

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Uplizna 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg inebilizumab i 10 ml, i en koncentration på 10 mg/ml. Slutkoncentrationen efter spädning är 1,0 mg/ml.

Inebilizumab är en humaniserad monoklonal antikropp, framställd i äggcellinje från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

### Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 16,1 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt gul lösning. Lösningen har ett pH på ca 6,0 och en osmolalitet på ca 280 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Uplizna är indicerat som monoterapi för behandling av neuromyelitis optica spektrumtillstånd (NMOSD) hos vuxna som är anti-aquaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiva (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av neuromyelitis optica spektrumtillstånd (NMOSD) och med tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att hantera potentiella allvarliga reaktioner såsom allvarliga infusionsrelaterade reaktioner.

Patienten bör övervakas med avseende på infusionsreaktioner under och i minst en timme efter avslutad infusion (se avsnitt 4.4).

### Bedömningar före första dosen av inebilizumab

Innan behandling påbörjas bör följande tester utföras:

- Kvantitativa immunglobuliner i serum, antal B-celler och fullständig blodstatus, inklusive differentialräkning (se avsnitt 4.3 och 4.4).
- Screening för hepatit B-virus (HBV) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

- Screening för hepatit C-virus (HCV) och påbörjad behandling innan behandling med inebilizumab påbörjas (se avsnitt 4.4).
- Bedömning med avseende på aktiv tuberkulos och testa för latent infektion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Alla immuniseringar med levande eller levande försvagade vacciner ska administreras enligt immuniseringsriktlinjerna minst 4 veckor innan behandling med inebilizumab initieras (se avsnitt 4.4).

Om förlust av effekt tros vara orsakad av immunogenitet, bör läkaren följa B-cellvärden som ett direkt mått på klinisk påverkan (se avsnitt 5.1).

## Dosering

### *Initiala doser*

Den rekommenderade laddningsdosen är 300 mg (3 injektionsflaskor på 100 mg) givet som intravenös infusion, följt 2 veckor senare av en andra, 300 mg, givet som intravenös infusion.

### *Underhållsdoser*

Den rekommenderade underhållsdosen är 300 mg intravenös infusion var 6:e månad. Inebilizumab är avsett för kronisk behandling.

### *Fördröjda eller missade doser*

Om man missar en infusion av inebilizumab, ska den administreras så snart som möjligt och inte skjutas upp till nästa planerade dos.

### *Premedicinering för infusionsrelaterade reaktioner*

#### Infektionsbedömning

Före varje infusion med inebilizumab bör det fastställas om det finns en kliniskt signifikant infektion. Vid infektion ska infusion med inebilizumab skjutas upp tills dess att infektionen har läkt ut.

#### Premedicinering som krävs

Premedicinering med en kortikosteroid (t.ex. metylprednisolon 80–125 mg intravenöst eller motsvarande) ska administreras ca 30 minuter före varje infusion med inebilizumab; och ett antihistamin (t.ex. difenhydramin 25–50 mg oralt eller motsvarande) och ett febernedsättande medel (t.ex. paracetamol 500–650 mg oralt eller motsvarande) ca 30–60 minuter före varje infusion med inebilizumab (se avsnitt 4.4).

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Inebilizumab har administrerats till 6 äldre patienter ( $\geq 65$  år) i kliniska studier. Baserat på de begränsade data som finns tillgängliga anses ingen dosjustering vara nödvändig hos patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Inebilizumab har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Dosjustering baserad på njur- eller leverfunktion är dock inte motiverad, eftersom monoklonala IgG-antikroppar inte primärt elimineras via njurar eller lever (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för inebilizumab för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringsätt

För intravenös användning.

Injektionsflaskorna ska inte skakas.  
Injektionsflaskorna ska förvaras upprätt.

Den beredda lösningen ska administreras intravenöst via en infusionspump med en ökande hastighet tills den är klar (ca 90 minuter), genom en intravenös slang som innehåller ett sterilt, 0,2 eller 0,22 mikron inline-filter med låg proteinbindning enligt schemat i Tabell 1.

**Tabell 1. Rekommenderad infusionshastighet för administrering vid utspädning i en 250 ml infusionspåse**

Förfluten tid (minuter)	Infusionshastighet (ml/timme)
0–30	42
31–60	125
61 till slutförande	333

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig, aktiv infektion, inklusive aktiv, kronisk infektion, såsom hepatit B.
- Aktiv eller obehandlad latent tuberkulos.
- Anamnes på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- Allvarligt immunförsvagat tillstånd.
- Aktiva maligniteter.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet

Inebilizumab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner, som kan inkludera huvudvärk, illamående, somnolens, dyspné, feber, myalgi, hudutslag eller andra symptom. Infusionsrelaterade reaktioner var vanligast vid den första infusionen, men observerades under efterföljande infusioner. Även om det var sällsynt inträffade allvarliga infusionsreaktioner i kliniska prövningar av inebilizumab (se avsnitt 4.8).

#### *Före infusionen*

Premedicinering med en kortikosteroid (t.ex. metylprednisolon 80–125 mg intravenöst eller motsvarande), ett antihistamin (t.ex. difenhydramin 25–50 mg oralt eller motsvarande), och ett febernedsättande medel (t.ex. paracetamol 500–650 mg oralt eller motsvarande) ska administreras (se avsnitt 4.2). En 2-veckors kur med orala kortikosteroider (plus en veckas nedtrappning) gavs i början av inebilizumab-behandlingen i den pivotala studien (se avsnitt 5.1).

#### *Under infusionen*

Patienten bör övervakas med avseende på infusionsrelaterade reaktioner. Rekommendationer för hanteringen av infusionsreaktioner beror på reaktionens typ och svårighetsgrad. För livshotande infusionsreaktioner bör behandlingen avbrytas omedelbart och permanent, och lämplig understödande

behandling ges. För mindre allvarliga infusionsreaktioner kan åtgärden vara att tillfälligt avbryta infusionen, minska infusionshastigheten och/eller administrera symptomatisk behandling.

#### *Efter infusionen*

Patienten bör övervakas med avseende på infusionsreaktioner i minst en timme efter avslutad infusion.

#### Infektioner

Inebilizumab orsakar en minskning av antalet lymfocyter i perifert blod och Ig-nivåer, i överensstämmelse med verkningsmekanismen, uttömning av B-celler. Minskning av antalet neutrofiler rapporterades också. Därför kan inebilizumab öka känsligheten för infektioner (se avsnitt 4.8).

Fullständig blodstatus på senare tid (dvs. inom 6 månader), inklusive differentialräkning och immunglobuliner, bör erhållas innan inebilizumab påbörjas. Bedömningar av blodstatus inklusive differentialräkning och immunglobuliner rekommenderas också regelbundet under behandlingen och efter avslutad behandling tills B—cellsåterhämtning skett. Före varje infusion med inebilizumab bör det fastställas om det finns en kliniskt signifikant infektion. I händelse av infektion ska infusion med inebilizumab skjutas upp tills infektionen försvinner. Patienter bör instrueras att omedelbart rapportera symptom på infektion till sin läkare. Avbrytande av behandlingen bör övervägas om en patient utvecklar en allvarlig opportunistisk infektion eller återkommande infektioner om Ig-nivåerna indikerar nedsatt immunförsvar.

De vanligaste infektionerna som rapporterats av inebilizumab-behandlade NMOSD-patienter under den randomiserade kontrollerade perioden (randomised controlled period, RCP) och den öppna perioden (open-label period, OLP) inkluderade urinvägsinfektion (26,2 %), nasofaryngit (20,9 %), övre luftvägsinfektion (15,6 %), influensa (8,9 %) och bronkit (6,7 %).

#### *Reaktivering av hepatit B-virus*

Risk för HBV-reaktivering har observerats med andra B-cellsuttömmande antikroppar. Patienter med kronisk HBV exkluderades från kliniska prövningar med inebilizumab. HBV-screening bör utföras med alla patienter innan behandling med inebilizumab påbörjas. Inebilizumab ska inte administreras till patienter med aktiv hepatit på grund av HBV, som är positiva för hepatit B-ytantigen (HBsAg) eller hepatit B-kärnantikropp (HBcAb). Patienter som är kroniska bärare av HBV [HBsAg+] bör rådfråga en leversjukdomsexpert före start och under behandling (se avsnitt 4.3).

#### *Hepatit C-virus*

Patienter som är positiva för HCV exkluderades från kliniska prövningar med inebilizumab. Baslinjescreening för HCV krävs för att upptäcka och påbörja behandling innan behandling med inebilizumab påbörjas.

#### *Tuberkulos*

Innan inebilizumab påbörjas bör patienterna utvärderas för aktiv tuberkulos och testas för latent infektion. För patienter med aktiv tuberkulos eller positiv tuberkulosscreening, utan en anamnes på lämplig behandling, bör experter på infektionssjukdomar rådfrågas innan behandling med inebilizumab påbörjas.

#### *Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

PML är en opportunistisk virusinfektion i hjärnan som orsakas av John Cunningham-viruset (JCV). Den förekommer vanligtvis hos patienter med nedsatt immunförsvar och kan leda till dödsfall eller allvarlig funktionsnedsättning. JCV-infektion som leder till PML har observerats hos patienter som behandlats med andra B-cellsuttömmande antikroppar.

I kliniska prövningar med inebilizumab dog en patient efter utvecklingen av nya hjärnskador, för vilka en definitiv diagnos inte kunde fastställas. Differentialdiagnosen inkluderade dock atypiskt NMOSD-anfall, PML eller akut disseminerad encefalomyelit.

Läkare bör vara uppmärksamma på kliniska symptom eller fynd på magnetisk resonanstomografi (MR) som kan tyda på PML. MR-fynd kan vara uppenbara före kliniska tecken eller symptom. Typiska symptom som förknippas med PML är varierande, utvecklas under några dagar till veckor och inkluderar progressiv svaghet på ena sidan av kroppen eller klumpighet i extremiteter, synstörningar och förändringar i tänkande, minne och orientering, som leder till förvirring och personlighetsförändringar.

Vid första tecken eller symptom som tyder på PML, ska behandlingen med inebilizumab avbrytas tills PML har uteslutits. Ytterligare utvärdering, inklusive konsultation med en neurolog, MR-undersökning, helst med kontrast, testning av JC-viralt DNA i cerebrospinalvätska och upprepade neurologiska bedömningar, bör övervägas. Om PML bekräftas ska behandling med inebilizumab avbrytas.

#### *Sen neutropeni*

Fall av sen debut av neutropeni har rapporterats (se avsnitt 4.8). Även om vissa fall var grad 3, var majoriteten av fallen grad 1 eller 2. Fall av sen debut av neutropeni har rapporterats minst 4 veckor efter den senaste infusionen av inebilizumab. Hos patienter med tecken och symptom på infektion rekommenderas mätning av blodneutrofiler.

#### Behandling av patienter med gravt nedsatt immunförsvar

Patienter med ett tillstånd med allvarligt nedsatt immunförsvar får inte behandlas förrän tillståndet försvinner (se avsnitt 4.3).

Inebilizumab har inte testats tillsammans med andra immunsuppressiva medel. Om det kombineras med en annan immunsuppressiv behandling, överväg potentialen för ökade immunsuppressiva effekter.

Patienter med en känd medfödd eller förvärvad immunbrist, inklusive hiv-infektion eller splenektomi, har inte studerats.

#### *Vaccinationer*

Alla immuniseringar ska administreras enligt immuniseringsriktlinjerna minst 4 veckor innan behandling med inebilizumab initieras. Effekten och säkerheten av immunisering med levande eller levande försvagade vacciner efter inebilizumab-behandling har inte studerats, och vaccination med levande försvagade eller levande vacciner rekommenderas inte under behandling och fram till B-cellsåterhämtning.

Spädbarn till mödrar som exponerats för inebilizumab under graviditeten ska inte administreras levande eller levande försvagade vacciner, innan återhämtning av B-cellsvärdena hos spädbarnet har bekräftats. Uttömning av B-celler hos dessa exponerade spädbarn kan öka riskerna vid vaccinering med levande eller levande försvagade vacciner. Icke levande vacciner, enligt indikation, kan administreras före återhämtning från B-cells- och Ig-nivåuttömning, men konsultation med en kvalificerad specialist bör övervägas för att bedöma om ett skyddande immunsvaret har uppstått.

#### *Återhämtningstid för B-celler*

Återhämtningstiden för B-celler efter administrering av inebilizumab är inte känd. B-cellsuttömning under den nedre normalgränsen bibehålls hos 94 % av patienterna i minst 6 månader efter behandling.

## Graviditet

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av inebilizumab under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.6). Patienter bör rådas att informera sin vårdgivare om de är gravida eller planerar att bli gravida medan de tar inebilizumab. Fertila kvinnor bör använda effektiva preventivmedel (metoder som ger mindre än 1 % graviditetsfrekvens) medan de får Uplizna och i 6 månader efter den senaste administreringen av Uplizna.

## Malignitet

Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet. Baserat på begränsad erfarenhet av inebilizumab vid NMO/D (se avsnitt 4.8), verkar de aktuella data inte tyda på någon ökad risk för malignitet. Den möjliga risken för utveckling av solida tumörer kan dock inte uteslutas vid denna tidpunkt.

## Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 48,3 mg natrium per dos, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Den primära elimineringsvägen för behandlingsantikroppar är clearance via det retikuloendoteliala systemet. Cytokrom P450-enzym, effluxpumpar och proteinbindande mekanismer är inte involverade i clearance av behandlingsantikroppar. Därför är den potentiella risken för farmakokinetiska interaktioner mellan inebilizumab och andra läkemedel låg.

## Vaccinationer

Effekten och säkerheten av immunisering med levande eller levande försvagade vacciner efter inebilizumab-behandling har inte studerats. Svaret på vaccination kan försämrats när B-celler är uttömda. Det rekommenderas att patienter fullföljer sina immuniseringar innan behandling med inebilizumab påbörjas (se avsnitt 4.4).

## Immunsuppressiva medel

Inebilizumab har testats och är avsett att användas som monoterapi för denna indikation. Det finns inga tillgängliga data om säkerheten eller effekten av att kombinera inebilizumab med andra immunsuppressiva medel. I den pivotala studien gavs en 2-veckors kur med orala kortikosteroider (plus en veckas nedtrappning) till alla patienter, efter den första administreringen av inebilizumab.

Samtidig användning av inebilizumab och immunsuppressiva medel, inklusive systemiska kortikosteroider, kan öka risken för infektion. Effekterna av inebilizumab på B-celler och immunglobuliner kan kvarstå i 6 månader eller längre efter dess administrering.

När inebilizumab påbörjas efter andra immunsuppressiva behandlingar med förlängd immuneffekt, eller när andra immunsuppressiva behandlingar med förlängd immuneffekt påbörjas efter inebilizumab, bör varaktigheten och verkningsmekanismen för dessa läkemedel beaktas på grund av potentiella additiva, immunsuppressiva effekter (se avsnitt 5.1).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör använda effektiva preventivmedel (metoder som ger mindre än 1 % graviditetsfrekvens) medan de får Uplizna och i 6 månader efter den sista administreringen av Uplizna.

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av inebilizumab i gravida kvinnor. Inebilizumab är en humaniserad monoklonal IgG1-antikropp och det är känt att immunglobuliner passerar placentabariären. Övergående perifer B-cellsuttömning och lymfocytopeni har rapporterats hos spädbarn födda av mödrar som exponerats för andra B-cellsuttömmande antikroppar under graviditeten.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter; de har dock visat en B-cellsuttömning i fosterlevern hos avkomman (se avsnitt 5.3).

Behandling med inebilizumab bör undvikas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan för modern uppväger den potentiella risken för fostret.

Vid exponering under graviditet kan uttömning av B-celler förväntas hos nyfödda på grund av produktens farmakologiska egenskaper samt fynd från djurstudier (se avsnitt 5.3). Den potentiella durationen av B-cellsuttömning hos spädbarn som exponerats för inebilizumab *in utero*, och effekten av B-cellsuttömning på säkerhet och effekt av vacciner, är okända (se avsnitt 4.4 och 5.1). Följaktligen bör nyfödda övervakas för B-cellsuttömning, och vaccinationer med levande virusvacciner, såsom Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccin, bör skjutas upp tills barnets B-cellsvärde har återhämtat sig (se avsnitt 4.4).

### Amning

Användningen av inebilizumab hos kvinnor under amning har inte studerats. Det är okänt om inebilizumab utsöndras i bröstmjolk. Hos människor sker utsöndring av IgG-antikroppar i mjölk under de första dagarna efter födseln, vilket minskar till låga koncentrationer kort därefter. Följaktligen kan en risk för det ammade barnet inte uteslutas under denna korta period. Efter detta skulle Uplizna kunna användas under amning om det är kliniskt nödvändigt. Om patienten behandlades med Uplizna fram till de sista månaderna av graviditeten, kan amning dock påbörjas direkt efter födseln.

### Fertilitet

Det finns begränsade data om effekten av inebilizumab på mänsklig fertilitet; dock har studier på djur visat minskad fertilitet. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är okänd (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den farmakologiska aktiviteten och biverkningarna som hittills rapporterats talar för att inebilizumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades av inebilizumab-behandlade patienter var urinvägsinfektion (26,2 %), nasofaryngit (20,9 %), övre luftvägsinfektion (15,6 %), artralgi (17,3 %) och ryggsmärta (13,8 %) i både RCP och OLP.



De vanligaste allvarliga biverkningarna som rapporterades av inebilizumab-behandlade patienter i RCP och OLP var infektioner (11,1 %) (inklusive urinvägsinfektioner (4,0 %), lunginflammation (1,8 %) och NMOSD (1,8 %).

#### Tabellista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i den kliniska prövningen med inebilizumab vid NMOSD anges i Tabell 2 enligt följande frekvenskategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2. Biverkningar**

<b>MedDRA:s klassificering av organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Urinvägsinfektion, luftvägsinfektion, nasofaryngit, influenza	Mycket vanliga
	Pneumoni, cellulit, herpes zoster, sinuit	Vanliga
	Sepsis, subkutan abscess, bronkiolit	Mindre vanliga
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Lymfopeni, neutropeni, neutropeni med sen debut	Vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artralgi, ryggsmärta	Mycket vanliga
<b>Undersökningar</b>	Minskade immunglobuliner	Mycket vanliga
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterad reaktion	Mycket vanliga

## Beskrivning av valda biverkningar

### *Infusionsrelaterade reaktioner*

Inebilizumab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner, som kan inkludera huvudvärk, illamående, somnolens, dyspné, feber, myalgi, hudutslag eller andra symptom. Alla patienter fick premedicinering. Infusionsreaktioner observerades hos 9,2 % av NMOSD-patienterna under den första kuren med inebilizumab, jämfört med 10,7 % av placebobehandlade patienter. Infusionsrelaterade reaktioner var vanligast vid den första infusionen, men observerades under efterföljande infusioner. Majoriteten av infusionsrelaterade reaktioner, som rapporterats av inebilizumab-behandlade patienter, var antingen lindriga eller måttliga i svårighetsgrad.

### *Infektioner*

En infektion rapporterades av 74,7 % av NMOSD-patienterna som behandlades med inebilizumab i RCP och OLP. De vanligaste infektionerna inkluderade urinvägsinfektion (26,2 %), nasofaryngit (20,9 %) och övre luftvägsinfektion (15,6 %), influensa (8,9 %) och bronkit (6,7 %). Allvarliga infektioner som rapporterades av fler än en inebilizumab-behandlad patient var urinvägsinfektion (4,0 %) och lunginflammation (1,8 %). Se avsnitt 4.4 för åtgärder som ska vidtas vid infektion.

### *Opportunistiska och allvarliga infektioner*

Under RCP inträffade inga opportunistiska infektioner i någon av behandlingsgrupperna, och en enda infektiös biverkning av grad 4 (atypisk lunginflammation) inträffade hos en patient som behandlades med inebilizumab. Under OLP upplevde 2 inebilizumab-behandlade patienter (0,9 %) en opportunistisk infektion (varav en inte bekräftades) och 3 inebilizumab-behandlade patienter (1,4 %) fick en infektiös biverkning av grad 4. Se avsnitt 4.4 för åtgärder som ska vidtas vid infektion.

## Avvikande laboratorievärden

### *Minskade immunglobuliner*

I enlighet med dess verkningsmekanism minskade de genomsnittliga immunglobulinnivåerna vid användning av inebilizumab. I slutet av den 6,5 månader långa randomiserade kontrollerade perioden var andelen patienter med nivåer under den nedre normalgränsen följande: IgA 9,8 % inebilizumab och 3,1 % placebo, IgE 10,6 % inebilizumab och 12,5 % placebo, IgG 3,8 % inebilizumab och 9,4 % placebo, och IgM 29,3 % inebilizumab och 15,6 % placebo. En enda biverkning av minskad IgG rapporterades (grad 2, under OLP). Andelen inebilizumab-behandlade patienter med IgG-nivåer under den nedre normalgränsen var 7,4 % vid år 1 och 9,9 % vid år 2. Med en medianexponering på 3,2 år var frekvensen av måttlig IgG-reduktion (300 till < 500 mg/dl) 14,2 % och frekvensen av allvarlig IgG-reduktion (< 300 mg/dl) var 3,6 %.

### *Minskade neutrofilvärden*

Efter 6,5 månaders behandling observerades neutrofilvärden på  $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/l$  (grad 2) hos 7,5 % av inebilizumab-behandlade patienter, jämfört med 1,8 % av placebo-behandlade patienter. Neutrofilvärden på  $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/l$  (grad 3) observerades hos 1,7 % av inebilizumab-behandlade patienter, jämfört med 0 % av placebo-behandlade patienter. Neutropeni var generellt övergående och förknippades inte med allvarliga infektioner.

### *Minskade lymfocytvärden*

Efter 6,5 månaders behandling observerades en minskning av lymfocytvärden oftare hos patienter som behandlades med inebilizumab än placebo: lymfocytvärden mellan 500 och  $< 800/mm^3$  (grad 2) observerades hos 21,4 % av inebilizumab-behandlade patienter, jämfört med 12,5 % av placebo-behandlade patienter. Lymfocytvärden mellan 200 och  $< 500/mm^3$  (grad 3) observerades hos 2,9 % av inebilizumab-behandlade patienter, jämfört med 1,8 % av placebobehandlade patienter. Detta fynd

överensstämmer med verkningsmekanismen i form av B-cellsuttömning, eftersom B-celler är en undergrupp av lymfocytpopulationen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **4.9 Överdoser**

Den högsta dosen av inebilizumab som testades hos autoimmuna patienter var 1 200 mg, administrerat som två 600 mg intravenösa infusioner med 2 veckors mellanrum. Biverkningarna liknade dem som observerades i den kliniska pivotala studien med inebilizumab.

Det finns inget specifikt motgift vid händelse av en överdosering. Infusionen ska avbrytas omedelbart och patienten ska observeras med avseende på infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4). Patienten bör övervakas noggrant med avseende på tecken eller symptom på biverkningar och stödjande vård ska inledas vid behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA47

#### Verkningsmekanism

Inebilizumab är en monoklonal antikropp som specifikt binder till CD19, ett cellyteantigen som finns på pre-B- och mogna B-lymfocyter, inklusive plasmablastar och vissa plasmaceller. Efter bindning till ytan på B-lymfocyter stödjer inebilizumab antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) och antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP). B-celler tros spela en central roll i patogenesen av NMOSD. Den exakta mekanismen genom vilken inebilizumab utövar sina terapeutiska effekter vid NMOSD är okänd, men antas involvera B-cellsuttömning och kan innefatta suppression av antikroppssekretion, antigenpresentation, B-cell-T-cellinteraktion, och framställning av inflammatoriska mediatorer.

#### Farmakodynamisk effekt

Farmakodynamiken för inebilizumab utvärderades med en analys för CD20+ B-celler, eftersom inebilizumab kan interferera med CD19+ B-cellsanalys. Behandling med inebilizumab minskar CD20+ B-cellsvärden i blodet 8 dagar efter infusion. I en klinisk studie av 174 patienter minskade CD20+ B-cellsvärden till under den nedre normalgränsen efter 4 veckor hos 100 % av patienterna som behandlades med inebilizumab, och förblev under den nedre normalgränsen hos 94 % av patienterna 28 veckor efter initiering av behandlingen. Återhämtningstiden för B-celler efter administrering av inebilizumab är inte känd.

I den pivotala studien av NMOSD-patienter var prevalensen av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) 14,7 % i slutet av OLP; den totala förekomsten av behandlingsutlöst ADA var 7,1 % (16 av 225), och förekomsten och titern av ADA-positiva tidpunkter minskade över tid med inebilizumab-behandling. ADA-positiv status verkade inte ha någon kliniskt relevant inverkan på farmakokinetiska och farmakodynamiska (B-cell) parametrar och påverkade inte den långsiktiga säkerhetsprofilen. Det fanns ingen uppenbar effekt av ADA-status på effektutfallet; effekten kan dock inte bedömas fullt ut med tanke på den låga förekomsten av ADA i samband med inebilizumab-behandling.

## Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av inebilizumab för behandling av NMOSD studerades i en randomiserad (3:1), dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning med vuxna personer med AQP4-IgG-seropositiv eller seronegativ NMOSD. Studien inkluderade patienter som hade upplevt minst ett akut NMOSD-anfall under föregående år eller minst 2 anfall under de föregående 2 åren, som krävde anfallskuperande behandling (t.ex. steroider, plasmabyte, intravenöst immunglobulin), och hade en EDSS-poäng (Expanded Disability Severity Scale)  $\leq 7,5$  (patienter med en poäng på 8,0 var kvalificerade, om patienten rimligen kunde delta). Patienter exkluderades om de tidigare behandlats med immunsuppressiva behandlingar inom ett intervall som specificerats för varje sådan behandling. Immunsuppressiva bakgrundsbehandlingar för att förhindra NMOSD-anfall var inte tillåtna. En 2-veckors kur med orala kortikosteroider (plus 1 veckas nedtrappning) administrerades i början av inebilizumab-behandlingen i den pivotala studien.

Patienterna behandlades med intravenösa infusioner med inebilizumab 300 mg på Dag 1 och Dag 15, eller matchande placebo, och följdes sedan upp under en period på upp till 197 dagar eller fram till ett bedömt anfall, den s.k. randomiserade-kontrollerade perioden (RCP). Alla potentiella anfall utvärderades av en blindad, oberoende bedömningskommitté som fastställde om anfallet uppfyllde protokolldefinierade kriterier. Anfallskriterierna erkände anfall i alla domäner som påverkas av NMOSD (optisk neurit, myelit, hjärnan och hjärnstammen), och inkluderade kriterier som uteslutande baseras på betydande kliniska manifestationer, såväl som kriterier som förstärkte mer blygsamma kliniska fynd med användning av MR (se Tabell 3).

**Tabell 3. Översikt av protokoll-definierade kriterier för ett NMOSD-anfall**

Domän	Representativa symptom	Endast kliniska fynd	Kliniska PLUS radiologiska fynd
Synnerv	Dimsyn Synförlust Smärta i ögat	8 kriterier baserade på förändringar i synskärpa eller relativ afferent pupilldefekt (RAPD)	3 kriterier baserade på förändringar i synskärpa eller RAPD, plus närvaro av motsvarande MR-fynd i synnerven
Ryggmärg	Djup eller radikulär smärta Parestesi i extremitet Svaghet Sfinkterdysfunktion Lhermitte-parestesi (ej isolerat)	2 kriterier, baserade på förändringar i pyramidala, urinblåsa/tarm- eller sensoriska funktionspoäng	2 kriterier baserade på förändringar i pyramidala, urinblåsa/tarm- eller sensoriska funktionspoäng PLUS motsvarande MR-fynd i ryggmärgen
Hjärnstam	Illamående Svårbehandlade kräkningar Svårbehandlad hicka Andra neurologiska tecken (t.ex. dubbelseende, dysartri, dysfagi, yrsel, okulomotorius pares, svaghet, nystagmus, annan avvikelse i kranialnerv)	Inget	2 kriterier, baserade på symptom eller förändringar i hjärnstammens/cerebellära funktionspoäng PLUS motsvarande MR-fynd i hjärnstammen
Hjärna	Encefalopati Hypotalamisk dysfunktion	Inget	1 kriterium, baserat på förändringar i cerebrala/sensoriska/pyramidala funktionspoäng PLUS motsvarande MR-fynd i hjärnan

Patienter som upplevde ett kommittébedömt anfall i RCP, eller som nådde besöket Dag 197 utan ett anfall, lämnade RCP och hade möjlighet att registrera sig i en OLP och påbörja eller fortsätta behandling med inebilizumab.

Totalt 230 patienter registrerades. Av dessa var 213 patienter AQP4-IgG-seropositiva och 17 var seronegativa. 174 patienter behandlades med inebilizumab och 56 patienter behandlades med placebo i studiens RCP. Av de 213 AQP4-IgG-seropositiva patienterna, behandlades 161 med inebilizumab och 52 behandlades med placebo i studiens RCP. Baslinje- och effektresultat anges för de AQP4-IgG-seropositiva patienterna.

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen balanserades över de 2 behandlingsgrupperna (se Tabell 4).

**Tabell 4. Demografiska och baslinjeegenskaper för AQP4-IgG-seropositiva NMOSD-patienter**

Egenskap	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Totalt N = 213
Ålder (år): medelvärde (standardavvikelse [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Ålder ≥ 65 år, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Kön: Män, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Kön: Kvinnor: n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
EDSS (Expanded disability status scale): medelvärde (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Sjukdomsduration (år): medelvärde (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Antal tidigare återfall: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Årlig återfallsfrekvens: medelvärde (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Anfallskuperande behandling inleddes vid behov för NMOSD-anfall. Alla patienter var premedicerade före administrering av studieläkemedel, för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner.

Det primära effektmåttet var tid (dagar) från Dag 1 till början av ett kommittébedömt NMOSD-anfall på eller före Dag 197. Ytterligare viktiga, sekundära effektmått inkluderade försämring från baslinjen i EDSS vid det sista besöket under RCP, förändring från baslinjen i binokulär poäng för synskärpa med låg kontrast, mätt med Landolt C Broken Rings Chart med låg kontrast vid det sista besöket under RCP, kumulativa, totala, aktiva lesioner på MR (nya gadoliniumförstärkande eller nya/förstorade T2-lesioner) under RCP, och antalet NMOSD-relaterade sjukhusinläggningar. En patient ansågs ha en försämring av EDSS-poängen om något av följande kriterier uppfylldes: (1) försämring med 2 eller fler poäng på EDSS-skalan för patienter med en baslinjepoäng på 0; (2) försämring med 1 eller fler poäng på EDSS-skalan för patienter med en baslinjepoäng på 1 till 5; (3) försämring med 0,5 poäng eller mer på EDSS-skalan för patienter med en baslinjepoäng på 5,5 eller mer. Även om ingen komparator fanns tillgänglig under OLP, bestämdes den årliga anfallsfrekvensen vid både randomiserad och öppen behandling.

Resultat för AQP4-IgG-seropositiva patienter anges i Tabell 5 och Figur 1. I denna studie minskade behandling med inebilizumab statistiskt signifikant risken för ett kommittébedömt NMOSD-anfall, jämfört med behandling med placebo (hasardkvot: 0,227,  $p < 0,0001$ ; 77,3 % minskning av risken för kommittébedömt NMOSD-anfall) hos AQP4-IgG-seropositiva patienter. Ingen behandlingsfördel observerades hos AQP4-IgG-seronegativa patienter.

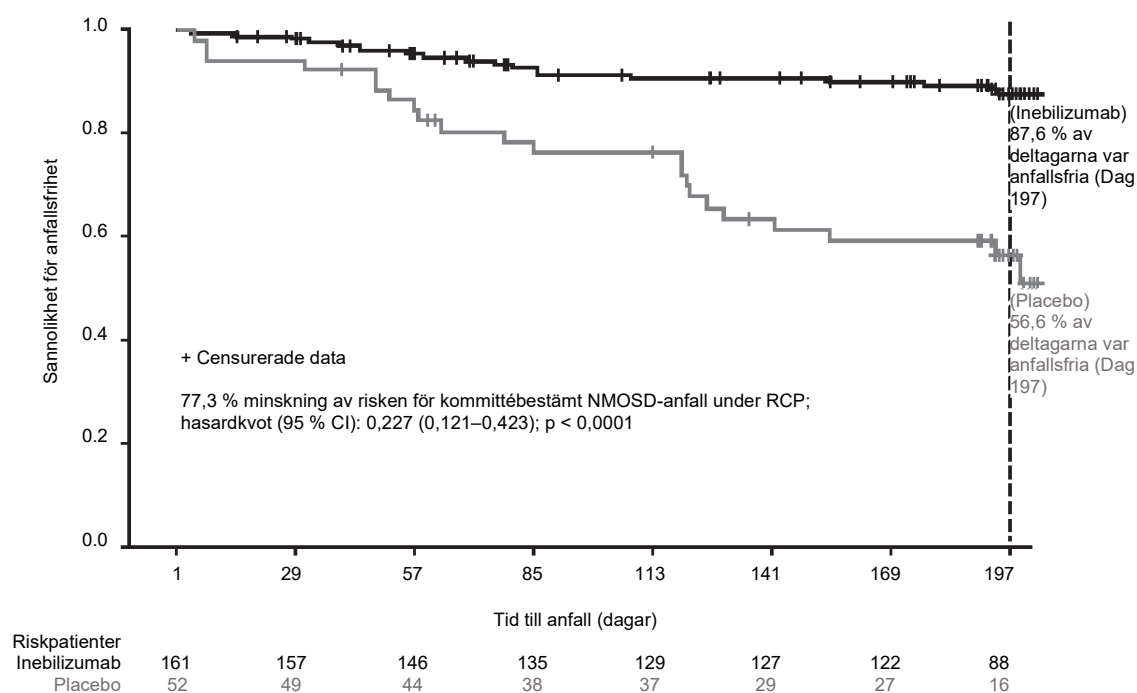
I inebilizumab-gruppen var EDSS-försämringen signifikant mindre än i placebogruppen (14,9 % respektive 34,6 % av patienterna). Det fanns inga skillnader i binokulär poäng för synskärpa med låg kontrast mellan studiearmarna. Det genomsnittliga, kumulativa antalet totala, aktiva MR-lesioner (1,7 jämfört med 2,3) och det kumulativa genomsnittliga antalet NMOSD-relaterade sjukhusinläggningar (1,0 jämfört med 1,4) reducerades i inebilizumab-studiegruppen.

**Tabell 5. Effekresultat i pivotal prövning av AQP4-IgG-seropositiv NMOSD**

	Behandlingsgrupp	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
<b>Tid till anfall enligt vad som fastställts av bedömningskommittén (primärt effektmått)</b>		
Antal (%) patienter med anfall	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Hasardkvot (95 % KI) <sup>a</sup>	0,227 (0,1214, 0,4232)	
p-värde <sup>a</sup>	< 0,0001	

<sup>a</sup> Cox-regressionsmetod, med placebo som referensgrupp.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurva av tid till första kommittébedömda NMOSD-anfall under RCP, hos AQP4-IgG-seropositiva patienter**



AQP4-IgG: anti-akvaporin-4 immunglobulin G; CI: konfidensintervall; NMOSD: neuromyelitis optica- spektrumtillstånd; RCP: randomiserad kontrollperiod.

I både RCP och OLP analyserades den årliga kommittébedömda NMOSD-anfallsfrekvensen som ett sekundärt effektmått, och hos AQP4-IgG-seropositiva patienter som behandlats med inebilizumab var resultatet 0,09.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för inebilizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för NMOSD (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Inebilizumab administreras som en intravenös infusion.

### Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys, var den uppskattade typiska centrala och perifera distributionsvolymen av inebilizumab 2,95 respektive 2,57 l.

### Metabolism

Inebilizumab är en humaniserad monoklonal IgG1-antikropp som bryts ned av proteolytiska enzymer, som distribueras i stor utsträckning i kroppen.

### Eliminering

Hos vuxna patienter med NMOSD var den terminala halveringstiden för eliminering ca 18 dagar. Enligt populationsfarmakokinetisk analys var beräknad systemisk clearance av inebilizumab enligt första ordningens elimineringsväg 0,19 l/dag. Vid låga farmakokinetiska exponeringsnivåer var inebilizumab sannolikt utsatt för receptor-(CD19)-medierad clearance, som minskade med tiden, förmodligen på grund av uttömningen av B-celler orsakad av behandling med inebilizumab.

## Särskilda populationer

### *Pediatrisk population*

Inebilizumab har inte studerats hos ungdomar eller barn.

### *Äldre*

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys påverkade inte ålder clearance av inebilizumab.

### *Kön, etnisk tillhörighet*

En populationsfarmakokinetisk analys visade att det inte fanns någon signifikant effekt av kön och etnisk tillhörighet på clearance av inebilizumab.

### *Nedsatt njurfunktion*

Inga formella kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på inebilizumab. På grund av den höga molekylvikten och hydrodynamiska storleken på en monoklonal IgG-antikropp förväntas inebilizumab inte filtreras genom glomerulus. Enligt populationsfarmakokinetisk analys var inebilizumabs clearance hos patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion jämförbar med clearance hos patienter med normal beräknad glomerulär filtrationshastighet.

### *Nedsatt leverfunktion*

Inga formella kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på inebilizumab. I kliniska studier har inga patienter med gravt nedsatt leverfunktion exponerats för inebilizumab. Monoklonala IgG-antikroppar elimineras inte primärt via levern. Förändring i leverfunktion förväntas därför inte påverka inebilizumabs clearance. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade biomarkörer för leverfunktion (ASAT, ALP och bilirubin) vid baslinjen ingen kliniskt relevant effekt på inebilizumabs clearance.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Inebilizumab utvärderades i en kombinerad fertilitets- och embryofetal utvecklingsstudie på huCD19 Tg-hon- och hanmöss, vid intravenösa doser på 3 och 30 mg/kg. Ingen effekt på embryofetal utveckling förekom, men en behandlingsrelaterad minskning av fertilitetsindex vid båda testade doser förekom. Relevansen av detta fynd för människor är okänd. Dessutom skedde en minskning av B-cellspopulationer vid platsen för B-cellsutveckling hos musfoster som fötts av inebilizumab-behandlade djur jämfört med avkommor från kontrolldjur, vilket tyder på att inebilizumab passerar placentan och uttömmar B-celler.

Endast små mängder toxikokinetiska prover samlades in i den kombinerade fertilitets- och embryofetalutvecklingsstudien. Baserat på den första dosens maximala koncentration ( $C_{max}$ ), var exponeringsökningarna för 3 och 30 mg/kg hos huCD19 Tg-möss av honkön 0,4-faldig respektive 4-faldig för den kliniska terapeutiska dosen på 300 mg.

I en pre-/postnatal utvecklingsstudie på transgena möss ledde administrering av inebilizumab till moderdjur från dräktighetsdag 6 till digivningsdag 20 till uttömnda B-cellspopulationer hos avkomman vid dag 50 efter födseln. B-cellspopulationer hos avkommor hade återhämtat sig vid dag 357 efter födseln. Immunsvaret på neoantigen hos avkommor från djur som behandlats med inebilizumab minskade jämfört med avkommor från kontrolldjur, vilket talar för försämring av normal B-cellsfunktion.



## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Histidin  
Histidinhydrokloridmonohydrat  
Natriumklorid  
Trehalosdihydrat  
Polysorbat 80 [E433]  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### Hållbarhet efter spädning

Den beredda infusionsvätskan bör administreras omedelbart. Om den inte administreras omedelbart, kan den förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp vid 2 °C till 8 °C eller 4 timmar i rumstemperatur innan infusionen påbörjas.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 ml koncentrat i en Typ 1 glasflaska, med en elastomerpropp och en dimgrå snäpplocksförsegling av aluminium.

Förpackning med 3 injektionsflaskor.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

#### Beredning av infusionslösning

Innan den intravenösa infusionen påbörjas, ska den beredda infusionslösningen ha antagit rumstemperatur mellan 20 °C och 25 °C.

Koncentratet ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Injektionsflaskan ska kasseras om lösningen är grumlig, missfärgad eller om den innehåller synliga främmande partiklar.

- Injektionsflaskan får inte skakas.
- Injektionsflaskan ska förvaras upprätt.
- Erhåll en infusionspåse innehållande 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Använd inte andra spädningsmedel för att späda inebilizumab, eftersom användning av dessa inte har testats.

- Dra upp 10 ml Uplizna från var och en av de 3 injektionsflaskorna i kartongen, och överför totalt 30 ml till infusionspåsen på 250 ml. Blanda utspädd lösning genom att försiktigt vända påsen. Skaka inte lösningen.

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1602/001

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 april 2022.

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av UPLIZNA i respektive medlemsland måste innehavaren av godkännande för försäljning enas om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och andra aspekter av programmet med den nationella tillsynsmyndigheten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsland där UPLIZNA marknadsförs, all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare som förväntas förskriva och använda UPLIZNA har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Ett **patientkort**

**Patientkortet** ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Vad inebilizumab är och hur det verkar
- Vad neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD) är
- Information om att inebilizumab-behandling kan öka risken för allvarliga infektioner, virusreakivering, opportunistiska infektioner och PML
- Ett varningsmeddelande som uppmanar till att söka läkarvård tidigt i fall av tecken och symtom på infektion och PML
- Ett varningsmeddelande till hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten vid något tillfälle, inklusive i akutvård, om att patienten får inebilizumab
- Kontaktuppgifter till behandlande läkare/klinik

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Uplizna 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
inebilizumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska på 10 ml innehåller 100 mg inebilizumab (10 mg/ml)

Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 1,0 mg/ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, natriumklorid, trehalosdihydrat, och vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
3 injektionsflaskor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.  
Måste spädas före användning.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Skaka inte.  
Förvara injektionsflaskorna upprätt.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP



## Hållbarhet efter spädning

Administrera den beredda infusionslösningen omedelbart. Om den inte administreras omedelbart, kan den förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp vid 2 °C till 8 °C eller 4 timmar i rumstemperatur innan infusionen påbörjas.

Kasseringsdatum:

### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Får ej frysas.

### **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

### **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

### **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1602/001

### **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

### **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

### **15. BRUKSANVISNING**

### **16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

### **17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA AV GLAS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Uplizna 100 mg sterilt koncentrat  
inebilizumab  
För intravenös användning efter spädning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Skaka inte.  
Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 mg/ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Uplizna 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning inebilizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även möjliga biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Uplizna är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Uplizna
3. Hur Uplizna ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Uplizna ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Uplizna är och vad det används för**

Uplizna innehåller den aktiva substansen inebilizumab och tillhör en klass av läkemedel som kallas monoklonala antikroppar. Det är ett protein som riktar sig mot antikroppsproducerande celler i immunsystemet (kroppens naturliga försvar), som kallas B-celler.

Uplizna används för att minska risken för anfall hos vuxna med ett sällsynt tillstånd som kallas neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD), som påverkar nerverna i ögat och ryggmärgen. Tillståndet tros bero på att immunsystemet av misstag angriper nerverna i kroppen. Uplizna ges till patienter med NMOSD vars B-celler framställer antikroppar mot akvaporin-4, ett protein som spelar en viktig roll i nervfunktionen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Uplizna**

**Använd inte Uplizna**

- om du är **allergisk mot inebilizumab** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du lider av en allvarlig aktiv infektion, såsom hepatit B.
- om du har aktiv eller obehandlad latent tuberkulos.
- om du har en historik med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en ovanlig men allvarlig hjärninfektion, som orsakas av ett virus.
- om du har fått veta att du har allvarliga problem med ditt immunförsvar.
- om du har cancer.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Uplizna om du:

- har eller tror att du har en infektion.
- någonsin har tagit, tar eller planerar att ta läkemedel som påverkar immunförsvaret, eller andra behandlingar för NMOSD. Dessa läkemedel kan eventuellt öka risken för att få en infektion.

- någonsin har haft **hepatit B** eller är bärare av hepatit B-viruset.
- nyligen har fått en vaccination eller är bokad att få någon vaccination. Du bör få alla nödvändiga vacciner minst 4 veckor innan du börjar behandlingen med Uplizna.

### **Infusionsrelaterade reaktioner**

Uplizna kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner, som kan inkludera huvudvärk, illamående, sömnhet, andnöd, feber, muskelsmärta, utslag, eller andra symptom. Behandlingen kan avbrytas eller stoppas om symptom uppstår.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar eftersom det inte har studerats i denna population.

### **Andra läkemedel och Uplizna**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

#### Graviditet

Uplizna ska inte användas under graviditet, eftersom läkemedlet kan passera moderkakan och påverka barnet. Om du kan bli gravid bör du använda preventivmedel kontinuerligt när du börjar få Uplizna. Om din läkare rekommenderar att du avbryter behandlingen, fortsätt med preventivmedel till och med 6 månader efter din sista infusion.

#### Amning

Det är inte känt om Uplizna utsöndras i bröstmjölks. Om du ammar, ska du prata med din vårdgivare om det bästa sättet att mata ditt barn om du påbörjar behandling med Uplizna.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte sannolikt att Uplizna påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

### **Uplizna innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 48 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per infusion. Detta motsvarar 2 % av högsta rekommenderat dagligt intaget av natrium för vuxna.

## **3. Hur Uplizna ges**

Uplizna ges som dropp (infusion) i en ven under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med NMOSD.

Rekommenderad dos är 300 mg.

Den första dosen följs 2 veckor senare av en andra dos, och därefter en dos var sjätte månad.

Du kommer att få andra läkemedel en halvtimme till en timme före infusionen, för att minska risken för biverkningar. En läkare eller sköterska kommer att övervaka dig under infusionen och i en timme efteråt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer att diskutera de eventuella biverkningarna med dig och förklara riskerna och de möjliga fördelarna med Uplizna innan du behandlas.

##### Allvarliga biverkningar

De **allvarligaste biverkningarna** är infusionsrelaterade reaktioner och infektioner (se avsnitt 2). Dessa biverkningar kan inträffa när som helst under behandlingen eller till och med efter att behandlingen har avslutats. Du kan uppleva fler än en biverkning samtidigt. Om du får en infusionsrelaterad reaktion eller infektion, ska du omedelbart ringa eller kontakta din läkare.

##### Andra biverkningar

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- urinvägsinfektion
- infektion i näsa, hals, bihålor och/eller lungor
- förkylning
- influensa
- ledsmärta
- ryggsmärta
- minskad halt av immunglobuliner (antikroppar som hjälper immunsystemet att bekämpa infektioner)

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- lägre antal vita blodkroppar än normalt i blodet, förekommer ibland 4 veckor eller mer efter den senaste dosen av Uplizna
- svullna bihålor, som vanligtvis orsakas av en infektion
- lunginflammation (lunginfektion)
- cellulit, en potentiellt allvarlig bakteriell hudinfektion
- bältros (herpes zoster, ett smärtsamt, blåsbildande utslag på en del av kroppen)
- reaktion på Uplizna-infusionen (se Infusionsrelaterade reaktioner ovan)

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- infektion i blodet (sepsis), en ovanligt allvarlig reaktion på en infektion
- progressiv multifokal leukencefalopati (PML), en sällsynt men allvarlig hjärninfektion, som orsakas av ett virus
- abscess (en infektion under huden, som vanligtvis orsakas av bakterier)
- bronkiolit, en infektion i luftvägarna som orsakas av ett virus

##### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur Uplizna ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till partiklar och missfärgning.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- den aktiva substansen är inebilizumab.
- Varje injektionsflaska innehåller 100 mg inebilizumab.
- Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, natriumklorid, trehalosdihydrat, och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Uplizna 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt gul lösning, som tillhandahålls i en kartong innehållande 3 injektionsflaskor.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.