

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg inebilizumabu v 10 ml v koncentrácii 10 mg/ml. Konečná koncentrácia po zriedení je 1,0 mg/ml.

Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka vytvorená v bunkovej línii vaječníkov čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 16,1 mg sodíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až svetložltý roztok. Roztok má pH približne 6,0 a osmolalitu približne 280 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Uplizna je indikovaná ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov so spektrom ochorení neuromyelitis optica (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD), ktorí sú séropozitívni na imunoglobulín G proti akvaporínu-4 (AQP4-IgG) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou NMOSD a prístup k príslušnej zdravotníckej pomoci na liečbu potenciálnych závažných reakcií, ako sú závažné reakcie súvisiace s infúziou.

Pacient má byť sledovaný kvôli reakciám na infúziu počas infúzie a aspoň jednu hodinu do skončení infúzie (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia pred prvou dávkou inebilizumabu

Pred začatím liečby je potrebné vykonať tieto vyšetrenia:

- kvantitatívna sérová hladina imunoglobulínov, počet B-buniek a kompletný krvný obraz vrátane diferenciálov (pozri časti 4.3 a 4.4),
- skrining na vírus hepatitídy B (HBV) (pozri časti 4.3 a 4.4),

- skrining na vírus hepatitídy C (HCV), pričom liečbu je potrebné začať pred začatím liečby inebilizumabom (pozri časť 4.4),
- vyšetrenie na zistenie aktívnej tuberkulózy a latentnej infekcie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pre živé alebo živé atenuované vakcíny platí, že všetky imunizácie je potrebné podať podľa usmernení pre imunizáciu aspoň 4 týždne pred začatím liečby inebilizumabom (pozri časť 4.4).

Ak sa predpokladá, že strata účinnosti je spôsobená imunogenitou, je potrebné, aby lekár sledoval počet B-buniek ako priamu mieru klinického vplyvu (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Začiatkové dávky

Odporúčaná úvodná dávka je 300 mg (3 injekčné liekovky po 100 mg) intravenózne infúzia, po ktorej o 2 týždne nasleduje druhá 300 mg intravenózne infúzia.

Udržiavacie dávky

Odporúčaná udržiavacia dávka je 300 mg intravenózne infúzia každých 6 mesiacov. Inebilizumab je určený na dlhodobú liečbu.

Presunuté alebo vynechané dávky

Ak sa infúzia inebilizumabu vynechá, má sa podať čo najskôr a nemá sa presúvať do ďalšej plánovanej dávky.

Premedikácia na reakcie súvisiace s infúziou

Posúdenie infekcie

Pred každou infúziou inebilizumabu je potrebné určiť, či je prítomná klinicky významná infekcia. V prípade infekcie je potrebné infúziu inebilizumabu presunúť, kým infekcia neodznie.

Požadovaná premedikácia

Približne 30 minút pred každou infúziou inebilizumabu je potrebné podať premedikáciu kortikosteroidom (napr. metylprednizolón 80 – 125 mg intravenózne alebo ekvivalent) a približne 30 – 60 minút pred každou infúziou inebilizumabu sa má podať antihistaminikum (napr. difenhydramín 25 – 50 mg perorálne alebo ekvivalent) a antipyretikum (napr. paracetamol 500 – 650 mg perorálne alebo ekvivalent) (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Starší ľudia

Inebilizumab sa podával v klinických štúdiách 6 starším pacientom (vo veku ≥ 65 rokov). Na základe obmedzených dostupných údajov sa u pacientov starších ako 65 rokov nepovažuje za potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

Inebilizumab sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Úprava dávky na základe funkcie obličiek alebo pečene však nie je opodstatnená, pretože monoklonálne protilátky imunoglobulínu (Ig) G sa neodstraňujú primárne obličkami ani pečeňou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť inebilizumabu u detí a dospelých vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Injekčnými liekovkami sa nemá triasť.

Injekčné liekovky je potrebné uchovávať vo vzpriamenej polohe.

Prípravený roztok sa má podať intravenózne pomocou infúznej pumpy so zvyšujúcou sa rýchlosťou až do konca (približne 90 minút) cez intravenóznou hadičku obsahujúcu sterilný 0,2 alebo 0,22-mikrónový zabudovaný filter s nízkou väzbou proteínov podľa schémy v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná rýchlosť infúzie na podanie po zriedení v 250 ml intravenóznom vaku

Uplynutý čas (minúty)	Rýchlosť infúzie (ml/hodina)
0 – 30	42
31 – 60	125
61 – koniec	333

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná aktívna infekcia vrátane aktívnej chronickej infekcie, ako je hepatitída B
- Aktívna alebo neliečená latentná tuberkulóza
- Anamnéza progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML)
- Závažný imunokompromitovaný stav
- Aktívne malignity

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou a precitlivenosť

Inebilizumab môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou a reakcie z precitlivenosti, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu, somnolenciu, dyspnoe, horúčku, myalgiu, vyrážku alebo iné príznaky. Reakcie súvisiace s infúziou boli najčastejšie pri prvej infúzii, ale pozorovali sa aj počas ďalších infúzií. Hoci boli závažné infúzne reakcie zriedkavé, pozorovali sa v klinických skúšaní inebilizumabu (pozri časť 4.8).

Pred infúziou

Je potrebné podať premedikáciu kortikosteroidom (napr. metylprednizolón 80 – 125 mg intravenózne alebo ekvivalent), antihistaminikom (napr. difenhydramín 25 – 50 mg perorálne alebo ekvivalent) a antipyretikom (napr. paracetamol 500 – 650 mg perorálne alebo ekvivalent) (pozri časť 4.2). Hlavná štúdia zahŕňala na začiatku liečby inebilizumabom 2-týždňový cyklus podávania perorálnych kortikosteroidov (plus 1-týždňové obdobie znižovania dávky) (pozri časť 5.1).

Počas infúzie

Pacienta je potrebné monitorovať na reakcie súvisiace s infúziou. Odporúčania týkajúce sa liečby infúzných reakcií závisia od typu a závažnosti reakcie. V prípade život ohrozujúcich infúzných reakcií sa má liečba zastaviť okamžite a natrvalo a je potrebné podať príslušnú podpornú liečbu. V prípade menej závažných infúzných reakcií môže riešenie zahŕňať dočasné zastavenie infúzie, zníženie rýchlosti infúzie a/alebo podanie symptomatickej liečby.

Po infúzii

Pacienta je potrebné monitorovať kvôli reakciám na infúziu aspoň jednu hodinu po skončení infúzie.

Infekcie

Inebilizumab spôsobuje zníženie počtu lymfocytov a hladín Ig v periférnej krvi, čo je v súlade s mechanizmom účinku deplécie B-buniek. Bolo hlásené aj zníženie počtu neutrofilov. Inebilizumab môže preto zvýšiť náchylnosť na infekcie (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby inebilizumabom je potrebné získať nedávny (t. j. do 6 mesiacov) kompletný krvný obraz vrátane diferenciálov a hladiny imunoglobulínov. Kompletný krvný obraz vrátane diferenciálov a hladiny imunoglobulínov sa odporúča získavať aj pravidelne počas liečby a po skončení liečby až do obnovy B-buniek. Pred každou infúziou inebilizumabu je potrebné určiť, či je prítomná klinicky významná infekcia. V prípade infekcie je potrebné infúziu inebilizumabu presunúť, kým infekcia neodznie. Pacientov je potrebné informovať, aby svojmu lekárovi okamžite nahlásili príznaky infekcie. Ak sa u pacienta vyvinie závažná oportúna infekcia alebo opakujúce sa infekcie a hladiny Ig naznačujú poruchu funkcie imunitného systému, je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Najčastejšie infekcie, ktoré hlásili pacienti s NMOSD liečení inebilizumabom počas randomizovaného kontrolovaného obdobia (*randomised controlled period*, RCP) a otvoreného obdobia (*open-label period*, OLP), zahŕňali infekciu močových ciest (26,2 %), nazofaryngitídu (20,9 %), infekciu horných dýchacích ciest (15,6 %), chrípku (8,9 %) a bronchitídu (6,7 %).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B

V prípade iných protilátok spôsobujúcich depléciu B-buniek sa pozorovalo riziko reaktivácie HBV. Pacienti s chronickou infekciou HBV boli vylúčení z klinických skúšaní s inebilizumabom. Pred začatím liečby inebilizumabom sa má u všetkých pacientov vykonať skrining na HBV. Inebilizumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou hepatitídou v dôsledku HBV, ktorí sú pozitívni na povrchový antigén vírusu hepatitídy B (HBsAg) alebo na jadrovú protilátku proti hepatitíde B (HBcAb). Je potrebné, aby sa pacienti, ktorí sú dlhodobými nosičmi vírusu HBV [HBsAg+], poradili pred začatím liečby a počas liečby s odborníkom na ochorenia pečene (pozri časť 4.3).

Vírus hepatitídy C

Pacienti pozitívni na HCV boli vylúčení z klinických skúšaní s inebilizumabom. Vyžaduje sa východiskový skrining na HCV s cieľom detekcie a nasadenia liečby pred začatím liečby inebilizumabom.

Tuberkulóza

Pred začatím liečby inebilizumabom je potrebné pacientov vyšetriť na aktívnu tuberkulózu a latentnú infekciu. V prípade pacientov s aktívnou tuberkulózou alebo pozitívnym skriningom na tuberkulózu bez anamnézy príslušnej liečby je pred začatím liečby inebilizumabom potrebné poradiť sa s odborníkmi na infekčné choroby.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML je oportúna vírusová infekcia mozgu spôsobená vírusom Johna Cunninghama (JCV), ktorá sa zvyčajne vyskytuje u imunokompromitovaných pacientov a ktorá môže viesť k smrti alebo závažnému postihnutiu. U pacientov liečených inými protilátkami spôsobujúcimi depléciu B-buniek sa pozorovala infekcia JCV vedúca k PML.

V klinických skúšaní inebilizumabu jeden účastník zomrel po vzniku nových lézií v mozgu, pre ktoré nemohla byť stanovená definitívna diagnóza. Diferenciálna diagnostika však zahŕňala atypický atak NMOSD, PML alebo akútnu diseminovanú encefalomyelitídu.

Je potrebné, aby boli lekári ostražití v prípade klinických príznakov alebo nálezov z vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), ktoré môžu naznačovať PML. Nálezy MR môžu byť viditeľné ešte pred vznikom klinických prejavov alebo príznakov. Typické príznaky spojené s PML sú rozmanité, vyvíjajú sa počas niekoľkých dní až týždňov a zahŕňajú progresívnu slabosť na jednej strane tela alebo nemotornosť končatín, poruchu videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii, ktoré vedú k zmätenosti a zmenám osobnosti.

Pri prvom prejave alebo príznaku naznačujúcim PML je potrebné liečbu inebilizumabom pozastaviť, kým sa PML nevytlúči. Je potrebné zväziť ďalšie vyšetrenia vrátane konzultácie s neurológom, vyšetrenie MR podľa možnosti s kontrastnou látkou, vyšetrenie mozgovomiechového moku na DNA vírusu JCV a zopakovanie neurologických vyšetrení. V prípade potvrdenia je potrebné liečbu inebilizumabom ukončiť.

Neskorá neutropénia

Boli hlásené prípady neskorého nástupu neutropénie (pozri časť 4.8). Hoci niektoré prípady boli 3. stupňa, väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa. Prípady neskorého nástupu neutropénie boli hlásené najmenej 4 týždne po poslednej infúzii inebilizumabu. U pacientov s prejavmi a príznakmi infekcie sa odporúča zmerať počet neutrofilov v krvi.

Liečba závažne imunokompromitovaných pacientov

Pacienti so závažne imunokompromitovaným stavom sa nesmú liečiť, kým tento stav neodznie (pozri časť 4.3).

Inebilizumab sa netestoval spolu s inými imunosupresívami. Ak sa kombinuje s inou imunosupresívnou liečbou, je potrebné zohľadniť možné zvýšenie imunosupresívnych účinkov.

Pacienti so známou vrodenou alebo získanou imunodeficienciou vrátane infekcie HIV alebo so splenektómiou sa neskúmali.

Vakcinácie

Všetky imunizácie je potrebné podať podľa usmernení pre imunizáciu aspoň 4 týždne pred začatím liečby inebilizumabom. Účinnosť a bezpečnosť imunizácie živými alebo živými atenuovanými vakcínami po liečbe inebilizumabom sa neskúmali a vakcinácia živými atenuovanými alebo živými vakcínami sa neodporúča počas liečby a až do obnovenia B-buniek.

Dojčatám matiek vystavených inebilizumabu počas gravidity sa nemajú podávať živé ani živé atenuované vakcíny pred potvrdením obnovenia počtu B-buniek u dojčaťa. Deplécia B-buniek u týchto vystavených dojčiat môže zvýšiť riziká spojené so živými alebo živými atenuovanými vakcínami. Neživé vakcíny sa môžu podľa indikácie podať pred obnovou po deplécii B-buniek a hladiny Ig, je však potrebné zväziť konzultáciu s kvalifikovaným špecialistom na posúdenie, či sa dosiahla ochranná imunitná odpoveď.

Čas obnovy B-buniek

Čas do obnovy B-buniek po podaní inebilizumabu nie je známy. Deplécia B-buniek pod dolným limitom normálu sa zachovala u 94 % pacientov počas aspoň 6 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu inebilizumabu počas gravidity a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.6). Pacientky je potrebné poučiť, že ak sú gravidné alebo plánujú otehotnieť počas používania inebilizumabu, musia o tom informovať svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Ženy vo fertílno m veku musia používať účinnú antikoncepciu

(metódy, ktoré vedú k miere gravidít menej ako 1 %) počas podávania Uplizny a 6 mesiacov po poslednom podaní Uplizny.

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvýšiť riziko malignity. Na základe obmedzených skúseností s inebilizumabom pri NMOSD (pozri časť 4.8) sa nezdá, že by súčasné údaje naznačovali zvýšené riziko malignity. Možné riziko vzniku solídnych nádorov však v súčasnosti nemožno vylúčiť.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 48,3 mg sodíka na dávku, čo zodpovedá 2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Primárnou dráhou eliminácie terapeutických protilátok je odstraňovanie retikuloendoteliálnym systémom. Na odstraňovaní terapeutických protilátok sa nepodieľajú enzýmy cytochrómu P450, efluxné pumpy ani mechanizmy naviazania proteínov. Potenciálne riziko farmakokinetických interakcií medzi inebilizumabom a inými liekmi je preto nízke.

Vakcinácie

Účinnosť a bezpečnosť imunizácie živými alebo živými atenuovanými vakcínami po liečbe inebilizumabom sa neskúmali. Odpoveď na vakcináciu by po deplécii B-buniek mohla byť narušená. Odporúča sa, aby pacienti absolvovali imunizácie pred začatím liečby inebilizumabom (pozri časť 4.4).

Imunosupresíva

Inebilizumab sa testoval a je určený na použitie ako monoterapia na túto indikáciu. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti alebo účinnosti kombinácie inebilizumabu s inými imunosupresívami. V hlavnej štúdií absolvovali všetci účastníci po prvom podaní inebilizumabu 2-týždňový cyklus podávania perorálnych kortikosteroidov (plus 1-týždňové obdobie znižovania dávky).

Súbežné použitie inebilizumabu s imunosupresívami vrátane systémových kortikosteroidov môže zvýšiť riziko infekcie. Účinky inebilizumabu na B-bunky a imunoglobulíny môžu po jeho podaní pretrvávajúť 6 mesiacov alebo dlhšie.

Keď sa začne liečba inebilizumabom po iných imunosupresívnych liečbach s dlhodobými účinkami na imunitný systém alebo keď sa začnú iné imunosupresívne liečby s dlhodobými účinkami na imunitný systém po liečbe inebilizumabom, trvanie a spôsob účinku týchto liekov je potrebné vziať do úvahy s ohľadom na potenciálne aditívne imunosupresívne účinky (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktoré vedú k miere gravidít menej ako 1 %) počas podávania Uplizny a 6 mesiacov po poslednom podaní Uplizny.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití inebilizumabu u gravidných žien. Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 a je známe, že imunoglobulíny prechádzajú cez

placentálnu bariéru. U dojčiat narodených matkám, ktoré boli počas gravidity vystavené iným protilátkam spôsobujúcim depléciu B-buniek, bola hlásená prechodná deplécia periférnych B-buniek a lymfocytopenia.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity, preukázali však depléciu B-buniek vo fetálnych pečeniach potomstva (pozri časť 5.3).

Liečbe inebilizumabom počas gravidity sa treba vyhnúť, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

V prípade expozície počas gravidity možno vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku a zistenia zo štúdií na zvieratách očakávať depléciu B-buniek u novorodencov (pozri časť 5.3). Potenciálne trvanie deplécie B-buniek u dojčiat vystavených inebilizumabu *in utero* a vplyv deplécie B-buniek na bezpečnosť a účinnosť vakcín nie sú známe (pozri časti 4.4 a 5.1). Preto je potrebné novorodencov monitorovať na depléciu B-buniek a vakcinácie vakcínami obsahujúcimi živé vírusy, ako je vakcína Bacillus Calmette-Guérin (BCG), je potrebné presunúť, kým sa u dojčaťa neobnoví počet B-buniek (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Použitie inebilizumabu u žien počas laktácie sa neskúmalo. Nie je známe, či sa inebilizumab vylučuje do ľudského mlieka. U ľudí dochádza počas prvých dní po pôrode k vylučovaniu protilátok IgG do mlieka, pričom ich hladina krátko nato klesá na nízke koncentrácie. Riziko u dojčeného dieťaťa počas tohto krátkeho obdobia preto nemožno vylúčiť. Uplizna sa následne môže používať počas dojčenia, ak je to z klinického hľadiska potrebné. Ak však bola pacientka liečená Upliznou až do niekoľkých posledných mesiacov gravidity, dojčenie sa môže začať okamžite po pôrode.

Fertilita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o účinku inebilizumabu na fertilitu ľudí, v štúdiách na zvieratách sa však preukázala znížená fertilita. Klinický význam týchto predklinických zistení nie je známy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Farmakologická aktivita a doteraz hlásené nežiaduce reakcie naznačujú, že inebilizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré počas RCP aj OLP hlásili pacienti liečení inebilizumabom, boli infekcia močových ciest (26,2 %), nazofaryngitída (20,9 %), infekcia horných dýchacích ciest (15,6 %), artralgia (17,3 %) a bolesť chrbta (13,8 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie, ktoré počas RCP a OLP hlásili pacienti liečení inebilizumabom, boli infekcie (11,1 %) (vrátane infekcií močových ciest (4,0 %) a pneumónie (1,8 %)) a NMOSD (1,8 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v klinickom skúšaní inebilizumabu v prípade NMOSD sú uvedené v tabuľke 2 podľa nasledujúcich kategórií frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest, infekcia dýchacích ciest, nazofaringitída, chrípka	Veľmi časté
	Pneumónia, celulitída, herpes zoster, sinusitída	Časté
	Sepsa, subkutánnny absces, bronchiolitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia, neutropénia, neutropénia s neskorým nástupom	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, bolesť chrbta	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina imunoglobulínov	Veľmi časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcia súvisiaca s infúziou	Veľmi časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Inebilizumab môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu, somnolenciu, dyspnoe, horúčku, myalgiu, vyrážku alebo iné príznaky. Všetkým pacientom bola podaná premedikácia. Reakcie na infúziu sa pozorovali u 9,2 % pacientov s NMOSD počas prvého cyklu inebilizumabu v porovnaní s 10,7 % pacientov liečených placebom. Reakcie súvisiace s infúziou boli najčastejšie pri prvej infúzii, ale pozorovali sa aj počas ďalších infúzií. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou hlásených u pacientov liečených inebilizumabom bola mierna alebo stredne závažná.

Infekcie

Infekciu hlásilo počas RCP a OLP 74,7 % pacientov s NMOSD liečených inebilizumabom. Najčastejšie infekcie zahŕňali infekciu močových ciest (26,2 %), nazofaryngitídu (20,9 %), infekciu horných dýchacích ciest (15,6 %), chrípku (8,9 %) a bronchitídu (6,7 %). Závažné infekcie, ktoré uviedol viac ako jeden pacient liečený inebilizumabom, boli infekcia močových ciest (4,0 %) a pneumónia (1,8 %). Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať v prípade infekcie, sú uvedené v časti 4.4.

Oportúnne a závažné infekcie

Počas RCP sa nevyskytli nijaké oportúnne infekcie v žiadnej liečebnej skupine a jedna infekčná nežiaduca reakcia 4. stupňa (atypická pneumónia) sa vyskytla u pacienta liečeného inebilizumabom. Počas OLP sa u 2 pacientov liečených inebilizumabom (0,9 %) vyskytla oportúnna infekcia (jedna z nich nebola potvrdená) a u 3 pacientov liečených inebilizumabom (1,4 %) sa vyskytla infekčná nežiaduca reakcia 4. stupňa. Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať v prípade infekcie, sú uvedené v časti 4.4.

Laboratórne abnormality

Znížená hladina imunoglobulínov

Pri použití inebilizumabu sa znížili priemerné hladiny imunoglobulínov v súlade s jeho mechanizmom účinku. Na konci 6,5-mesačného RCP bol podiel pacientov s hladinou nižšou ako dolný limit normálu takýto: IgA: 9,8 % inebilizumab a 3,1 % placebo, IgE: 10,6 % inebilizumab a 12,5 % placebo, IgG: 3,8 % inebilizumab a 9,4 % placebo a IgM: 29,3 % inebilizumab a 15,6 % placebo. Bola hlásená jedna nežiaduca reakcia poklesu IgG (2. stupňa, počas OLP). Podiel pacientov liečených inebilizumabom s hladinou IgG nižšou ako dolný limit normálu v 1. roku bol 7,4 % a v 2. roku bol 9,9 %. Pri mediáne expozície 3,2 roka bola frekvencia stredne závažného zníženia hladiny IgG (300 až < 500 mg/dl) 14,2 % a frekvencia závažného zníženia hladiny IgG (< 300 mg/dl) bola 3,6 %.

Znížený počet neutrofilov

Po 6,5 mesiaci liečby sa počet neutrofilov $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ (2. stupeň) pozoroval u 7,5 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 1,8 % pacientov liečených placebom. Počet neutrofilov $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ (3. stupeň) sa pozoroval u 1,7 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených placebom. Neutropénia bola zvyčajne prechodná a nebola spojená so závažnými infekciami.

Znížený počet lymfocytov

Po 6,5 mesiaci liečby sa zníženie počtu lymfocytov pozorovalo častejšie u pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s placebom: počet lymfocytov $500 - < 800/mm^3$ (2. stupeň) sa pozoroval u 21,4 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 12,5 % pacientov liečených placebom. Počet lymfocytov $200 - < 500/mm^3$ (3. stupeň) sa pozoroval u 2,9 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 1,8 % pacientov liečených placebom. Toto zistenie je v súlade s mechanizmom účinku deplécie B-buniek, pretože B-bunky sú podskupinou populácie lymfocytov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Najvyššia dávka inebilizumabu testovaná u pacientov s autoimunitným ochorením bola 1 200 mg podaná ako dve 600 mg intravenózne infúzie v odstupe 2 týždňov. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v hlavnej klinickej štúdií inebilizumabu.

V prípade predávkovania nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Infúzia sa má okamžite prerušiť a pacienta je potrebné sledovať na reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4). Pacienta je potrebné pozorne monitorovať na prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a podľa potreby zaviesť podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA47

Mechanizmus účinku

Inebilizumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na CD19, čo je antigén na bunkovom povrchu prítomný na pre-B a zreľých B-bunkových lymfocytoch vrátane plazmablastov a niektorých plazmatických buniek. Po naviazaní na B-lymfocyty na bunkovom povrchu inebilizumab podporuje bunkovú cytolýzu závislú od protilátok (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) a bunkovú fagocytózu závislú od protilátok (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP). Predpokladá sa, že B-bunky hrajú hlavnú úlohu v patogenéze NMOSD. Presný mechanizmus, ktorým inebilizumab uplatňuje terapeutické účinky pri NMOSD, nie je známy, ale predpokladá sa, že zahŕňa depléciu B-buniek a môže zahŕňať supresiu vylučovania protilátok, prezentácie antigénu, interakcie B-buniek a T-buniek a produkciu zápalových mediátorov.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamika inebilizumabu sa hodnotila pomocou testu pre CD20+ B-bunky, pretože inebilizumab môže interferovať s testom pre CD19+ B-bunky. Liečba inebilizumabom znižuje počet CD20+ B-buniek v krvi do 8 dní po infúzii. V klinickej štúdií zahŕňajúcej 174 pacientov sa počet CD20+ B-buniek znížil na úroveň pod dolným limitom normálu do 4 týždňov u 100 % pacientov liečených inebilizumabom a ostal pod dolným limitom normálu u 94 % pacientov počas 28 týždňov po začatí liečby. Čas do obnovy B-buniek po podaní inebilizumabu nie je známy.

V hlavnej štúdií zahŕňajúcej pacientov s NMOSD bola prevalencia protilátok proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) 14,7 % na konci OLP, celková incidencia ADA vytvorených počas liečby bola 7,1 % (16 z 225) a výskyt a titer ADA-pozitívnych časových bodov sa v priebehu času liečby inebilizumabom znižovali. Zdalo sa, že ADA-pozitívny stav nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetické a farmakodynamické (B-bunkové) parametre a neovplyvnil profil dlhodobej účinnosti. Nepozoroval sa zjavný účinok stavu ADA na výsledok účinnosti, tento vplyv však nemožno úplne posúdiť vzhľadom na nízku incidenciu ADA spojených s liečbou inebilizumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť inebilizumabu pri liečbe NMOSD sa skúmala v randomizovanom (3:1), dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u dospelých s NMOSD séropozitívnym alebo séronegatívnym na AQP4-IgG. Štúdia zahŕňala pacientov, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden akútny atak NMOSD v predchádzajúcom roku alebo aspoň 2 ataky v predchádzajúcich 2 rokoch, ktoré vyžadovali záchrannú liečbu (napr. steroidy, výmenu plazmy, intravenózne imunoglobulín), a ktorí mali skóre na rozšírenej stupnici stavu postihnutia (*Expanded Disability Severity Scale*, EDSS) $\leq 7,5$ (pacienti so skóre 8,0 boli spôsobilí, ak bol pacient odôvodnene schopný zúčastniť sa). Pacienti boli vylúčení, ak boli predtým liečení imunosupresívnymi liečbami v intervale špecifikovanom pre každú

takúto liečbu. Základné imunosupresívne liečby na prevenciu atakov NMOSD neboli povolené. Hlavná štúdia zahŕňala na začiatku liečby inebilizumabom 2-týždňový cyklus podávania perorálnych kortikosteroidov (plus 1-týždňové obdobie znižovania dávky).

Pacienti boli liečení intravenóznymi infúziami inebilizumabu 300 mg v 1. deň a 15. deň alebo zodpovedajúcim placebo a potom boli sledovaní počas obdobia až 197 dní alebo do potvrdeného ataku, čo sa nazývalo randomizované kontrolované obdobie (*randomized-controlled period*, RCP). Všetky potenciálne ataky vyhodnotila zaslepená nezávislá rozhodovacia komisia (*Adjudication Committee*, AC), ktorá určila, či atak spĺňa kritériá definované v protokole. Kritériá pre atak rozpoznávali ataky vo všetkých oblastiach ovplyvnených ochorením NMOSD (optická neuritída, myelitída, mozog a mozgový kmeň) a zahŕňali kritériá výlučne na základe podstatných klinických prejavov, ako aj kritériá, ktoré rozšírili skromnejšie klinické nálezy o použitie MR (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Prehľad kritérií pre atak NMOSD definovaných v protokole

Oblasť	Reprezentatívne príznaky	Len klinické nálezy	Klinické PLUS rádiologické nálezy
Optický nerv	Rozmazané videnie Strata videnia Bolesť oka	8 kritérií na základe zmien v zrakovej ostrosti alebo relatívnom aferentnom pupilárnom defekte (RAPD)	3 kritériá na základe zmien v zrakovej ostrosti alebo RAPD plus prítomnosť zodpovedajúcich nálezov MR na optickom nerve
Miecha	Hlboká alebo radikulárna bolesť Parestézia končatiny Slabosť Dysfunkcia zvierača Lhermittov príznak (nie v izolácii)	2 kritériá na základe zmien v skóre funkcie pyramidálnych nervov, močového mechúra/čriev alebo senzorickej funkcie	2 kritériá na základe zmien v skóre funkcie pyramidálnych nervov, močového mechúra/čriev alebo senzorickej funkcie PLUS zodpovedajúce nálezy MR na mieche
Mozgový kmeň	Nauzea Neovládateľné vracanie Neovládateľné čkanie Iné neurologické prejavy (napr. dvojité videnie, dyzartria, dysfágia, vertigo, okulomotorická obrna, slabosť, nystagmus, iná abnormalita kraniálnych nervov)	Žiadne	2 kritériá na základe príznakov alebo zmien v skóre funkcie mozgového kmeňa/mozočku PLUS zodpovedajúce nálezy MR na mozgovom kmeni
Mozog	Encefalopatia Hypotalamická dysfunkcia	Žiadne	1 kritérium na základe zmien v skóre funkcie mozgu/senzorickej funkcie/funkcie pyramidálnych nervov PLUS zodpovedajúce nálezy MR na mozgu

Pacienti, u ktorých sa vyskytol atak určený AC počas RCP alebo ktorí absolvovali návštevu v 197. deň bez ataku, vystúpili z RCP a mali možnosť zaradiť sa do OLP a začať liečbu inebilizumabom alebo v nej pokračovať.

Celkovo bolo zaradených 230 pacientov: 213 zaradených pacientov bolo séropozitívnych a 17 pacientov bolo séronegatívnych na AQP4-IgG, 174 pacientov bolo liečených inebilizumabom a 56 pacientov bolo liečených placebo v RCP štúdie. Z 213 pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG bolo 161 pacientov liečených inebilizumabom a 52 pacientov bolo liečených placebo v RCP štúdie. Východiskové výsledky a výsledky účinnosti sú uvedené pre pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v týchto 2 liečebných skupinách vyvážené (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4. Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s NMOSD séropozitívnych na AQP4-IgG

Charakteristika	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Celkovo N = 213
Vek (roky): priemer (štandardná odchýlka [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Vek ≥ 65 rokov, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Pohlavie: Muži, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Pohlavie: Ženy, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Rozšírená stupnica stavu postihnutia (EDSS): priemer (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Trvanie ochorenia (roky): priemer (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Počet predchádzajúcich relapsov: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Anualizovaná miera relapsov: priemer (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Podľa potreby bola začatá záchranná liečba atakov NMOSD. Všetci pacienti boli pred podaním skúšaného lieku premedikovaní na zníženie rizika reakcií súvisiacich s infúziou.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol čas (dni) od 1. dňa do nástupu ataku NMOSD určeného AC v 197. deň alebo skôr. Ďalšie kľúčové sekundárne ukazovatele zahŕňali zhoršenie EDSS oproti východiskovej hodnote pri poslednej návšteve počas RCP, zmenu oproti východiskovej hodnote v binokulárnom skóre zrakovej ostrosti pri nízkom kontraste meranom pomocou nízko kontrastnej Landoltovej schémy s nalomenými prstencami v tvare C pri poslednej návšteve počas RCP, kumulatívne celkové aktívne lézie na MR (nové gadolínium zvýraznené lézie alebo nové/zväčšujúce sa T2 lézie) počas RCP a počet hospitalizácií súvisiacich s NMOSD. U pacienta sa za zhoršenie skóre EDSS považovalo, ak bolo splnené jedno z nasledujúcich kritérií: 1) zhoršenie o 2 alebo viac bodov v skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre 0, 2) zhoršenie o 1 alebo viac bodov v skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre 1 až 5, 3) zhoršenie o 0,5 bodu alebo viac v skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre 5,5 alebo vyšším. Hoci počas OLP nebol k dispozícii žiadny komparátor, určila sa anualizovaná miera atakov pre randomizovanú aj otvorenú liečbu.

Výsledky u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 1. V tejto štúdiu liečba inebilizumabom štatisticky významne znížila riziko ataku NMOSD určeného AC v porovnaní s liečbou placebom (pomer rizika: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 % zníženie rizika ataku NMOSD určeného AC) u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG. U pacientov séronegatívnych na AQP4-IgG sa nepozoroval žiadny prínos liečby.

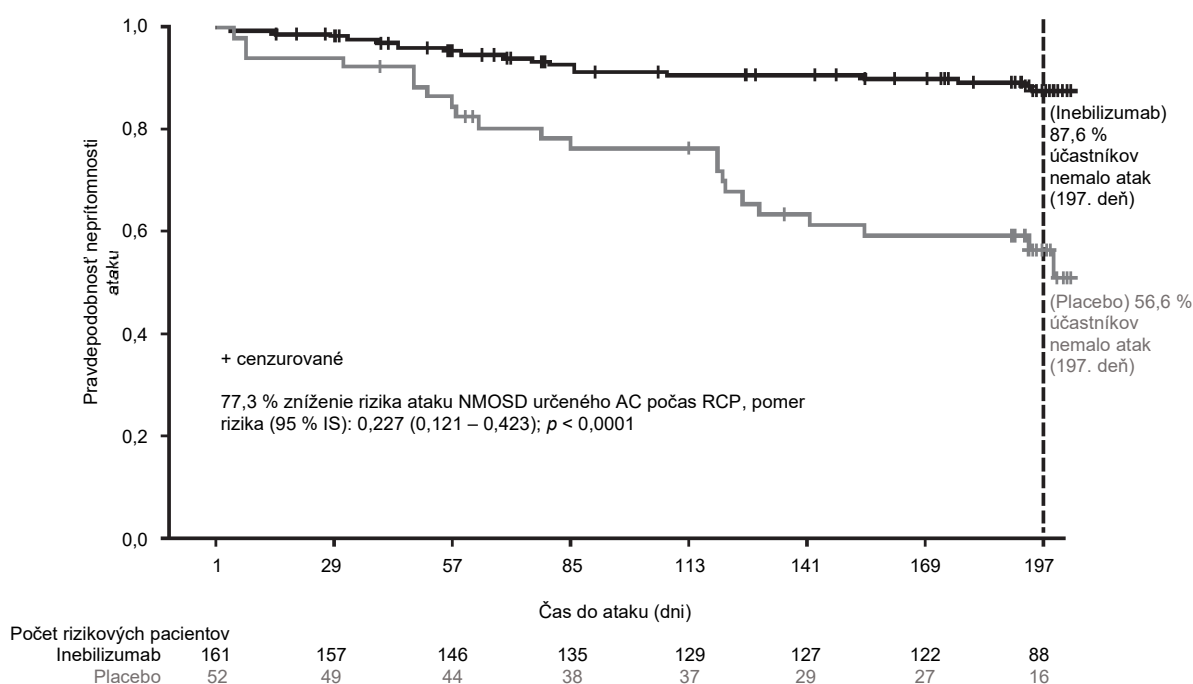
V skupine s inebilizumabom bolo zhoršenie EDSS významne nižšie ako v skupine s placebom (14,9 % oproti 34,6 % účastníkov). Medzi skupinami štúdie sa nepozorovali žiadne rozdiely v binokulárnom skóre zrakovej ostrosti pri nízkom kontraste. Priemerný kumulatívny počet celkových aktívnych lézií na MR (1,7 oproti 2,3) a priemerný kumulatívny počet hospitalizácií súvisiacich s NMOSD (1,0 oproti 1,4) boli nižšie v skupine štúdie s inebilizumabom.

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti v hlavnom skúšaní pri NMOSD séropozitívnom na AQP4-IgG

	Liečebná skupina	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Čas do ataku určeného rozhodovacou komisiou (primárny ukazovateľ účinnosti)		
Počet (%) pacientov s atakom	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Pomer rizika (95 % IS) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
Hodnota p ^a	< 0,0001	

^a Coxova regresná metóda s placebom ako referenčnou skupinou.

Obrázok 1. Kaplanov-Meierov graf času do prvého ataku NMOSD určeného AC počas RCP u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG



AC: rozhodovacia komisia, AQP4-IgG: imunoglobulín G proti akvaporínu-4, IS: interval spoľahlivosti, NMOSD: spektrum ochorení neuromyelitis optica, RCP: randomizované kontrolné obdobie.

Počas RCP a OLP sa anuálizovaná miera atakov NMOSD určených AC analyzovala ako sekundárny ukazovateľ a u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG liečených inebilizumabom bol výsledok 0,09.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s inebilizumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre NMOSD (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Inebilizumab sa podáva ako intravenózna infúzia.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadovaný typický centrálny objem distribúcie inebilizumabu 2,95 l, a periférny objem distribúcie inebilizumabu 2,57 l.

Biotransformácia

Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1, ktorú rozkladajú proteolytické enzýmy bežne prítomné v tele.

Eliminácia

U dospelých pacientov s NMOSD bol terminálny polčas eliminácie približne 18 dní. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadovaný systémový klírens inebilizumabu pre eliminačnú dráhu prvého rádu 0,19 l/deň. Pri nízkych úrovniach farmakokinetickej expozície inebilizumab pravdepodobne podliehal odstraňovaniu sprostredkovanému receptorom (CD19), ktoré sa znižovalo s časom zrejme v dôsledku deplécie B-buniek pri liečbe inebilizumabom.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Inebilizumab sa neskúmal u dospievajúcich ani u detí.

Starší ľudia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vek neovplyvnil klírens inebilizumabu.

Pohlavie, rasa

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že pohlavie ani rasa nemali významný vplyv na klírens inebilizumabu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie na preskúmanie vplyvu poruchy funkcie obličiek na inebilizumab. Vzhľadom na veľkú molekulovú hmotnosť a hydrodynamickú veľkosť monoklonálnej protilátky IgG sa neočakáva, že sa inebilizumab bude filtrovať cez glomerulus. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol klírens inebilizumabu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek porovnateľný s pacientmi s normálnou odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie na preskúmanie vplyvu poruchy funkcie pečene na inebilizumab. V klinických štúdiách neboli nijakí účastníci so závažnou poruchou funkcie pečene vystavení inebilizumabu. Monoklonálne protilátky IgG sa neodstraňujú primárne pečeňou, preto sa neočakáva, že zmena vo funkcii pečene ovplyvní klírens inebilizumabu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemali východiskové biomarkery funkcie pečene (AST, ALP a bilirubín) klinicky významný vplyv na klírens inebilizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Inebilizumab sa hodnotil v kombinovanej štúdii fertility a embryofetálneho vývinu u samíc a samcov myši huCD19 Tg pri intravenózných dávkach 3 a 30 mg/kg. Nepozoroval sa žiadny účinok na embryofetálny vývin, v oboch testovaných dávkach sa však pozorovalo zníženie indexu fertility súvisiace s liečbou. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy. Ďalej sa pozorovalo zníženie populácií B-buniek v mieste vývinu B-buniek u plodov myši narodených zvieratám liečeným inebilizumabom v porovnaní s potomstvom kontrolných zvierat, z čoho vyplýva, že inebilizumab prechádza cez placentu a spôsobuje depléciu B-buniek.

V kombinovanej štúdii fertility a embryofetálneho vývinu bolo odobratých len málo toxikokinetických vzoriek. Na základe maximálnej koncentrácie prvej dávky (C_{max}) bola expozícia u samíc myši huCD19 Tg pri dávkach 3 mg/kg 0,4-násobná a pri dávkach a 30 mg/kg 4-násobná oproti klinickej terapeutickému dávke 300 mg.

V štúdiu prenatálneho/postnatálneho vývinu u transgénnych myší viedlo podávanie inebilizumabu matkám od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie k deplícii populácií B-buniek u potomstva v 50. deň po narodení. Populácie B-buniek u potomstva sa obnovili do 357. dňa po narodení. Imunitná odpoveď na neoantigén u potomstva zvierat liečených inebilizumabom bola znížená v porovnaní s potomstvom kontrolných zvierat, čo naznačuje poruchu normálnej funkcie B-buniek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
histidínium-chlorid, monohydrát
chlorid sodný
trehalóza, dihydrát
polysorbát 80 [E433]
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po riedení

Pripravený infúzny roztok sa má podať okamžite. Ak sa nepodá okamžite, pred začatím infúzie ho uchovávajte do 24 hodín v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri izbovej teplote.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovou zátkou a hmlovo sivým odklápacím hliníkovým viečkom.

Veľkosť balenia: po 3 injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Príprava infúzneho roztoku

Pred začatím intravenózneho infúzie má byť pripravený infúzny roztok pri izbovej teplote od 20 °C do 25 °C.

Koncentrát je potrebné vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice alebo zmenu zafarbenia. Ak je roztok zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje cudzie častice, injekčnú liekovku je potrebné zlikvidovať.

- Injekčnou liekovkou sa nemá triasť.
- Injekčnú liekovku je potrebné uchovávať vo vzpriamenej polohe.
- Zaoštarajte intravenózne vaku obsahujúci 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Na riedenie inebilizumabu nepoužívajte iné riediace roztoky, pretože ich použitie nebolo testované.
- Natiahnite 10 ml Uplizny z každej z 3 injekčných liekoviek, ktoré sa nachádzajú v škatuli, a preneste celkovo 30 ml do 250 ml intravenózneho vaku. Zriedený roztok zamiešajte jemným prevrátením. Roztokom netraste.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1602/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2022.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/EC a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku UPLIZNA na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii schváliť spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom obsah a formát vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia v každom členskom štáte, v ktorom je liek UPLIZNA uvedený na trh, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať liek UPLIZNA, mali prístup k nasledujúcemu vzdelávaciemu balíku/bol im poskytnutý:

- Karta pre pacienta

Karta pre pacienta má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Čo je inebilizumab a ako pôsobí
- Čo je spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)
- Informáciu, že liečba inebilizumabom môže zvýšiť riziko závažných infekcií, vírusovej reaktivácie, oportúnnych infekcií a PML
- Upozornenie na vyhľadanie včasnej lekárskej starostlivosti v prípade prejavov a príznakov infekcie a PML
- Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí kedykoľvek liečia pacienta vrátane pohotovostných podmienok, že pacient užíva inebilizumab
- Kontaktné údaje ošetrojúceho lekára/centra

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok
inebilizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg inebilizumabu (10 mg/ml)

Konečná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať formou infúzie, je po riedení 1,0 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Histidín, histidínium-chlorid monohydrát, polysorbát 80, chlorid sodný, trehalóza dihydrát a voda na injekcie.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
3 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie.
Pred použitím sa musí riediť.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.
Injekčné liekovky uchovávajte vo vzpriamenej polohe.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po riedení

Prípravený infúzny roztok podajte okamžite. Ak sa nepodá okamžite, pred začatím infúzie ho uchovávajte do 24 hodín v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri izbovej teplote.

Dátum likvidácie:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1602/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
SKLELENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Uplizna 100 mg sterilný koncentrát
inebilizumab
Na i.v. použitie po riedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Netraste.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok inebilizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Uplizna a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Uplizna
3. Ako sa podáva Uplizna
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Upliznu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Uplizna a na čo sa používa

Uplizna obsahuje liečivo inebilizumab a patrí do triedy liekov nazývaných monoklonálne protilátky. Ide o bielkovinu, ktorá cieľi na bunky v imunitnom systéme (prirodzená obrana tela) vytvárajúce protilátky, nazývané B-bunky.

Uplizna sa používa na zníženie rizika atakov u dospelých so zriedkavým stavom nazývaným spektrum ochorenia neuromyelitis optica (*neuromyelitis optic spectrum disorder*, NMOSD), ktorý postihuje nervy oka a miechy. Predpokladá sa, že tento stav je spôsobený tým, že imunitný systém omylom útočí na nervy v tele. Uplizna sa podáva pacientom s NMOSD, ktorých B-bunky vytvárajú protilátky proti kvaporínu-4, bielkovine, ktorá hrá dôležitú úlohu vo funkcii nervov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Uplizna

Nepoužívajte Upliznu

- ak ste **alergický na inebilizumab** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak trpíte závažnou aktívnou infekciou, ako je hepatitída B,
- ak máte aktívnu alebo neliečenú latentnú tuberkulózu,
- ak máte v anamnéze progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML), čo je menej častá, ale závažná infekcia mozgu spôsobená vírusom,
- ak vám bolo povedané, že máte závažné problémy s imunitným systémom,
- ak máte rakovinu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaná Uplizna, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte infekciu alebo si myslíte, že máte infekciu,

- ste niekedy užívali, užívate alebo plánujete užívať lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, alebo iné liečby na NMOSD. Tieto lieky by u vás mohli zvýšiť riziko infekcie,
- ste niekedy mali **hepatitídu B** alebo ste nosičom vírusu hepatitídy B,
- ste nedávno podstúpili očkovanie alebo máte naplánované akékoľvek očkovania. Akékoľvek potrebné očkovacie látky by ste mali dostať aspoň 4 týždne predtým, ako začnete liečbu Upliznou.

Reakcie súvisiace s infúziou

Uplizna môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy, pocit nevoľnosti (nauzeu), ospalosť, dýchavičnosť, horúčku, bolesť svalov, vyrážku alebo iné príznaky. Ak sa objavia príznaky, liečba sa môže prerušiť alebo zastaviť.

Deti a dospelí

Tento liek sa nemá podávať deťom a dospelým, pretože nebol skúmaný v tejto populácii.

Iné lieky a Uplizna

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Gravidita

Uplizna sa nemá používať počas tehotenstva, pretože liek môže prechádzať cez placentu a ovplyvniť dieťa. Ak môžete otehotnieť, od začiatku podávania Uplizny musíte nepretržite používať antikoncepciu. Ak vám lekár odporučí zastaviť liečbu, používajte antikoncepciu ešte 6 mesiacov po poslednej infúzii.

Dojčenie

Nie je známe, či Uplizna prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte a začnete liečbu Upliznou, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti o najlepšom spôsobe výživy pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Uplizna ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Uplizna obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 48 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej infúzii. To sa rovná 2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa podáva Uplizna

Uplizna sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s NMOSD.

Odporúčaná dávka je 300 mg.

Po prvej dávke nasleduje po 2 týždňoch druhá dávka a potom sa dávka podáva každých 6 mesiacov.

Pol hodinu až hodinu pred infúziou vám budú podané ďalšie lieky na zníženie rizika vedľajších účinkov. Lekár alebo zdravotná sestra vás budú sledovať počas infúzie a hodinu po nej.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár sa pred liečbou s vami porozpráva o možných vedľajších účinkoch a vysvetlí vám riziká a prínosy Uplizny.

Závažné vedľajšie účinky

Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú reakcie súvisiace s infúziou a infekcie (pozri časť 2). Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo dokonca po skončení vašej liečby. Môže sa u vás vyskytnúť viac ako jeden vedľajší účinok súčasne. Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou alebo infekcia, okamžite zavolajte svojmu lekárovi alebo ho navštívte.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- infekcia močového mechúra,
- infekcia v nose, hrdle, nosových dutinách a/alebo pľúcach,
- prechladnutie,
- chrípka,
- bolesť kĺbov,
- bolesť chrbta,
- znížená hladina imunoglobulínov.

Časté (môžu postihnúť najviac 1 osobu z 10)

- nižší počet bielych krviniek v krvi, ako je normálne, ktorý sa niekedy vyskytne 4 týždne alebo viac po poslednej dávke Uplizny,
- opuchnuté nosové dutiny zvyčajne spôsobené infekciou,
- pneumónia (infekcia pľúc),
- celulitída, potenciálne závažná bakteriálna infekcia kože,
- pásový opar (herpes zoster, bolestivá pľuzgierovitá vyrážka v jednej časti tela),
- reakcia na infúziu Uplizny (pozri „Reakcie súvisiace s infúziou“ vyššie).

Menej časté (môžu postihnúť najviac 1 osobu zo 100)

- infekcia v krvi (sepsa), nezvyčajne silná odpoveď na infekciu,
- progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), menej častá, ale závažná infekcia mozgu spôsobená vírusom,
- absces (infekcia pod kožou, zvyčajne spôsobená baktériami),
- bronchiolitída, infekcia dýchacích ciest spôsobená vírusom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Uplizna

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí. Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Neuchovávajte v mrazničke.
Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete častice a zmenu zafarbenia.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Uplizna obsahuje

- Liečivo je inebilizumab.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg inebilizumabu.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid monohydrát, polysorbát 80, chlorid sodný, trehalóza dihydrát a voda na injekcie.

Ako vyzerá Uplizna a obsah balenia

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok je číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až svetložltý roztok dodávaný ako jedna škatuľa obsahujúca 3 injekčné liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.