

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 ml koncentrata, ki vsebuje 100 mg inebilizumaba (koncentracija 10 mg/ml). Končna koncentracija po redčenju je 1,0 mg/ml.

Inebilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 16,1 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Raztopina ima pH-vrednost približno 6,0 in osmolalnost približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Uplizna je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s spektrom bolezní optičnega nevromielitisa (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders), ki so seropozitivni na anti-akvaporin-4 imunoglobulin G (AQP4-IgG) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju NMOSD in z dostopom do ustrezne medicinske podpore za obvladovanje morebitnih hudih reakcij, kot so resne reakcije, povezane z infundiranjem.

Bolnika je treba spremljati glede pojava reakcij na infundiranje med infundiranjem in še vsaj eno uro po zaključku infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Ocene pred prvim odmerkom inebilizumaba

Pred uvedbo zdravljenja je treba opraviti preiskave za

- kvantitativno določanje serumskih imunoglobulinov, število celic B in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko (glejte poglavji 4.3 in 4.4);
- presejanje za virus hepatitisa B (HBV) (glejte poglavji 4.3 in 4.4);

- presejanje za virus hepatitisa C (HCV) in začetek zdravljenja pred uvedbo zdravljenja z inebilizumabom (glejte poglavje 4.4);
- oceno aktivne tuberkuloze in testiranje na latentno okužbo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vse imunizacije z živimi ali živimi oslabljenimi cepivi je treba opraviti v skladu s smernicami za imunizacijo vsaj 4 tedne pred uvedbo inebilizumaba (glejte poglavje 4.4).

Če se domneva, da je izguba učinkovitosti posledica imunogenosti, mora zdravnik upoštevati število celic B kot neposredno merilo kliničnega učinka (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Začetni odmerki

Priporočeni polnilni odmerek je 300 mg (3 vial po 100 mg) v obliki intravenske infuzije, ki ji 2 tedna pozneje sledi druga intravenska infuzija s 300 mg inebilizumaba.

Vzdrževalni odmerki

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 300 mg v obliki intravenske infuzije vsakih 6 mesecev. Inebilizumab se uporablja za kronično zdravljenje.

Zamujeni ali izpuščeni odmerki

Izpuščeno infuzijo inebilizumaba je treba dati čim prej, ne šele ob naslednjem načrtovanem odmerku.

Premedikacija za reakcije, povezane z infundiranjem

Ocena okužbe

Pred vsakim infundiranjem inebilizumaba je treba preveriti morebitno prisotnost klinično pomembne okužbe. V primeru okužbe je treba infundiranje inebilizumaba prestaviti, dokler se okužba ne pozdravi.

Potrebna premedikacija

Pred vsakim infundiranjem inebilizumaba mora bolnik približno 30 minut prej prejeti premedikacijo s kortikosteroidom (npr. metilprednizolonom 80–125 mg intravensko ali enakovredno) in približno 30–60 minut prej premedikacijo z antihistaminikom (npr. difenhidraminom 25–50 mg peroralno ali enakovredno) in antipiretikom (npr. paracetamolom 500–650 mg peroralno ali enakovredno) (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starostniki

V kliničnih študijah so inebilizumab dajali 6 starejšim bolnikom (starim ≥ 65 let). Na podlagi omejenih podatkov, ki so na voljo, pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic in jeter

Uporabe inebilizumaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter niso raziskali. Vendar prilagoditev odmerka na podlagi delovanja ledvic ali jeter ni potrebna, ker se monoklonska protitelesa imunoglobulina (Ig) G primarno ne izločajo po ledvični ali jetrni poti (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inebilizumaba pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.
Vial ne stresajte.

Viale shranjujte pokonci.

Pripravljeno raztopino je treba dati intravensko z infuzijsko črpalko z naraščajočo hitrostjo do konca (približno 90 min) skozi intravensko linijo, ki vsebuje notranji sterilni filter s porami velikosti 0,2 ali 0,22 mikrona z nizko vezavo beljakovin v skladu z razporedom v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočena hitrost infundiranja za dajanje razredčenega zdravila v 250-ml intravenski vrečki

Pretečeni čas (minute)	Hitrost infundiranja (ml/uro)
0–30	42
31–60	125
61–zaključek	333

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino (učinkovini, učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda aktivna okužba, vključno z aktivno kronično okužbo, kot je hepatitis B;
- aktivna ali nezdravljena latentna tuberkuloza;
- anamneza progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML);
- stanje hude imunske oslabiljenosti;
- aktivna maligna obolenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije, povezane z infundiranjem, in preobčutljivost

Inebilizumab lahko povzroči z infundiranjem povezane reakcije in preobčutljivostne reakcije, ki lahko vključujejo glavobol, navzeo, somnolenco, dispnejo, zvišano telesno temperaturo, mialgijo, izpuščaj ali druge simptome. Reakcije, povezane z infundiranjem, so bile najpogostejše pri prvem infundiranju, vendar so jih opazili tudi med nadaljnjimi infundiranjmi. Čeprav redko, so se v kliničnih preskušanjih inebilizumaba pojavile resne reakcije na infundiranje (glejte poglavje 4.8).

Pred infundiranjem

Bolnik mora prejeti premedikacijo s kortikosteroidom (npr. metilprednizolonom 80–125 mg intravensko ali enakovredno), antihistaminikom (npr. difenhidraminom 25–50 mg peroralno ali enakovredno) in antipiretikom (npr. paracetamolom 500–600 mg peroralno ali enakovredno) (glejte poglavje 4.2). Na začetku zdravljenja z inebilizumabom je bil v ključni študiji uporabljen 2-tedenski cikel peroralnih kortikosteroidov (plus 1-tedensko zmanjševanje odmerka) (glejte poglavje 5.1).

Med infundiranjem

Bolnika je treba spremljati glede reakcij, povezanih z infundiranjem. Priporočila za obravnavo reakcij zaradi infundiranja so odvisna od vrste in resnosti reakcije. Pri reakcijah na infundiranje, ki ogrožajo življenje, je treba zdravljenje takoj in trajno prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Pri manj hudih reakcijah na infundiranje lahko zdravljenje vključuje začasno prekinitev infundiranja, zmanjšanje hitrosti infundiranja in/ali uporabo simptomatskega zdravljenja.

Po infundiranju

Bolnika je treba spremljati glede reakcij na infundiranje vsaj eno uro po zaključku infundiranja.

Okužbe

Inebilizumab povzroči zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi in ravni Ig v skladu z mehanizmom delovanja deplecije celic B. Poročali so tudi o zmanjšanju števila nevtrofilcev. Zato lahko inebilizumab poveča dovzetnost za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo inebilizumaba je treba pridobiti novejšo (tj. staro največ 6 mesecev) celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in imunoglobulini. Občasno med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja se do replacije B-celic priporoča tudi ocena celotne krvne slike, vključno z diferencialno krvno sliko in imunoglobulini. Pred vsakim infundiranjem inebilizumaba je treba preveriti morebitno prisotnost klinično pomembne okužbe. V primeru okužbe je treba infundiranje inebilizumaba prestaviti, dokler se okužba ne pozdravi. Bolnikom je treba naročiti, da zdravniku takoj poročajo o simptomih okužbe. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti, če se pri bolniku razvije resna oportunistična okužba ali ponavljajoče se okužbe, če ravni Ig kažejo na oslavljen imunski sistem.

Najpogostejše okužbe, o katerih so poročali bolniki z NMOSD, zdravljeni z inebilizumabom, v randomiziranem kontroliranem obdobju (RCP, randomized-controlled period) in odprtem obdobju (OLP, open-label period), so vključevale okužbo sečil (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), okužbo zgornjih dihal (15,6 %), gripo (8,9 %) in bronhitis (6,7 %).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Opazili so tveganje za reaktivacijo HBV z drugimi protitelesi, ki povzročajo deplecijo celic B. Bolniki s kroničnim HBV so bili izključeni iz kliničnih preskušanj z inebilizumabom. Pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalni test za HBV. Inebilizumaba se ne sme dajati bolnikom z aktivnim hepatitisom zaradi HBV, ki so pozitivni na površinski antigen hepatitisa B (HBsAg, hepatitis B surface antigen) ali protitelesa proti jedrnemu antigenu hepatitisa B (HBcAb, hepatitis B core antibody). Bolniki, ki so kronični prenašalci HBV [HBsAg+], se morajo pred začetkom zdravljenja in med njim posvetovati s strokovnjakom za bolezni jeter (glejte poglavje 4.3).

Virus hepatitisa C

Bolniki, pozitivni na HCV, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj z inebilizumabom. Za določitev in uvedbo zdravljenja je pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom potrebno izhodiščno presejanje za HCV.

Tuberkuloza

Pred uvedbo inebilizumaba je treba bolnike oceniti za aktivno tuberkulozo in testirati na latentno okužbo. Pri bolnikih z aktivno tuberkulozo ali pozitivnim presejalnim testom za tuberkulozo brez anamneze ustreznega zdravljenja se je treba pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom posvetovati s strokovnjaki za nalezljive bolezni.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je oportunistična virusna okužba možganov, ki jo povzroča virus John Cunningham (JCV) in se običajno pojavi pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom in lahko povzroči smrt ali hudo invalidnost. Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi protitelesi, ki povzročajo deplecijo celic B, so opazili okužbo z JCV, ki je povzročila PML.

V kliničnih preskušanjih inebilizumaba je ena oseba umrla zaradi razvoja novih možganskih lezij, za katere ni bilo mogoče postaviti dokončne diagnoze. Vendar pa je diferencialna diagnoza vključevala atipični napad NMOSS, PML ali akutni diseminirani encefalomyelitis.

Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome ali izvide slikanja z magnetno resonanco (MRS), ki lahko kažejo na PML. Spremembe so na MRS lahko vidne pred kliničnimi znaki ali simptomi. Običajni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, napredujejo v dneh do tednih in vključujejo progresivno šibkost na eni strani telesa ali okornost okončin, motnje vida ter spremembe v razmišljanju, spominu in orientaciji, ki vodijo do zmedenosti in osebnostnih sprememb.

Ob prvem znaku ali simptomu, ki kaže na PML, je treba zdravljenje z inebilizumabom ustaviti, dokler se ne izključi PML. Razmisliti je treba o nadaljnji oceni, vključno s posvetovanjem z nevrologom, slikanjem z magnetno resonanco, po možnosti s kontrastnim sredstvom, testiranjem cerebrospinalne tekočine za virusno DNK JC in ponovnimi nevrološkimi ocenami. Če je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje z inebilizumabom prekiniti.

Pozna nevtropenija

Poročali so o primerih pozne nevtropenije (glejte poglavje 4.8). Čeprav so bili nekateri primeri 3. stopnje, je bila večina primerov 1. ali 2. stopnje. O primerih pozne nevtropenije so poročali vsaj 4 tedne po zadnji infuziji inebilizumaba. Pri bolnikih z znaki in simptomi okužbe se priporoča merjenje krvnih nevtrofilcev.

Zdravljenje bolnikov s hudo imunsko oslabiljenostjo

Bolnikov s hudo imunsko oslabiljenostjo se ne sme zdraviti, dokler se stanje ne popravi (glejte poglavje 4.3).

Inebilizumaba niso preskušali skupaj z drugimi imunosupresivi. Če se ga kombinira z drugim imunosupresivnim zdravljenjem, je treba upoštevati možnost povečanja imunosupresivnih učinkov.

Bolnikov z znano prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo, vključno z okužbo s HIV ali splenektomijo, niso preučevali.

Cepjenja

Vse imunizacije je treba opraviti v skladu s smernicami za imunizacijo vsaj 4 tedne pred uvedbo inebilizumaba. Učinkovitost in varnost cepjenja z živimi ali živimi oslabiljenimi cepivi po zdravljenju z inebilizumabom nista bili raziskani, prav tako cepjenje z živimi, oslabiljenimi ali živimi cepivi ni priporočljivo med zdravljenjem in do replacije celic B.

Dojenčkov mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene inebilizumabu, se ne sme cepiti z živimi ali živimi oslabiljenimi cepivi, preden se potrdi, da se je število celic B pri dojenčku obnovilo. Deplecija celic B pri tako izpostavljenih dojenčkih lahko poveča tveganje zaradi živih ali živih oslabiljenih cepiv. Neživa cepiva se lahko dajo pred okrevaljem po depleciji ravni celic B in Ig, kot je indicirano, vendar je treba razmisliti o posvetovanju s kvalificiranim strokovnjakom, da se oceni, ali je bil vzpostavljen zaščitni imunski odziv.

Čas do replacije celic B

Čas do replacije celic B po dajanju inebilizumaba ni znan. Deplecija celic B pod spodnjo normalno mejo se je ohranila pri 94 % bolnikov vsaj 6 mesecev po zdravljenju.

Nosečnost

Kot previdnostni ukrep se je uporabi inebilizumaba med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, bolje izogibati (glejte poglavje 4.6). Bolnice je treba poučiti, da morajo obvestiti svojega zdravstvenega delavca, če so noseče ali nameravajo zanositi med jemanjem

inebilizumaba. Ženske v rodni dobi morajo med prejetjem zdravila Uplizna in 6 mesecev po zadnji uporabi zdravila Uplizna uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode, ki povzročijo manj kot 1-odstotno stopnjo nosečnosti).

Malignosti

Imunomodulatorji lahko povečajo tveganje za malignosti. Na podlagi omejenih izkušenj z inebilizumabom pri NMOSD (glejte poglavje 4.8) se zdi, da trenutni podatki ne kažejo na povečano tveganje za malignost. Vendar pa v tem trenutku ni mogoče izključiti možnega tveganja za razvoj solidnih tumorjev.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 48,3 mg natrija na odmerek, kar je enako 2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Primarna pot izločanja terapevtskih protiteles je očistek prek retikuloendotelnega sistema. Encimi citokroma P450, izlivne črpalke in mehanizmi vezave beljakovin niso vključeni v očistek terapevtskih protiteles. Zato je morebitno tveganje farmakokinetičnih interakcij med inebilizumabom in drugimi zdravili majhno.

Cepjenja

Učinkovitost in varnost cepljenja z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi po zdravljenju z inebilizumabom nista bili raziskani. Odziv na cepljenje je lahko oslavljen, ko so celice B izčrpane. Pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom se priporoča, da se bolnika v celoti imunizira (glejte poglavje 4.4).

Imunosupresivi

Inebilizumab je bil testiran in je namenjen za uporabo kot monoterapija za to indikacijo. Podatkov o varnosti ali učinkovitosti kombiniranja inebilizumaba z drugimi imunosupresivi ni na voljo. V osrednji študiji so vsi preiskovanci po prvem dajanju inebilizumaba prejeli 2-tedenski cikel peroralnih kortikosteroidov (in dodatno 1-tedensko zmanjševanje odmerka).

Sočasna uporaba inebilizumaba z imunosupresivi, vključno s sistemskimi kortikosteroidi, lahko poveča tveganje za okužbo. Učinki inebilizumaba na celice B in imunoglobuline lahko trajajo 6 mesecev ali dlje po dajanju.

Pri uvedbi inebilizumaba po drugih terapijah z imunosupresivi s podaljšanim učinkom na imunski sistem ali pri uvedbi drugih imunosupresivnih terapij s podaljšanim učinkom po inebilizumabu je treba upoštevati trajanje in način delovanja teh zdravil zaradi potencialnih aditivnih imunosupresivnih učinkov (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med prejetjem zdravila Uplizna in 6 mesecev po zadnji uporabi zdravila Uplizna uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode, ki povzročijo manj kot 1-odstotno stopnjo nosečnosti).

Nosečnost

Podatki o uporabi inebilizumaba pri nosečnicah so omejeni. Inebilizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso IgG1; za imunoglobuline je znano, da prehajajo skozi placentno bariero. Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene drugim protitelesom, ki povzročajo deplecijo celic B, so poročali o prehodni deplekciji perifernih celic B in limfocitopeniji.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, vendar so pokazale deplecijo celic B v jetrih ploda potomca (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenju z inebilizumabom se je treba med nosečnostjo izogibati, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Zaradi farmakoloških lastnosti zdravila in ugotovitev iz študij na živalih se v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo pri novorojenčkih lahko pričakuje deplecija celic B (glejte poglavje 5.3). Potencialno trajanje deplecije celic B pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni inebilizumabu v maternici, in vpliv deplecije celic B na varnost in učinkovitost cepiv nista znana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Zato je treba novorojenčke spremljati zaradi deplecije celic B, cepljenja z živimi virusnimi cepivi, kot je cepivo Bacillus Calmette-Guérin (BCG), pa je treba prestaviti do obnovitve števila celic B pri dojenčku (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Uporaba inebilizumaba pri ženskah med dojenjem ni bila raziskana. Ni znano, ali se inebilizumab izloča v materino mleko. Pri človeku pride do izločanja protiteles IgG v mleko v prvih dneh po rojstvu, zatem se koncentracija kmalu zelo zmanjša.

Posledično v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka. Če je klinično potrebno, se zdravilo Uplizna lahko uporablja med dojenjem. Če pa je bila bolnica do zadnjih mesecev nosečnosti zdravljena z zdravilom Uplizna, lahko z dojenjem začne takoj po rojstvu.

Plodnost

Podatki o učinku inebilizumaba na plodnost pri ljudeh so omejeni; vendar so študije na živalih pokazale zmanjšano plodnost. Klinični pomen teh predkliničnih izsledkov ni znan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Farmakološka aktivnost in neželeni učinki, poročani do danes, kažejo na to, da inebilizumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, o katerih so v obdobju RCP in OLP poročali najpogosteje, so bili okužba sečil (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), okužba zgornjih dihal (15,6 %), artralgijska (17,3 %) in bolečine v hrbtu (13,8 %).

Resni neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, o katerih so najpogosteje poročali v obdobju RCP in OLP, so bili okužbe (11,1 %) (vključno z okužbami sečil (4,0 %) in pljučnico (1,8 %)) ter NMOSD (1,8 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnem preskušanju inebilizumaba pri NMOSD, so navedeni v preglednici 2 glede na naslednje kategorije pogostosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti

($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil, okužba dihal, nazofaringitis, gripa	zelo pogosti
	pljučnica, celulitis, herpes zoster, sinusitis	pogosti
	sepsa, subkutani absces, bronhiolitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija, nevtropenija, pozna nevtropenija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, bolečine v hrbtu	zelo pogosti
Preiskave	zmanjšano število imunoglobulinov	zelo pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	reakcije, povezane z infundiranjem	zelo pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infundiranjem

Inebilizumab lahko povzroči z infundiranjem povezane reakcije, ki lahko vključujejo glavobol, navzeo, somnolenco, dispnejo, zvišano telesno temperaturo, mialgijo, izpuščaj ali druge simptome. Vsi bolniki so prejeli premedikacijo. Reakcije, povezane z infundiranjem, so opazili pri 9,2 % bolnikov z NMOSD med prvim ciklom inebilizumaba, v primerjavi z 10,7 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Reakcije, povezane z infundiranjem, so bile najpogostejše pri prvem infundiranju, vendar so jih opazili tudi med nadaljnji infundiranj. Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, je bila blagih ali zmernih.

Okužbe

O okužbi so poročali pri 74,7 % bolnikih z NMOSD, zdravljenih z inebilizumabom, v obdobju RCP in obdobju OLP. Najpogostejše okužbe so bile okužbe sečil (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), okužbe

zgornjih dihal (15,6 %), gripa (8,9 %) in bronhitis (6,7 %). Resne okužbe, o katerih je poročal več kot en bolnik, zdravljen z inebilizumabom, so bile okužbe sečil (4,0 %) in pljučnica (1,8 %). Za ukrepe v primeru okužbe glejte poglavje 4.4.

Oportunistične in resne okužbe

Med obdobjem RCP ni prišlo v nobeni skupini zdravljenja do oportunističnih okužb, pri enem bolniku, zdravljenu z inebilizumabom, pa se je pojavil en sam neželeni učinek okužbe 4. stopnje (atipična pljučnica). Med obdobjem OLP sta imela 2 bolnika, zdravljena z inebilizumabom (0,9 %) oportunistično okužbo (ena ni bila potrjena), 3 bolniki, zdravljeni z inebilizumabom (1,4 %), pa so imeli neželeni učinek okužbe 4. stopnje. Za ukrepe v primeru okužbe glejte poglavje 4.4.

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav

Znižane ravni imunoglobulinov

V skladu z mehanizmom delovanja inebilizumaba so se povprečne ravni imunoglobulina z uporabo inebilizumaba zmanjšale. Ob koncu 6,5-mesečnega obdobja RCP je bil delež bolnikov z ravnmi pod spodnjo normalno mejo, kot sledi: IgA 9,8 % za inebilizumab in 3,1 % za placebo, IgE 10,6 % za inebilizumab in 12,5 % za placebo; IgG 3,8 % za inebilizumab in 9,4 % za placebo; ter IgM 29,3 % za inebilizumab in 15,6 % za placebo. Poročali so o enem neželenem učinku zmanjšanja ravni IgG (2. stopnje v obdobju OLP). Delež bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, z ravnmi IgG pod spodnjo normalno vrednostjo je bil v 1. letu 7,4 % in v 2. letu 9,9 %. Pri povprečni izpostavljenosti 3,2 leta je bila pogostnost zmernega zmanjšanja ravni IgG (300 do < 500 mg/dl) 14,2 %, pogostnost hudega zmanjšanja ravni IgG (<300 mg/dl) pa 3,6 %.

Zmanjšano število nevtrofilcev

Po 6,5 meseca zdravljenja so število nevtrofilcev med $1,0-1,5 \times 10^9/l$ (2. stopnja) opazili pri 7,5 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Število nevtrofilcev med $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (3. stopnja) so opazili pri 1,7 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 0 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Nevtropenija je bila na splošno prehodna in ni bila povezana z resnimi okužbami.

Zmanjšano število limfocitov

Po 6,5 meseca zdravljenja so zmanjšano število limfocitov pogosteje opazili pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom: števila limfocitov med $500-< 800/mm^3$ (2. stopnja) so opazili pri 21,4 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 12,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Števila limfocitov med $200-< 500/mm^3$ (3. stopnje) so opazili pri 2,9 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 1,8 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Ti izsledki so skladni z mehanizmom delovanja deplecije celic B, saj so celice B podskupina populacije limfocitov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišji odmerek inebilizumaba, ki so ga testirali pri avtoimunih bolnikih, je bil 1200 mg, apliciran v dveh intravenskih infuzijah po 600 mg, v razmaku 2 tednov. Neželeni učinki so bili podobni tistim, ki so jih opazili v ključni klinični študiji inebilizumaba.

V primeru prevelikega odmerjanja ni specifičnega protisredstva; infundiranje je treba takoj prekiniti in bolnika opazovati glede reakcij, povezanih z infundiranjem (glejte poglavje 4.4). Bolnika je treba skrbno spremljati glede simptomov neželenih učinkov in uvesti potrebno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, oznaka ATC: L04AA47

Mehanizem delovanja

Inebilizumab je monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na CD19, na celični površini prisoten antigen na pred-B in zrelih limfocitih B, vključno s plazmoblasti in nekaterimi plazmatkami. Po celični vezavi na limfocite B inebilizumab podpira od protiteles odvisno celično citolizo (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) in od protiteles odvisno celično fagocitozo (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis). Predvideva se, da imajo celice B osrednjo vlogo v patogenezi NMOSD. Natančen mehanizem, s katerim inebilizumab doseže svoje terapevtske učinke pri NMOSD, ni znan, domneva pa se, da vključuje deplecijo celic B in lahko tudi supresijo izločanja protiteles, prisotnost antigena, interakcijo celice B–celice T in nastajanje vnetnih mediatorjev.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamika inebilizumaba je bila ocenjena z vsebnostjo za celice B CD20+, saj lahko inebilizumab vpliva na vsebnost celic B CD19+. Zdravljenje z inebilizumabom zmanjša število celic B CD20+ v krvi do 8 dni po infundiranju. V klinični študiji s 174 bolniki se je število celic B CD20+ pri 100 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, po 4 tednih zmanjšalo pod spodnjo normalno mejo in je pri 94 % bolnikov ostalo pod spodnjo normalno mejo 28 tednov po začetku zdravljenja. Čas do replecije celic B po dajanju inebilizumaba ni znan.

V osrednji študiji bolnikov z NMOSD je bila ob koncu obdobja OLP prevalenca protiteles proti zdravilu (ADA, anti-drug antibodies) 14,7 %; celokupna incidenca ADA zaradi zdravljenja je bila 7,1 % (16 od 225), pojav ter titri časovnih točk s pozitivnimi ADA pa so se čez čas pri zdravljenju z inebilizumabom zmanjševali. Pokazalo se je, da pozitiven status ADA nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetične in farmakodinamične parametre (celic B) in ne vpliva na dolgoročni profil varnosti. Očitnega učinka statusa ADA na izid učinkovitosti ni bilo; vendar vpliva ni mogoče povsem oceniti zaradi nizke incidence ADA, povezane z zdravljenjem z inebilizumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost inebilizumaba za zdravljenje NMOSD so preučili v randomiziranem (3 : 1), dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih z AQP4-IgG-seropozitivnim ali seronegativnim NMOSD. Študija je vključevala bolnike, ki so v preteklem letu doživeli vsaj en akutni napad NMOSD ali vsaj 2 napada v zadnjih 2 letih, ki sta zahtevala uporabo reševalnega zdravljenja (npr. steroidi, izmenjava plazme, intravenski imunoglobulin), in so imeli rezultat po razširjeni lestvici resnosti invalidnosti (EDSS, Expanded Disability Severity Scale) $\leq 7,5$ (bolniki z oceno 8,0 so bili upravičeni, če je bil bolnik razumno sposoben sodelovati). Bolniki so bili izključeni, če so bili predhodno zdravljeni z imunosupresivnimi terapijami v intervalu, določenem za vsako tako terapijo. Osnovne terapije z imunosupresivi za preprečevanje napadov NMOSD niso bile dovoljene. Na začetku zdravljenja z inebilizumabom je bil v ključni študiji uporabljen 2-tedenski cikel peroralnih kortikosteroidov (plus 1-tedensko zmanjševanje odmerka).

Bolnike so zdravili z intravenskimi infuzijami inebilizumaba 300 mg 1. dan in 15. dan ali ustreznim placebom, nato pa jih spremljali 197 dni oz. do potrjenega napada, kar se imenuje randomizirano kontrolirano obdobje (RCP, randomized-controlled period). Vse potencialne napade je ocenila slepa, neodvisna komisija za presojo (AC, Adjudication Committee), ki je ugotovila, ali napad izpolnjuje

merila, opredeljena v protokolu. Merila za napad so prepoznavala napade na vseh področjih, na katere vpliva NMOSD (optični nevritis, mielitis, možgani in možgansko deblo) in so vključevala merila, ki temeljijo izključno na bistvenih kliničnih manifestacijah, ter merila, ki so z uporabo MRS vključila tudi manj opazne klinične izsledke (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Pregled s protokolom opredeljenih meril za napad NMOSD

Domena	Reprezentativni simptomi	Le klinični izsledki	Klinični IN radiološki izsledki
Optični živec	zamegljen vid izguba vida bolečina v očesu	8 meril na podlagi sprememb ostrine vida ali relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD)	3 merila na podlagi sprememb ostrine vida ali RAPD in prisotnosti zadevnih izsledkov za optični živec na MRS
Hrbtenjača	globoka ali radikularna bolečina parestezija okončin šibkost disfunkcija sfinktra Lhermittov znak (ne izolirano)	2 merili na podlagi sprememb rezultata piramidne funkcije, funkcije sečnega mehurja/črevesja ali senzorične funkcije	2 merili na podlagi sprememb rezultata piramidne funkcije, funkcije sečnega mehurja/črevesja ali senzorične funkcije IN ustreznih izsledkov za hrbtnjačo na MRS
Možgansko deblo	navzea neobvladljivo bruhanje neobvladljivo kolcanje drugi nevrološki znaki (npr. dvojni vid, dizartrijska, disfagija, vrtoglavica, okulomotorična paraliza, šibkost, nistagmus, druge nenormalnosti lobanjskih živcev)	nič od tega	2 merili na podlagi simptomov ali sprememb rezultata funkcije možganskega debla/cerebelarne funkcije IN ustreznih izsledkov za možgansko deblo na MRS
Možgani	encefalopatija disfunkcija hipotalamusa	nič od tega	1 merilo na podlagi sprememb rezultata cerebralne/senzorične/piramidne funkcije IN ustreznih izsledkov za možgane na MRS

Bolniki, ki so imeli v obdobju RCP napad, ki ga je določila AC, ali ki so obisk na 197. dan končali brez napada, so izstopili iz obdobja RCP in imeli možnost, da se vključijo v obdobje OLP in začnejo ali nadaljujejo zdravljenje z inebilizumabom.

Vključenih je bilo skupaj 230 bolnikov: 213 bolnikov z AQP4-IgG, ki so bili vključeni, je bilo seropozitivnih bolnikov, 17 pa je bilo seronegativnih bolnikov; v obdobju RCP študije je bilo 174 bolnikov zdravljenih z inebilizumabom, 56 bolnikov pa je bilo zdravljenih s placebom. Med 213 AQP4-IgG-seropozitivnimi bolniki jih je bilo v obdobju RCP študije 161 zdravljenih z inebilizumabom, 52 pa jih je bilo zdravljenih s placebom. Izhodiščni rezultati in rezultati učinkovitosti so predstavljeni za AQP4-IgG-seropozitivne bolnike.

Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med 2 skupinama zdravljenja uravnotežene (glejte preglednico 4).

Preglednica 4. Izhodiščne demografske in izhodiščne značilnosti za bolnike z AQP4-IgG-seropozitivnim NMOSD

Značilnost	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Celokupno N = 213
Starost (leta): povprečje (standardni odklon [SO])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Starost ≥ 65 let, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Spol: Moški, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Spol: Ženski, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Razširjena lestvica resnosti invalidnosti (EDSS, Expanded disability status scale): povprečje (SO)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Trajanje bolezni (v letih): povprečje (SO)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Število predhodnih relapsov: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Letna stopnja relapsov: povprečje (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Po potrebi se je za napade NMOSD uvedlo reševalno zdravljenje. Vsi bolniki so pred dajanjem preiskovanega zdravila prejeli premedikacijo za zmanjšanje tveganja za reakcije, povezane z infundiranjem.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas (v dnevih) od 1. dneva do pojava napada NMOSD, ki ga je določila AC, na 197. dan ali prej. Dodatni ključni ukrepi za sekundarne opazovane dogodke so vključevali poslabšanje EDSS od izhodišča ob zadnjem obisku v obdobju RCP, spremembo rezultata binokularne ostrine vida z nizkim kontrastom od izhodiščne vrednosti, merjeno z nizkokontrastnim Landoltovim kolobarjastim optotipom prekinjenih obročev ob zadnjem obisku v obdobju RCP, kumulativno skupno število aktivnih MRS-lezij (nove lezije, okrepljene z gadolinijem ali nove/povečane lezije T2) v obdobju RCP in število bolnišničnih hospitalizacij, povezanih z NMOSD. Kot poslabšanje rezultata EDSS pri bolniku se je štelo, če je bilo izpolnjeno eno od naslednjih meril: (1) poslabšanje rezultata EDSS za 2 ali več točk pri bolnikih z izhodiščno oceno 0; (2) poslabšanje rezultata EDSS za 1 ali več točk pri bolnikih z izhodiščno oceno od 1 do 5; (3) poslabšanje rezultata EDSS za 0,5 točke ali več pri bolnikih z izhodiščno oceno 5,5 ali več. Čeprav med obdobjem OLP ni bila na voljo primerjava, je bila določena letna stopnja napadov tako v obdobju randomiziranega kot odprtega zdravljenja.

Rezultati pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih so predstavljeni v preglednici 5 in na sliki 1. V tej študiji je zdravljenje z inebilizumabom statistično značilno zmanjšalo tveganje za napad NMOSD, ki ga je določila AC, v primerjavi z zdravljenjem s placebom (razmerje tveganja: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3-% zmanjšanje tveganja za napad NMOSD, ki ga je določila AC) pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih. Pri AQP4-IgG-seronegativnih bolnikih niso opazili koristi od zdravljenja.

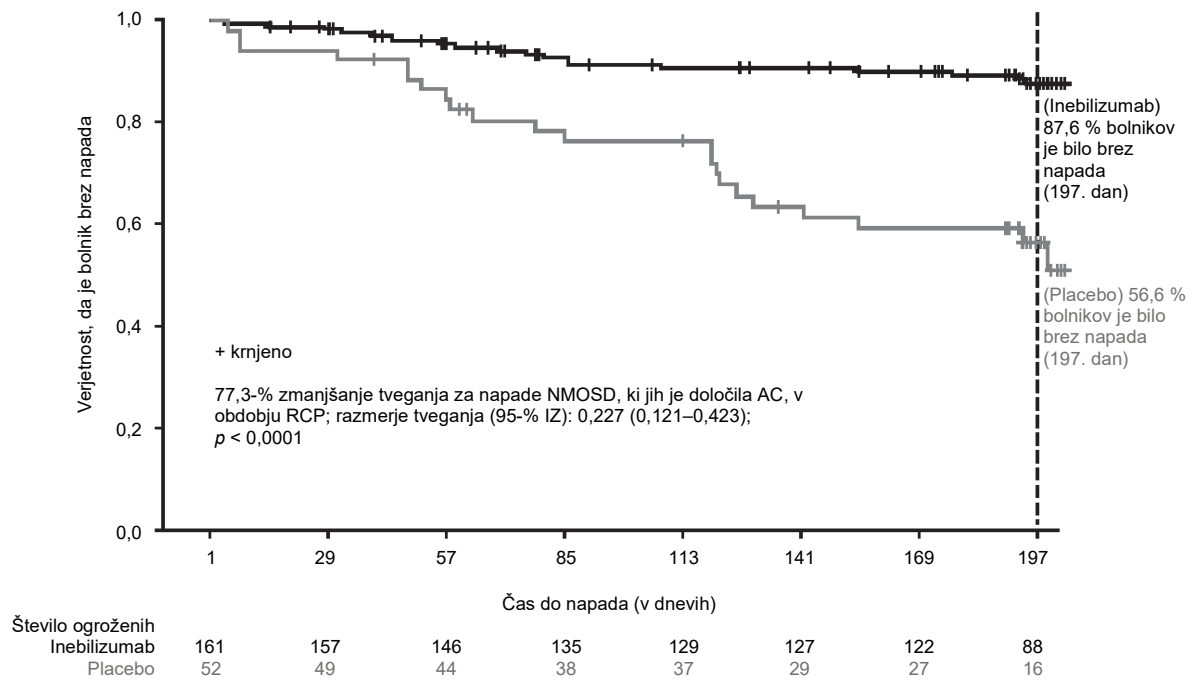
V skupini z inebilizumabom je bilo poslabšanje EDSS značilno manjše kot pri skupini s placebom (14,9 % v primerjavi s 34,6 % preiskovancev). Med krakoma študije ni bilo razlik v rezultatu binokularne ostrine vida z nizkim kontrastom. Povprečno kumulativno število skupnih aktivnih lezij, vidnih z magnetno resonanco (1,7 v primerjavi z 2,3) in povprečno kumulativno število hospitalizacij, povezanih z NMOSD (1,0 v primerjavi z 1,4), sta se v študijski skupini z inebilizumabom zmanjšali.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v osrednjem preskušanju bolnikov z AQP4-IgG-seropozitivnim NMOSD

	Skupina zdravljenja	
	placebo N = 52	inebilizumab N = 161
Čas do napada, ki ga je določila komisija za presojo (primarni opazovani dogodek učinkovitosti)		
Število (%) bolnikov z napadom	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Razmerje tveganja (95-% IZ) ^a	0,227 (0.1214, 0.4232)	
Vrednost p ^a	< 0,0001	

^a Coxova regresijska metoda, s placebom kot referenčno skupino.

Slika 1. Kaplan-Meierjev graf časa do prvega napada NMOSD, ki ga je določila AC, v obdobju RCP pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih



AC – komisija za presojo (adjudication committee); AQP4-IgG – anti-akvaporin-4 imunoglobulin G (anti-aquaporin-4 immunoglobulin G); IZ – interval zaupanja; NMOSD – spekter bolezni optičnega nevromielitisa (neuromyelitis optica spectrum disorders); RCP – randomizirano kontrolirano obdobje (randomised control period).

V obdobju RCP in obdobju OLP je bil rezultat letne stopnje napadov NMOSD, ki jih je določila AC, analiziran kot sekundarni opazovani dogodek; pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, je bil rezultat 0,09.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z inebilizumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri NMOSD (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Inebilizumab se daje v obliki intravenskega infundiranja.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je ocenjen običajni osrednji in periferni volumen porazdelitve inebilizumaba 2,95 l oz. 2,57 l.

Biotransformacija

Inebilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, ki se razgradi s proteolitičnimi encimi, ki so široko porazdeljeni v telesu.

Izločanje

Pri odraslih bolnikih z NMOSD je bil končni razpolovni čas izločanja približno 18 dni. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je ocenjeni sistemski očistek za pot prvega prehoda inebilizumaba 0,19 l/dan. Pri nizkih ravneh farmakokinetične izpostavljenosti se je inebilizumab

verjetno izločil s posredovanjem receptorja (CD19), kar se s časom zmanjša, verjetno zaradi deplecije celic B zaradi zdravljenja z inebilizumabom.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Inebilizumaba niso preučili pri mladostnikih ali otrocih.

Starostniki

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost ni vplivala na očistek inebilizumaba.

Spol, rasa

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da spol in rasa nimata vpliva na očistek inebilizumaba.

Ledvična okvara

Formalnih kliničnih študij za raziskavo učinka ledvične okvare na inebilizumab niso izvedli. Zaradi velike molekulske mase in hidrodinamične velikosti monoklonskega protitelesa IgG ni pričakovati, da bi se inebilizumab filtriral skozi glomerule. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil očistek inebilizumaba pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare primerljiv z bolniki z normalno ocenjeno stopnjo glomerularne filtracije.

Jetrna okvara

Formalnih kliničnih študij za raziskavo učinka jetrne okvare na inebilizumab niso izvedli. V kliničnih študijah preiskovanci s hudo jetrno okvaro inebilizumabu niso bili izpostavljeni. Monoklonska protitelesa IgG se primarno ne izločajo skozi jetra, zato ni pričakovati, da bi sprememba delovanja jeter vplivala na očistek inebilizumaba. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize izhodiščni biomarkerji jetrne funkcije (vrednosti AST, ALP in bilirubin) niso imeli klinično pomembnega učinka na očistek inebilizumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Inebilizumab so ovrednotili v kombinirani študiji plodnosti in razvoja zarodka in ploda pri samicah in samcih miši huCD19 Tg pri intravenskih odmerkih 3 in 30 mg/kg. Učinka na razvoj zarodka in ploda ni bilo, vendar pa so pri obeh testiranih odmerkih opazili z zdravljenjem povezano zmanjšanje indeksa plodnosti. Pomen tega izsledka pri ljudeh ni znan. Dodatno se je pri zarodkih miši, rojenih živalim, ki so bile zdravljene z inebilizumabom, pojavilo zmanjšanje populacije celic B na mestu razvoja celic B v primerjavi s potomci kontrolnih živali, kar kaže, da inebilizumab prehaja skozi posteljico in povzroča deplecijo celic B.

V kombinirani študiji plodnosti in razvoja zarodka in ploda so bili zbrani le redki toksikokinetični vzorci; na podlagi največje koncentracije prvega odmerka (C_{max}) sta bila pri samicah miši huCD19 Tg večkratnika izpostavljenosti pri 3 in 30 mg/kg 0,4-kratnik oziroma 4-kratnik za klinični terapevtski odmerek 300 mg.

V prenatalni/postnatalni študiji razvoja transgenih miši je dajanje inebilizumaba materam od 6. dneva gestacije do 20. dneva laktacije povzročilo populacije z deplecijo celic B pri potomcih na 50. dan po kotitvi. Populacije celic B pri potomcih so se obnovile do 357. dne po kotitvi. Imunski odziv na neoantigen pri potomcih živali, zdravljenih z inebilizumabom, je bil zmanjšan v primerjavi s potomci kontrolnih živali, kar kaže na poslabšanje normalne funkcije celic B.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidin klorid monohidrat
natrijev klorid
trehaloza dihidrat
polisorbat 80 [E433]
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po redčenju

Pripravljeno raztopino za infundiranje je treba dati takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, jo je mogoče pred začetkom infundiranja do 24 ur hraniti v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

10 ml koncentrata v viali iz stekla tipa 1 z zamaškom iz elastomera in sivo odtržno (flip-off) aluminijasto zaporko.
Velikost pakiranja 3 viale.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Priprava raztopine za infundiranje

Pred začetkom intravenskega infundiranja je treba pripravljeno raztopino za infundiranje ogreti na sobno temperaturo med 20 °C in 25 °C.

Koncentrat je treba vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Če je raztopina motna, obarvana ali če vsebuje majhne trde delce, je treba vialo zavreči.

- Vialo se ne sme stresati.
- Vialo je treba shranjevati pokonci.
- Vzemite intravensko vrečko, ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za redčenje inebilizumaba ne uporabljajte drugih vehiklov, ker njihova uporaba ni bila preizkušena.

- Odvzemite 10 ml zdravila Uplizna iz vsake od 3 vial v škatli in prenesite skupaj 30 ml v 250-ml intravensko vrečko. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem. Raztopine ne stresajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1602/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. april 2022.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila UPLIZNA na trg s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo UPLIZNA trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in uporabljali zdravilo UPLIZNA, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv oziroma imeli dostop do njega:

- kartica za bolnika

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- kaj je inebilizumab in kako deluje;
- kaj je spekter bolezni optičnega nevromielitisa (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders);
- informacije o tem, da zdravljenje z inebilizumabom lahko poveča tveganje za resne okužbe, reaktivacijo virusa, oportunistične okužbe in PML;
- opozorilo, da je treba v primeru pojava znakov in simptomov okužbe in PML čim prej poiskati zdravniško pomoč;
- opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, vključno z urgentnimi primeri, da bolnik prejema inebilizumab;
- kontaktne podatke lečečega zdravnika/centra.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
inebilizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 10-ml viala vsebuje 100 mg inebilizumaba (10 mg/ml).

Po razredčenju je končna koncentracija raztopine za infundiranje 1,0 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Histidin, histidin klorid monohidrat, polisorbitat 80, natrijev klorid, trehaloza dihidrat in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
3 viale

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Pred uporabo razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.
Viale shranjujte pokonci.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po redčenju

Pripravljeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, jo je mogoče pred začetkom infundiranja do 24 ur hraniti v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi.

Datum uporabnosti:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1602/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

STEKLENA VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Uplizna 100 mg sterilni koncentrat
inebilizumab
Za i.v. uporabo po redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje inebilizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Uplizna in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Uplizna
3. Kako se daje zdravilo Uplizna
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Uplizna
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Uplizna in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Uplizna vsebuje učinkovino inebilizumab in sodi v razred zdravil, imenovana monoklonska protitelesa. To je beljakovina, ki cilja na celice, ki proizvajajo protitelesa v imunskem sistemu (naravna obramba telesa), imenovane celice B.

Zdravilo Uplizna se uporablja za zmanjšanje tveganja napadov pri odraslih z redko boleznijo, imenovano spekter boleznih optičnega nevro mielitisa (NMOSD, neuromyelitis optic spectrum disorder), ki vpliva na živce v očesu in hrbtenjači. Predvidevajo, da je ta bolezen posledica napadov imunskega sistema na živce v telesu. Zdravilo Uplizna se daje bolnikom z NMOSD, katerih celice B proizvajajo protitelesa proti akvaporinu-4, beljakovini, ki ima pomembno vlogo pri delovanju živcev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Uplizna

Ne uporabljajte zdravila Uplizna

- če ste **alergični na inebilizumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hudo aktivno okužbo, kot je hepatitis B;
- če imate aktivno ali nezdravljeno latentno tuberkulozo;
- če imate anamnezo progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy), občasne, vendar resne okužbe možganov, ki jo povzroča virus;
- če so vam povedali, da imate hude težave z imunskim sistemom;
- če imate raka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Uplizna, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate ali menite, da imate okužbo;

- ste kdaj jemali, jemljete ali nameravate jemati zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem, ali druga zdravila za NMOSD. Ta zdravila lahko povečajo tveganje za okužbo;
- ste kadar koli imeli **hepatitis B** ali ste nosilec virusa hepatitisa B;
- ste se nedavno cepili ali načrtujete katero koli cepljenje. Vsa potrebna cepiva morate prejeti vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z zdravilom Uplizna.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Zdravilo Uplizna lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem, ki lahko vključujejo glavobol, siljenje na bruhanje (slabost), zaspanost, težko dihanje, zvišano telesno temperaturo, bolečine v mišicah, izpuščaj ali druge simptome. Če se pojavijo simptomi, bo mogoče treba zdravljenje prekiniti ali ustaviti.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smemo dajati otrokom in mladostnikom, ker pri tej populaciji ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Uplizna

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Uplizna se med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj lahko zdravilo prehaja skozi posteljico in vpliva na otroka. Če lahko zanosite, morate neprekinjeno uporabljati zaščito pred zanositvijo (kontracepcijo), ko začnete prejemati zdravilo Uplizna. Če vam zdravnik priporoča prekinitvev zdravljenja, s kontracepcijo nadaljujte še 6 mesecev po zadnji infuziji.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Uplizna prehaja v materino mleko. Če dojite, se posvetujte s svojim zdravstvenim delavcem o najboljšem načinu hranjenja otroka, če se začnete zdraviti z zdravilom Uplizna.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Uplizna vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Uplizna vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 48 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vsako infuzijo. To je enako 2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Uplizna

Zdravilo Uplizna se daje v obliki kapalne infuzije (infundiranje) v veno pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z NMOSD.

Priporočeni odmerek je 300 mg.

Prvemu odmerku po 2 tednih sledi drugi odmerek, temu pa sledi odmerek vsakih 6 mesecev.

Pol ure do eno uro pred infundiranjem boste prejeli druga zdravila, da se zmanjša tveganje za neželene učinke. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala med infundiranjem in eno uro po njem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pred zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih ter razložil tveganja in koristi zdravila Uplizna.

Resni neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinki so reakcije, povezane z infundiranjem, in okužbe (glejte poglavje 2). Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja. Lahko se pojavi več neželenih učinkov hkrati. Če imate reakcijo ali okužbo, povezano z infundiranjem, takoj pokličite ali obiščite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečnega mehurja,
- okužba nosu, žrela, sinusov in/ali pljuč,
- prehlad,
- gripa,
- bolečina v sklepih,
- bolečine v hrbtu,
- znižane ravni imunoglobulinov.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število belih krvničk v krvi, kar se včasih pojavi 4 tedne ali več po zadnjem odmerku zdravila Uplizna,
- otekli sinusi, običajno zaradi okužbe,
- pljučnica (okužba pljuč),
- celulitis, potencialno resna bakterijska okužba kože,
- pasavec (herpes zoster, boleč izpuščaj z mehurji na enem delu telesa),
- reakcija na infundiranje zdravila Uplizna (glejte zgoraj: Reakcije, povezane z infundiranjem).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužba krvi (sepsa), nenavadno hud odziv na okužbo,
- progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), občasna, a resna okužba možganov, ki jo povzroča virus,
- absces (okužba pod kožo, ki jo običajno povzročajo bakterije),
- bronhiolitis, okužba dihal, ki jo povzroča virus.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Uplizna

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.
Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite trde delce ali obarvanje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Uplizna

- Učinkovina je inebilizumab.
- Ena viala vsebuje 100 mg inebilizumaba.
- Druge sestavine so histidin, histidin klorid monohidrat, polisorbitat 80, natrijev klorid, trehaloza dihidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Uplizna in vsebina pakiranja

Zdravilo Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, dobavljena v eni škatli s 3 vialami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano junija 2022

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.