la dizabilitate severă. Infecția cu VJC care a dus la LMP a fost observată la pacienții tratați cu alți anticorpi care induc depleția celulelor B.

În studiile clinice cu inebilizumab, un subiect a decedat în urma dezvoltării de noi leziuni cerebrale pentru care nu a putut fi stabilit un diagnostic definitiv. Cu toate acestea, diagnosticul diferențial a inclus atacul TSNMO atipic, LMP sau encefalomielită acută diseminată.

Medicii trebuie să fie vigilenți în ceea ce privește simptomele clinice sau rezultatele imagistice prin rezonanță magnetică (IRM) care pot sugera LMP. Rezultatele IRM pot fi vizibile înaintea semnelor sau simptomelor clinice. Simptomele tipice asociate cu LMP sunt diverse, progresează de la câteva zile la câteva săptămâni și includ slăbiciune progresivă pe o parte a corpului sau stângăcie a membrelor, tulburări de vedere și modificări ale gândirii, memoriei și orientării care conduc la confuzie și schimbări de personalitate.

La primul semn sau simptom care sugerează LMP, tratamentul cu inebilizumab trebuie suspendat până la excluderea LMP. Trebuie luate în considerare evaluarea ulterioară, inclusiv consultarea unui neurolog, scanarea IRM de preferință cu substanță de contrast, testarea lichidului cefalorahidian pentru ADN-ul viral al virusului JC și evaluări neurologice repetate. Dacă se confirmă, tratamentul cu inebilizumab trebuie întrerupt.

Neutropenie tardivă

Au fost raportate cazuri de neutropenie tardivă (vezi pct. 4.8). Deși unele cazuri au fost de gradul 3, majoritatea cazurilor au fost de gradul 1 sau 2. Cazurile de neutropenie tardivă au fost raportate la cel puțin 4 săptămâni după ultima perfuzie cu inebilizumab. La pacienții cu semne și simptome de infecție se recomandă măsurarea neutrofilelor sanguine.

Tratamentul pacienților imunocompromiși sever

Pacienții imunocompromiși sever nu trebuie tratați până la rezolvarea afecțiunii (vezi pct. 4.3).

Inebilizumabul nu a fost testat împreună cu alte imunosupresoare. În cazul asocierii cu o altă terapie imunosupresoare, luați în considerare potențialul de creștere a efectelor imunosupresoare.

Pacienții cu imunodeficiență congenitală sau dobândită cunoscută, inclusiv infecție HIV sau splenectomie, nu au fost studiați.

Vaccinări

Toate vaccinările trebuie administrate conform ghidurilor de imunizare, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea administrării inebilizumab. Eficacitatea și siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau vii atenuate după terapia cu inebilizumab nu au fost studiate, iar vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată în timpul tratamentului și până la repleția celulelor B.

Sugarilor mamelor expuse la inebilizumab în timpul sarcinii nu trebuie să li se administreze vaccinuri vii sau vii atenuate înainte de a confirma restabilirea numărului de celule B la sugar. Depleția celulelor B la acești sugari expuși poate crește riscurile asociate cu vaccinurile vii sau vii atenuate. Vaccinurile non-vii, după cum este indicat, pot fi administrate înainte de restabilirea după depleția celulelor B și a nivelului Ig, dar trebuie luată în considerare consultarea unui specialist calificat pentru a evalua dacă s-a obținut un răspuns imun protector.

Durata de repleție a celulelor B

Nu se cunoaște durata de repleție a celulelor B după administrarea inebilizumabului. Depleția celulelor B sub limita inferioară a normalului s-a menținut la 94% din pacienți timp de cel puțin 6 luni după tratament.

Sarcina

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea inebilizumabului în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.6). Pacientele trebuie instruite că, dacă sunt gravide sau intenționează să rămână gravide în timp ce iau inebilizumab, trebuie să-și informeze profesionistul din domeniul sănătății. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (metode care au ca rezultat rate de sarcină mai mici de 1%) în timpul tratamentului cu Uplizna și timp de 6 luni după ultima administrare de Uplizna.

Malignități

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu inebilizumab în TSNMO (vezi pct. 4.8), datele actuale nu par să sugereze vreun risc crescut de malignitate. Cu toate acestea, riscul posibil de dezvoltare a tumorilor solide nu poate fi exclus în acest moment.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 48,3 mg sodiu pe doză, echivalent cu 2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Calea primară de eliminare a anticorpilor terapeutici este eliminarea prin sistemul reticuloendotelial. Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în eliminarea anticorpilor terapeutici. Prin urmare, riscul potențial de interacțiuni farmacocinetice între inebilizumab și alte medicamente este scăzut.

Vaccinări

Eficacitatea și siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau vii atenuate după terapia cu inebilizumab nu au fost studiate. Răspunsul la vaccinare ar putea fi afectat în urma depleției celulelor B. Se recomandă ca pacienții să efectueze imunizările înainte de începerea terapiei cu inebilizumab (vezi pct. 4.4).

Imunosupresoare

Inebilizumabul a fost testat și este destinat a fi utilizat ca monoterapie pentru această indicație. Nu sunt disponibile date privind siguranța sau eficacitatea asocierii inebilizumabului cu alte imunosupresoare. În cadrul studiului pivot, subiecților le-a fost administrată o cură de 2 săptămâni de corticosteroizi orali (plus 1 săptămână de reducere treptată a dozei) după prima administrare de inebilizumab.

Utilizarea concomitentă a inebilizumabului cu imunosupresoare, inclusiv corticosteroizi sistemici, poate crește riscul de infecție. Efectele inebilizumabului asupra celulelor B și imunoglobulinelor pot persista timp de 6 luni sau mai mult după administrare.

La începerea administrării inebilizumabi după alte terapii imunosupresoare cu efecte imune prelungite sau la începerea altor terapii imunosupresoare cu efecte imune prelungite după inebilizumab trebuie luate în considerare durata și modul de acțiune al acestor medicamente din cauza potențialului efect imunosupresor suplimentar (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (metode care au ca rezultat rate de sarcină mai mici de 1%) în timpul tratamentului cu Uplizna și timp de 6 luni după ultima administrare de Uplizna.

Sarcina

Datele privind utilizarea inebilizumabului la femeile gravide sunt limitate. Inebilizumabul este un anticorp monoclonal umanizat IgG1 și se cunoaște faptul că imunoglobulinele traversează bariera placentară. Au fost raportate depleții tranzitorie a celulelor B periferice și limfocitopenie la sugarii născuți de mame expuse la alți anticorpi care induc depleția celulelor B în timpul sarcinii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere; cu toate acestea, au arătat o depleție a celulelor B la nivelul ficatului fătului (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu inebilizumab trebuie evitat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

În cazul expunerii în timpul sarcinii, este de așteptat o depleție a celulelor B la nou-născuți din cauza proprietăților farmacologice ale medicamentului și a constatărilor din studiile la animale (vezi pct. 5.3). Durata potențială a depleției celulelor B la sugarii expuși la inebilizumab *in utero* și impactul depleției celulelor B asupra siguranței și eficacității vaccinurilor sunt necunoscute (vezi pct. 4.4 și 5.1). În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați pentru depleția celulelor B, iar vaccinările cu vaccinuri cu virus viu, cum ar fi vaccinul Bacillus Calmette-Guérin (BCG), trebuie amânate până când numărul de celule B al sugarului s-a restabilit (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Utilizarea inebilizumabului la femei în timpul alăptării nu a fost studiată. Nu se cunoaște dacă inebilizumabul se excretă în laptele uman. La om, excreția anticorpilor IgG în lapte are loc în primele zile după naștere, aceasta scăzând la concentrații mici la scurt timp după aceea.

În consecință, nu poate fi exclus un risc pentru sugar în timpul acestei scurte perioade. Ulterior, Uplizna poate fi utilizat în timpul alăptării, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dacă pacienta a fost tratată cu Uplizna până în ultimele luni de sarcină, alăptarea poate fi începută imediat după naștere.

Fertilitatea

Există date limitate privind efectul inebilizumabului asupra fertilității umane; cu toate acestea, studiile la animale au arătat o fertilitate redusă. Semnificația clinică a acestor constatări non-clinice nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Activitatea farmacologică și reacțiile adverse raportate până în prezent sugerează că inebilizumabul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu inebilizumab au fost infecție de tract urinar (26,2%), rinofaringită (20,9%), infecție de tract respirator superior (15,6%), artralgie (17,3%) și dureri de spate (13,8%), atât în cadrul PCR, cât și al PRD.

Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la pacienții tratați cu inebilizumab în cadrul PCR și PRD au fost infecțiile (11,1%) (inclusiv infecții de tract urinar (4,0%), pneumonie (1,8%)) și TSNMO (1,8%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiul clinic cu inebilizumab în TSNMO sunt enumerate în Tabelul 2 conform următoarelor categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție de tract urinar, infecție de tract respirator superior, rinofaringită, gripă	Foarte frecvente
	Pneumonie, celulită, herpes zoster, sinuzită	Frecvente
	Sepsis, abces subcutanat, bronșiolită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatic	Limfopenie, Neutropenie, Neutropenie cu debut tardiv	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, dureri de spate	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Scăderea valorilor imunoglobulinelor	Foarte frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții asociate perfuziei	Foarte frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate perfuziei

Inebilizumabul poate cauza reacții asociate perfuziei, care pot include cefalee, greață, somnolență, dispnee, febră, mialgie, erupții pe piele sau alte simptome. Tuturor pacienților li s-a administrat premedicație. Reacțiile la perfuzie au fost observate la 9,2% dintre pacienții cu TSNMO în timpul primei cure de inebilizumab, comparativ cu 10,7% dintre pacienții tratați cu placebo. Reacțiile asociate perfuziei au fost cele mai frecvente la prima perfuzie, dar au fost observate și în timpul perfuziilor ulterioare. Majoritatea reacțiilor asociate perfuziei raportate la pacienții tratați cu inebilizumab au fost fie ușoare, fie moderate ca severitate.

Infecții

O infecție a fost raportată de 74,7% dintre pacienții cu TSNMO tratați cu inebilizumab în PCR și PRD. Cele mai frecvente infecții au inclus infecție de tract urinar (26,2%), rinofaringită (20,9%) și infecție de tract respirator superior (15,6%), gripă (8,9%) și bronșită (6,7%). Infecțiile grave raportate de mai mult de un pacient tratat cu inebilizumab au fost infecție de tract urinar (4,0%) și pneumonie (1,8%). Vezi pct. 4.4 pentru măsurile care trebuie luate în caz de infecție.

Infecții oportuniste și grave

În timpul PCR nu au apărut infecții oportuniste în niciunul dintre grupurile de tratament și a apărut o singură reacție adversă infecțioasă de gradul 4 (pneumonie atipică) la un pacient tratat cu inebilizumab. În timpul PRD, 2 pacienți tratați cu inebilizumab (0,9%) au prezentat o infecție oportunistă (dintre care una nu a fost confirmată) și 3 pacienți tratați cu inebilizumab (1,4%) au prezentat o reacție adversă infecțioasă de gradul 4. Vezi pct. 4.4 pentru măsurile care trebuie luate în caz de infecție.

Anomalii de laborator

Scăderea numărului de imunoglobuline

În concordanță cu mecanismul său de acțiune, valorile medii ale imunoglobulinelor au scăzut odată cu utilizarea inebilizumabului. La sfârșitul PCR cu durata de 6,5 luni, proporția de pacienți cu valori sub limita inferioară a normalului a fost după cum urmează: IgA 9,8% inebilizumab și 3,1% placebo, IgE 10,6% inebilizumab și 12,5% placebo, IgG 3,8% inebilizumab și 9,4% placebo și IgM 29,3% inebilizumab și 15,6% placebo. A fost raportată o singură reacție adversă de scădere a IgG (gradul 2, în timpul PRD). Proporția pacienților tratați cu inebilizumab cu valori ale IgG sub limita inferioară a normalului în anul 1 a fost de 7,4% și în anul 2 a fost de 9,9%. Cu o expunere medie de 3,2 ani, frecvența reducerii moderate a IgG (300 până la < 500 mg/dl) a fost de 14,2% și frecvența reducerii severe a IgG (< 300 mg/dl) a fost de 3,6%.

Scăderea numărului de neutrofile

După 6,5 luni de tratament, la 7,5% dintre pacienții tratați cu inebilizumab, comparativ cu 1,8% dintre pacienții tratați cu placebo, s-a observat un număr de neutrofile între $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ (gradul 2). Numărul de neutrofile între $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ (gradul 3) a fost observat la 1,7% dintre pacienții tratați cu

inebilizumab, față de 0% dintre pacienții tratați cu placebo. Neutropenia a fost în general tranzitorie și nu a fost asociată cu infecții grave.

Scăderea numărului de limfocite

După 6,5 luni de tratament s-a observat mai frecvent o reducere a numărului de limfocite la pacienții tratați cu inebilizumab decât la cei tratați cu placebo: valori ale limfocitelor între $500 - < 800/\text{mm}^3$ (gradul 2) s-au observat la 21,4% dintre pacienții tratați cu inebilizumab, față de 12,5% dintre pacienții tratați cu placebo. Valori ale limfocitelor între $200 - < 500/\text{mm}^3$ (gradul 3) au fost observate la 2,9% dintre pacienții tratați cu inebilizumab, față de 1,8% dintre pacienții tratați cu placebo. Această constatare este în concordanță cu mecanismul de acțiune al depleției celulelor B, deoarece celulele B sunt un subgrup al populației de limfocite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză de inebilizumab testată la pacienții autoimuni a fost de 1200 mg, administrată sub formă de două perfuzii intravenoase de 600 mg la interval de 2 săptămâni. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate în studiul clinic pivot cu inebilizumab.

Nu există un antidot specific în caz de supradozaj; perfuzia trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie supravegheat pentru reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4). Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituite îngrijiri de susținere după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA47

Mecanism de acțiune

Inebilizumabul este un anticorp monoclonal care se leagă în mod specific de CD19, un antigen de suprafață celulară prezent pe limfocitele pre-B și pe celulele B mature, inclusiv plasmoblastele și unele celule plasmatiche. După legarea suprafeței celulare de limfocitele B, inebilizumabul sprijină citoliza celulară dependentă de anticorpi (CCDA) și fagocitoza celulară dependentă de anticorpi (FCDA). Se consideră că celulele B joacă un rol central în patogeneza TSNMO. Mecanismul exact prin care inebilizumabul își exercită efectele terapeutice în TSNMO este necunoscut, dar se presupune că implică depleția celulelor B și poate include suprimarea secreției de anticorpi, prezentarea antigenului, interacțiunea celule B – celule T și producția de mediatori inflamatori.

Efecte farmacodinamice

Farmacodinamica inebilizumabului a fost evaluată printr-un test pentru celulele B CD20+, deoarece inebilizumabul poate interfera cu testul celulelor B CD19+. Tratatamentul cu inebilizumab reduce numărul de celule B CD20+ din sânge la 8 zile după perfuzie. Într-un studiu clinic la 174 de pacienți, numărul de celule B CD20+ a fost redus sub limita inferioară a normalului la 4 săptămâni la 100% dintre pacienții tratați cu inebilizumab și a rămas sub limita inferioară a normalului la 94% dintre

pacienți pentru 28 de săptămâni după inițierea tratamentului. Nu se cunoaște durata de repleție a celulelor B după administrarea inebilizumabului.

În studiul pivot la pacienți cu TSNMO, prevalența anticorpilor antimedicație (AAM) a fost de 14,7% la finalul PRD; incidența globală a AAM cauzată de tratament a fost de 7,1% (16 din 225), iar apariția și titrul momentelor de timp cu pozitivitate AAM au scăzut în timp pe parcursul tratamentului cu inebilizumab. Pozitivitatea AAM pare să nu aibă un impact relevant din punct de vedere clinic asupra parametrilor FC și FD (celule B) și nu a afectat profilul de siguranță pe termen lung. Nu a existat niciun efect aparent al statusului AAM asupra rezultatului de eficacitate; cu toate acestea, impactul nu poate fi pe deplin evaluat având în vedere incidența scăzută a AAM asociată cu tratamentul cu inebilizumab.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea inebilizumabului în tratamentul TSNMO a fost studiată într-un studiu clinic randomizat (3:1), în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la adulți cu TSNMO cu AQP4-IgG seropozitiv sau seronegativ. Studiul a inclus pacienți care au suferit cel puțin un atac acut de TSNMO în anul anterior sau cel puțin 2 atacuri în ultimii 2 ani care au necesitat terapie de salvare (de exemplu, steroizi, schimb de plasmă, imunoglobulină intravenoasă) și au avut un scor pe Scala extinsă a severității dizabilității (EDSS) \leq 7,5 (pacienții cu un scor de 8,0 erau eligibili dacă pacientul putea participa în mod rezonabil). Pacienții au fost excluși dacă au fost tratați anterior cu terapii imunosupresoare într-un interval specificat pentru fiecare astfel de terapie. Terapiile imunosupresoare de fond pentru prevenirea atacurilor TSNMO nu au fost permise. În cadrul studiului pivot, subiecților le-a fost administrată o cură de 2 săptămâni de corticosteroizi orali (plus 1 săptămână de reducere treptată a dozei) după prima administrare de inebilizumab.

Pacienții au fost tratați cu perfuzii intravenoase cu inebilizumab 300 mg în Ziua 1 și în Ziua 15, sau cu placebo corespunzător, apoi au fost monitorizați pentru o perioadă de până la 197 de zile sau până la un atac declarat, denumită perioadă controlată, randomizată (PCR). Toate atacurile potențiale au fost evaluate de un comitet de adjudecare (CA) în regim orb, independent, care a stabilit dacă atacul îndeplinește criteriile definite de protocol. Criteriile de atac recunoșteau atacurile în toate domeniile afectate de TSNMO (nevrită optică, mielită, creier și trunchi cerebral) și au inclus criterii bazate exclusiv pe manifestări clinice substanțiale, precum și criterii care au augmentat constatările clinice mai modeste prin utilizarea RMN (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Prezentarea generală a criteriilor definite de protocol pentru un atac TSNMO

Domeniu	Simptome reprezentative	Constatări exclusiv clinice	Constatări clinice PLUS radiologice
Nerv optic	Vedere încetșată Pierdere vederii Durere oculară	8 criterii bazate pe modificări ale acuității vizuale sau defect pupilar aferent relativ (DPAR)	3 criterii bazate pe modificări ale acuității vizuale sau DPAR plus prezența constatărilor IRM corespunzătoare la nivelul nervului optic
Coloană vertebrală	Durere profundă sau radiculară Parestezia extremităților Slăbiciune Disfuncție sfincteriană Semnul lui Lhermitte (nu izolat)	2 criterii bazate pe modificări ale scorurilor funcționale piramidale, ale vezicii urinare/intestinului sau senzoriale	2 criterii bazate pe modificări ale scorurilor funcționale piramidale, ale vezicii urinare/intestinului sau senzoriale PLUS prezența constatărilor RMN corespunzătoare la nivelul coloanei vertebrale
Trunchi cerebral	Greață Vărsături refractare Sughit refractar Alte semne neurologice (de	Fără	2 criterii bazate pe simptome sau modificări ale scorurilor funcționale ale trunchiului cerebral PLUS prezența constatărilor RMN

Domeniu	Simptome reprezentative	Constatări exclusiv clinice	Constatări clinice PLUS radiologice
	exemplu, vedere dublă, disartrie, disfagie, vertij, paralizie oculomotorie, slăbiciune, nistagmus, alte anomalii ale nervilor cranieni)		corespunzătoare la nivelul trunchiului cerebral
Creier	Encefalopatie Disfuncție hipotalamică	Fără	1 criteriu bazat pe modificări ale scorurilor funcționale cerebrale/senzoriale/piramidale PLUS prezența constatărilor RMN corespunzătoare la nivelul creierului

Pacienții care au suferit un atac determinat de CA în cadrul PCR sau care au finalizat vizita în Ziua 197 fără un atac, au părăsit PCR și au avut opțiunea de a se înscrie într-o PRD și de a începe sau continua tratamentul cu inebilizumab.

Au fost înrolați 230 de pacienți în total: 213 pacienți au fost pacienți seropozitivi AQP4-IgG și 17 au fost pacienți seronegativi; 174 de pacienți fuseseră tratați cu inebilizumab și 56 de pacienți fuseseră tratați cu placebo în cadrul PCR a studiului. Dintre cei 213 pacienți seropozitivi AQP4-IgG, 161 fuseseră tratați cu inebilizumab și 52 fuseseră tratați cu placebo în PCR a studiului. Rezultatele inițiale și ale eficacității sunt prezentate pentru pacienții seropozitivi AQP4-IgG.

Datele demografice inițiale și caracteristicile bolii au fost echilibrate în cele 2 grupuri de tratament (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4. Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților cu TSNMO seropozitivi AQP4-IgG

Caracteristică	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Global N = 213
Vârsta (ani): medie (abatere standard [AS])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Vârsta ≥ 65 ani, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Sex: Bărbați, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Sex: Femei, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Scala extinsă a dizabilității (EDSS): media (AS)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Durata bolii (ani): medie (AS)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Număr de recidive anterioare: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Rata anualizată de recidivă: medie (AS)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Terapia de salvare a fost începută la nevoie pentru atacurile TSNMO. Toți pacienții au fost premedicați înainte de administrarea medicamentului experimental pentru a reduce riscul de reacții asociate perfuziei.

Criteriul principal final de evaluare a eficacității a fost timpul (zile) de la Ziua 1 până la debutul unui atac TSNMO determinat de CA în sau înainte de Ziua 197. Măsurătorile suplimentare ale criteriului secundar cheie de evaluare au inclus agravarea față de valoarea inițială a EDSS la ultima vizită din cadrul PCR, modificarea față de valoarea inițială a scorului acuității vizuale binoculare cu contrast scăzut măsurat prin diagrama inelelor rupte Landolt C cu contrast scăzut la ultima vizită din cadrul PCR, leziunile active totale cumulate la RMN (leziuni noi care intensifică gadolinium sau leziuni noi/mărite T2) în cadrul PCR și numărul de spitalizări legate de TSNMO. S-a considerat că un pacient

manifestă o agravare a scorului EDSS dacă era îndeplinit unul dintre următoarele criterii: (1) înrăutățirea cu 2 puncte sau mai mult a scorului EDSS pentru pacienții cu scor inițial 0; (2) înrăutățirea cu 1 punct sau mai mult a scorului EDSS pentru pacienții cu scor inițial de la 1 la 5; (3) înrăutățirea cu 0,5 puncte sau mai mult a scorului EDSS pentru pacienții cu scor inițial 5,5 sau mai mult. Deși nu a fost disponibil niciun comparator în timpul PRD, a fost stabilită rata de atac anualizată atât pentru tratamentul randomizat, cât și pentru cel în regim deschis.

Rezultatele la pacienții seropozitivi AQP4-IgG sunt prezentate în Tabelul 5 și Figura 1. În acest studiu, tratamentul cu inebilizumab a redus semnificativ statistic riscul unui atac TSNMO determinat de CA, comparativ cu tratamentul cu placebo (risc relativ: 0,227, $p < 0,0001$; reducerea cu 77,3% a riscului de atac TSNMO determinat de CA) la pacienții seropozitivi AQP4-IgG. Nu s-au observat beneficii ale tratamentului la pacienții seronegativi AQP4-IgG.

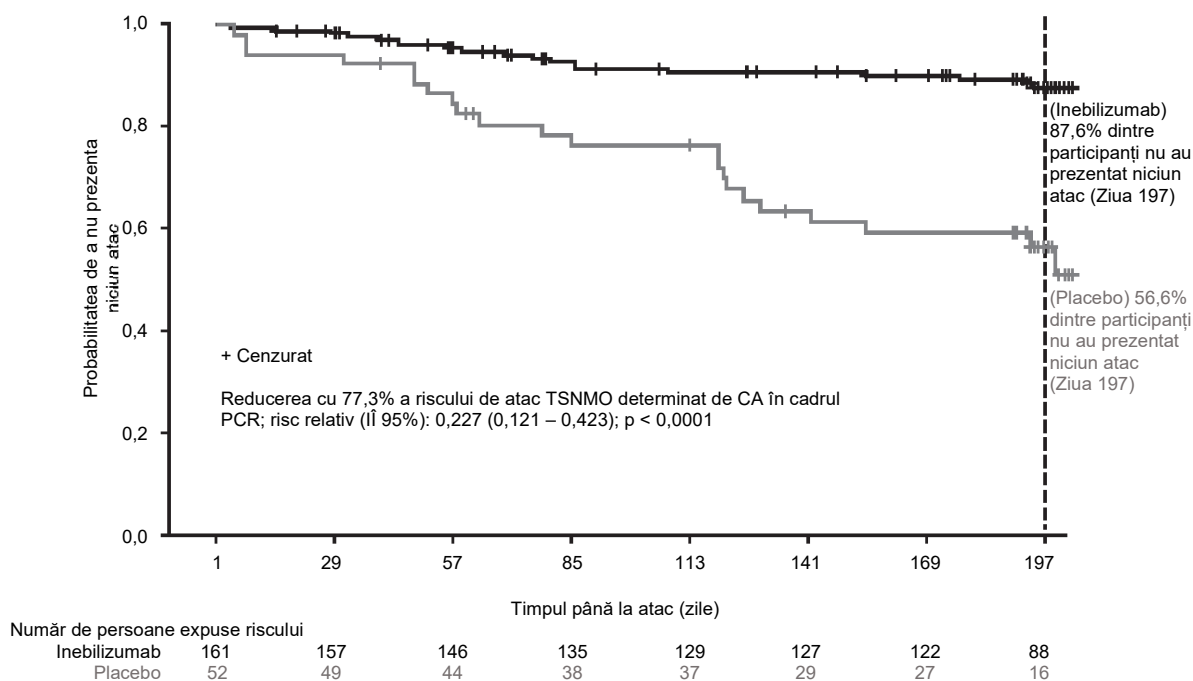
În grupul cu inebilizumab, agravarea EDSS a fost semnificativ mai mică decât în grupul placebo (14,9% față de 34,6% dintre subiecți). Nu au existat diferențe în ceea ce privește scorul acuității vizuale binoculare cu contrast scăzut între brațele de studiu. Numărul cumulat mediu de leziuni active totale la IRM (1,7 față de 2,3) și numărul cumulat mediu de spitalizări legate de TSNMO (1,0 față de 1,4) au fost reduse în grupul de studiu cu inebilizumab.

Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea ale unui studiu pivot cu TSNMO seropozitiv AQP4-IgG

	Grupul de tratament	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Timpul până la atacul determinat de comitetul de adjudecare (criteriu principal final de evaluare a eficacității)		
Numărul (%) de pacienți cu atac	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Indice de risc (ÎI 95%) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
Valoarea p ^a	< 0,0001	

^a Metoda de regresie Cox, cu placebo ca grup de referință.

Figura 1. Graficul Kaplan-Meier al timpului până la primul atac TSNMO determinat de CA în cadrul PCR la pacienții seropozitivi AQP4-IgG



CA comitetul de adjudecare; AQP4-IgG anti-acvaporină-4 imunoglobulină G; Î interval de încredere; TSNMO tulburări din spectrul neuromielitei optice; PCR perioada controlată, randomizată.

În cadrul PCR și PRD, rata anualizată de atac TSNMO determinat de CA a fost anualizată drept criteriu secundar final de evaluare, iar la pacienții seropozitivi AQP4-IgG tratați cu inebilizumab rezultatul a fost 0,09.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu inebilizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în TSNMO (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Inebilizumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Distribuție

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, volumul de distribuție central și periferic tipic estimat al inebilizumabului a fost de 2,95 l și, respectiv, 2,57 l.

Metabolizare

Inebilizumabul este un anticorp monoclonal IgG1 umanizat care este degradat de enzimele proteolitice larg distribuite în organism.

Eliminare

La pacienții adulți cu TSNMO, timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 18 zile. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul sistemic estimat pentru inebilizumab al căii de eliminare de prim ordin a fost de 0,19 l/zi. La niveluri scăzute de expunere farmacocinetică, inebilizumabul a fost probabil supus clearance-ului mediat de receptor (CD19), care a scăzut în timp, probabil din cauza depleției celulelor B prin tratamentul cu inebilizumab.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Inebilizumabul nu a fost studiat la adolescenți și copii.

Vârșnici

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta nu a afectat clearance-ul inebilizumabului.

Sex, rasă

O analiză farmacocinetică populațională a indicat că nu a existat un efect semnificativ al sexului și rasei asupra clearance-ului inebilizumabului.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice formale pentru a investiga efectul insuficienței renale asupra inebilizumabului. Dată fiind greutatea moleculară mare și dimensiunea hidrodinamică a unui anticorp monoclonal IgG, nu se preconizează ca inebilizumabul să fie filtrat prin glomerul. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul inebilizumabului la pacienții cu diferite grade de insuficiență renală a fost comparabil cu cel al pacienților care aveau rata de filtrare glomerulară estimată normală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice formale pentru a investiga efectul insuficienței hepatice asupra inebilizumabului. În studiile clinice, niciun subiect cu insuficiență hepatică severă nu a fost expus la

inebilizumab. Anticorpii monoclonali IgG nu sunt eliminați în principal pe calea hepatică; prin urmare, nu se preconizează ca modificarea funcției hepatice să influențeze clearance-ul inebilizumabului. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, biomarkerii funcției hepatice inițiale (AST, ALP și bilirubină) nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra clearance-ului inebilizumabului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Inebilizumabul a fost evaluat într-un studiu combinat de fertilitate și dezvoltare embrion-fetală la femele și masculi de șoareci huCD19 Tg, la doze intravenoase de 3 și 30 mg/kg. Nu a existat niciun efect asupra dezvoltării embrion-fetale, cu toate acestea, a existat o reducere a indicelui de fertilitate legată de tratament pentru ambele doze testate. Relevanța acestei constatări pentru om este necunoscută. În plus, a existat o scădere a populațiilor de celule B la locul dezvoltării celulelor B la șoarecii fetalii născuți de animale tratate cu inebilizumab în comparație cu descendenții animalelor martor, ceea ce sugerează că inebilizumabul traversează placentă și induce depleția celulelor B.

Doar eșantioane toxicocinetice rare au fost colectate în studiul combinat de fertilitate și dezvoltare embrion-fetală; pe baza concentrației maxime a primei doze (C_{max}), multiplii de expunere de 3 și 30 mg/kg la femelele de șoareci huCD19 Tg au fost de 0,4 ori, respectiv de 4 ori, pentru doza terapeutică clinică de 300 mg.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/post-natală la șoareci transgenici, administrarea de inebilizumab la animalele mame din ziua de gestație 6 până în ziua de alăptare 20 a dus la depleția populațiilor de celule B la descendenți în Ziua postnatală 50. Populațiile de celule B la descendenți au fost restabilite în Ziua postnatală 357. Răspunsul imun la neoantigen la descendenții animalelor tratate cu inebilizumab a fost scăzut în comparație cu descendenții animalelor martor, ceea ce sugerează o afectare a funcției normale a celulelor B.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Clorură de sodiu
Trehaloză dihidrat
Polisorbat 80 [E433]
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioadă de valabilitate după diluare

Soluția perfuzabilă preparată trebuie administrată imediat. Dacă nu se administrează imediat, păstrați până la 24 de ore la frigider la temperaturi între 2 °C și 8 °C sau 4 ore la temperatura camerei înainte de începerea perfuziei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (la temperaturi între 2 °C și 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat într-un flacon de sticlă de tip 1 cu un dop elastomeric și un sigiliu tip flip-off din aluminiu gri.

Mărimea ambalajului este de 3 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Prepararea soluției perfuzabile

Înainte de începerea perfuziei intravenoase, soluția perfuzabilă preparată trebuie să fie la temperatura camerei, între 20 °C și 25 °C.

Concentratul trebuie inspectat vizual pentru a depista eventuale particule și decolorări. Flaconul trebuie aruncat dacă soluția este tulbure, decolorată sau conține particule străine discrete.

- Flaconul nu trebuie agitat.
- Flaconul trebuie păstrat în poziție verticală.
- Obțineți o pungă intravenoasă care conține 250 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Nu utilizați alți diluanți pentru a dilua inebilizumabul deoarece utilizarea lor nu a fost testată.
- Extrageți 10 ml de Uplizna din fiecare dintre cele 3 flacoane conținute în cutie și transferați un total de 30 ml în punga intravenoasă de 250 ml. Se amestecă soluția diluată prin inversare ușoară. Nu agitați soluția.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1602/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 aprilie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

În fiecare Stat Membru, înainte de punerea pe piață a UPLIZNA, DAPP trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formei unui program educațional, inclusive mediile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alt aspect al programului.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru în care este comercializat UPLIZNA, tuturor profesioniștilor în domeniul sănătății și pacienților/îngrijitorilor care se preconizează că vor prescrie și utiliza UPLIZNA vor avea acces la/le va fi furnizat următorul pachet educațional:

- **Un card de pacient**

Cardul de pacient va include următoarele mesaje cheie:

- Ce este inebilizumab și cum funcționează
- Ce sunt tulburările din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)
- Informații care să arate că tratamentul cu inebilizumab poate crește riscul de infecții grave, reactivare virală, infecții oportuniste și LMP
- Un mesaj de avertizare privind solicitarea asistenței medicale în caz de semne și simptome de infecție și LMP
- Un mesaj de avertizare pentru profesioniștii în domeniul sănătății care tratează pacienții în orice moment, inclusiv în situație de urgență, că pacientului i se administrează inebilizumab
- Detaliile de contact ale medicului /centrului curant

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uplizna 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
inebilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 10 ml de inebilizumab 100 mg (10 mg/ml).

După diluare, concentrația finală a soluției de perfuzat este de 1,0 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbitat 80, clorură de sodiu, trehaloză dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
3 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă.
Trebuie diluat înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.
Păstrați flacoanele în poziție verticală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Perioada de valabilitate după diluare

Administrați soluția perfuzabilă preparată imediat. Dacă nu se administrează imediat, păstrați până la 24 de ore la frigider la temperaturi între 2 °C și 8 °C sau 4 ore la temperatura camerei înainte de începerea perfuziei.

Data de eliminare:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1602/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON DIN STICLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Uplizna 100 mg concentrat steril
inebilizumab
Pentru administrare i.v. după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Uplizna 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă inebilizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Uplizna și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Uplizna
3. Cum se administrează Uplizna
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Uplizna
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Uplizna și pentru ce se utilizează

Uplizna conține substanța activă inebilizumab și aparține unei clase de medicamente numite anticorpi monoclonali. Este o proteină care vizează celulele producătoare de anticorpi din sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului), numite celule B.

Uplizna este utilizat pentru a reduce riscul de atacuri la adulții cu o afecțiune rară numită tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO), care afectează nervii ochiului și măduva spinării. Se crede că afecțiunea se datorează faptului că sistemul imunitar atacă în mod eronat nervii din organism. Uplizna este administrat pacienților cu TSNMO ale căror celule B produc anticorpi împotriva acvaporinei-4, o proteină care joacă un rol important în funcționarea nervilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Uplizna

Nu utilizați Uplizna

- dacă sunteți **alergic la inebilizumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă suferiți de o infecție activă severă, precum hepatita B.
- dacă aveți tuberculoză activă sau latentă netratată.
- dacă aveți antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), o infecție a creierului mai puțin frecventă, dar gravă, cauzată de un virus.
- dacă vi s-a spus că aveți probleme severe cu sistemul dumneavoastră imunitar.
- dacă aveți cancer.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Uplizna, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți sau credeți că aveți o infecție.
- ați luat vreodată, luați sau intenționați să luați medicamente care vă afectează sistemul imunitar sau alte tratamente pentru TSNMO. Aceste medicamente ar putea crește riscul de a contracta o infecție.
- ați avut vreodată **hepatită B** sau sunteți purtător al virusului hepatitei B.
- ați efectuat o vaccinare recentă sau sunteți programat să efectuați orice vaccinare. Trebuie să vi se administreze toate vaccinurile necesare cu cel puțin 4 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Uplizna.

Reacții asociate perfuziei

Uplizna poate cauza reacții asociate perfuziei, care pot include dureri de cap, senzație de rău (greață), somnolență, dificultăți de respirație, febră, durere musculară, erupții pe piele sau alte simptome. Tratamentul poate fi întrerupt sau încetat dacă apar simptome.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților deoarece nu a fost studiat la această populație.

Uplizna împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Sarcina

Uplizna nu trebuie utilizat în timpul sarcinii deoarece medicamentul poate traversa placenta și afecta copilul. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați în mod continuu o metodă contraceptivă (contracepție) odată ce începeți să utilizați Uplizna. Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă încetarea tratamentului, continuați metoda contraceptivă timp de până la 6 luni de la ultima perfuzie.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Uplizna trece în laptele matern. Dacă alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră despre cel mai bun mod de a vă hrăni copilul dacă începeți tratamentul cu Uplizna.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează ca Uplizna să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Uplizna conține sodiu

Acest medicament conține 48 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare perfuzie. Aceasta este echivalentă cu 2% din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

3. Cum se administrează Uplizna

Uplizna se administrează prin picurare (perfuzie) în venă, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea pacienților cu TSNMO.

Doza recomandată este de 300 mg.

Prima doză este urmată după 2 săptămâni de a doua doză, iar după aceea o doză la fiecare 6 luni.

Vi se vor administra alte medicamente cu o jumătate de oră până la o oră înainte de perfuzie, pentru a reduce riscul de reacții adverse. Un medic sau o asistentă medicală vă va monitoriza în timpul perfuziei și timp de o oră după aceea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile Uplizna înainte de tratament.

Reacții adverse grave

Cele mai **grave reacții adverse** sunt reacțiile și infecțiile asociate perfuziei (vezi pct. 2). Aceste reacții adverse pot apărea oricând în timpul tratamentului sau chiar după terminarea tratamentului. Pot să apară mai multe reacții adverse în același timp. Dacă aveți o reacție sau o infecție asociată perfuziei, sunați sau adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție a vezicii urinare
- infecție în nas, gât, sinusuri și/sau plămâni
- răceală obișnuită
- gripă
- durere de articulații
- dureri de spate
- scăderea valorilor imunoglobulinelor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- număr mai mic decât normalul de globule albe din sânge, care apare uneori la 4 săptămâni sau mai mult după ultima doză de Uplizna
- sinusuri umflate, cauzate de obicei de o infecție
- pneumonie (inflamație pulmonară)
- celulită, o infecție cutanată bacteriană potențial gravă
- zona zoster (herpes zoster, o erupție pe piele dureroasă, cu vezicule, într-o parte a corpului)
- reacție la perfuzia cu Uplizna (vezi Reacții asociate perfuziei, mai sus)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecție în sânge (sepsis), un răspuns neobișnuit de sever la o infecție
- leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), o infecție a creierului neobișnuită, dar gravă, cauzată de un virus
- abces (o infecție sub piele cauzată de obicei de bacterii)
- bronșiolită, o infecție a căilor respiratorii cauzată de un virus

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Uplizna

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule și decolorare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Uplizna

- Substanța activă este inebilizumab.
- Fiecare flacon conține inebilizumab 100 mg.
- Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbitat 80, clorură de sodiu, trehaloză dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Uplizna și conținutul ambalajului

Uplizna 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, furnizată într-o cutie cu 3 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.