

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uplizna 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 100 mg inebilitsumabia 10 ml:ssa (10 mg/ml). Lopullinen pitoisuus laimentamisen jälkeen on 1,0 mg/ml.

Inebilitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 16,1 mg natriumia yhdessä injektioampullissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos. Liuoksen pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti noin 280 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD)

Uplizna on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on NMOSD ja jotka ovat akvoporiini-4:n immunoglobuliini G (AQP4-IgG) -vasta-aineseropositiivisia (ks. kohta 5.1).

Immunoglobuliini G4:ään liittyvä sairaus (IgG4-tauti)

Uplizna on tarkoitettu käytettäväksi sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on aktiivinen IgG4-tauti (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta NMOSD:n tai IgG4-taudin hoidosta ja jonka saatavilla on asianmukainen lääketieteellinen tuki mahdollisten vaikeiden haittavaikutusten, kuten vakavien infuusioon liittyvien reaktioiden, hoitamiseen.

Potilasta on tarkkailtava mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden varalta infuusion aikana ja vähintään tunnin ajan infuusion lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Arvioinnit ennen ensimmäistä inebilitsumabiannosta

Ennen hoidon aloittamista on suoritettava seuraavat testit:

- Kvantitatiiviset seerumin immunoglobuliinit, B-solumäärä ja täydellinen verenkuv (TVK) mukaan lukien erittelylaskennat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
- Hepatiitti B -virustesti (HBV) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
- Hepatiitti C -virustesti (HCV) ja -hoito, joka aloitetaan ennen inebilitsumabihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4)
- Aktiivisen tuberkuloosin arviointi ja latentin infektion testaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Kaikki elävät rokotteet tai elävät heikennetyt rokotteet on annettava immunisaatio-ohjeiden mukaisesti vähintään neljä viikkoa ennen inebilitsumabihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Jos tehon menetyksen ajatellaan johtuvan immunogeenisuudesta, lääkärin tulee seurata B-solumääriä kliinisen vaikutuksen suorana mittana (ks. kohta 5.1).

Annostus

Aloitusannokset

Suosittelun aloitusannos on 300 mg (kolme 100 mg:n injektio-pulloa) infuusiona laskimoon, jonka jälkeen annetaan kahden viikon kuluttua toinen 300 mg:n infuusio laskimoon.

Ylläpitoannokset

Suosittelun ylläpitoannos on 300 mg:n infuusio laskimoon kuuden kuukauden välein. Inebilitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

IgG4-tauti on luonteeltaan krooninen sairaus, ja hoidon jatkamisen 52 viikkoa pidempään on perustuttava sairauden aktiivisuuteen, lääkärin harkintaan ja potilaan valintaan.

Annoksen viivästyminen tai antamatta jättäminen

Jos jokin inebilitsumabi-infuusio jää antamatta, se tulee antaa mahdollisimman pian odottamatta seuraavaan suunniteltuun antoajankohtaan.

Infuusioon liittyvien reaktioiden esilääkitys

Infektion arviointi

Ennen jokaista inebilitsumabi-infuusiota on määritettävä, onko potilaalla kliinisesti merkittävä infektio. Jos potilaalla on infektio, inebilitsumabi-infuusiota on viivytettävä, kunnes infektio paranee.

Tarvittava esilääkitys

Esilääkitys kortikosteroidilla (esim. 80–125 mg metyyli-prednisolonia laskimoon, tai vastaavaa) pitää antaa noin 30 minuuttia ennen jokaista inebilitsumabi-infuusiota, sekä antihistamiinilla (esim. 25–50 mg difenhydramiinia suun kautta, tai vastaavaa) ja kuumetta alentavalla lääkkeellä (esim. 500–650 mg parasetamolia suun kautta, tai vastaavaa) noin 30–60 minuuttia ennen jokaista inebilitsumabi-infuusiota (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Inebilitsumabia on annettu 42 iäkkäälle potilaalle (≥ 65 -vuotiaille) kliinisissä tutkimuksissa. Saatavilla olevien tietojen perusteella annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Inebilitsumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen munuaisten tai maksan toiminnan perusteella ei kuitenkaan ole aiheellista, koska immunoglobuliini (Ig) G-luokan monoklonaaliset vasta-aineet eivät poistu ensisijaisesti munuaisten tai maksan kautta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Inebilitsumabin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole vielä määritetty. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Injektiopulloja ei saa ravistaa.

Injektiopulloja on säilytettävä pystyasennossa.

Valmisteltu liuos on annettava laskimoon infuusiopumpulla vähitellen lisääntyvällä nopeudella loppuun asti (noin 90 minuuttia) infuusioletkun kautta, jossa on steriili, niukasti proteiineja sitova 0,2 tai 0,22 mikronin suodatin, taulukossa 1 esitetyn aikataulun mukaisesti.

Taulukko 1. Suositeltu infuusionopeus laimennettuna 250 ml:n infuusiopussissa

Kulunut aika (minuutteina)	Infuusionopeus (ml/tunti)
0–30	42
31–60	125
61–lopetus	333

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea aktiivinen infektio, mukaan lukien aktiivinen krooninen infektio, kuten hepatiitti B
- aktiivinen tai hoitamaton latentti tuberkuloosi
- aiempi progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)
- vaikea immuunivajavuustila
- aktiiviset maligniteetit.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille annettavat ohjeet lääkkeen määräämisen yhteydessä

Uplizna-valmisteella hoidettaville potilaille annetaan potilaskortti, jossa on tietoa siitä, että inebilitsumabihoito saattaa lisätä infektioiden, myös vakavien infektioiden, virusten reaktivaation, opportunististen infektioiden ja progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riskiä, sekä siitä, miten hakeutua varhain lääkärin hoitoon infektion tai PML:n oireiden ja löydösten ilmetessä.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

Inebilitsumabi voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita ja yliherkkyysreaktioita, joita voivat olla päänsärky, pahoinvointi, uneliaisuus, hengenahdistus, kuume, lihaskipu, ihottuma, sydämentykytykset tai muut oireet. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisimpiä ensimmäisen infuusion yhteydessä, mutta niitä havaittiin myös myöhempien infusioiden aikana. Inebilitsumabin kliinisissä tutkimuksissa ilmeni vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, vaikka ne olivatkin harvinaisia (ks. kohta 4.8).

Ennen infuusiota

Esilääkitys pitää antaa kortikosteroidilla (esim. 80–125 mg metyyliprednisolonia laskimoon, tai vastaavaa), antihistamiinilla (esim. 25–50 mg difenhydramiinia suun kautta, tai vastaavaa) ja kuumetta alentavalla lääkkeellä (esim. 500–650 mg parasetamolia suun kautta, tai vastaavaa) (ks. kohta 4.2).

Infuusion aikana

Potilasta on tarkkailtava infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. Infuusioon liittyvien reaktioiden hoitosuositukset riippuvat reaktion tyypistä ja vaikeusasteesta. Jos ilmenee hengenvaarallisia infuusioreaktioita, hoito on lopetettava välittömästi ja pysyvästi ja potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Jos ilmenee vähemmän vaikeita infuusioreaktioita, hoitoon saattaa kuulua infuusion tilapäinen keskeyttäminen, infuusionopeuden vähentäminen ja/tai oireenmukaisen hoidon antaminen.

Infuusion jälkeen

Potilasta on tarkkailtava mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden varalta vähintään tunnin ajan infuusion lopettamisen jälkeen.

Infektiot

Inebilitsumabi vähentää perifeerisen veren lymfosyyttimääriä ja Ig-pitoisuuksia B-soluja vähentävän vaikutusmekanismin mukaisesti. Myös neutrofiilimäärien vähenemistä ilmoitettiin. Siksi inebilitsumabi saattaa lisätä infektiokerkkyyttä (ks. kohta 4.8).

Enintään kuusi kuukautta ennen inebilitsumabihoidon aloittamista on otettava täydellinen verenkuv (TVK) mukaan lukien erittelylaskennat ja immunoglobuliinit. Täydellisen verenkuvan, mukaan lukien erittelylaskennat ja immunoglobuliinit, arviointien tekemistä suositellaan myös säännöllisesti hoidon aikana ja sen päättymisen jälkeen B-solujen palautumiseen asti. Ennen jokaista inebilitsumabi-infusiota on määritettävä, onko potilaalla kliinisesti merkittävä infektio. Jos potilaalla on infektio, inebilitsumabi-infusiota on viivytettävä, kunnes infektio paranee. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkeilille välittömästi infektion oireista. Hoidon lopettamista pitää harkita, jos potilaalle tulee vakava opportunistinen infektio tai toistuvia infektoita, mikäli Ig-tasot osoittavat immuunijärjestelmän heikentymistä.

Yleisimpiä infektoita, joita inebilitsumabilla hoidetut NMOSD-potilaat ilmoittivat koko satunnaistetun, kontrolloidun jakson (RCP) ja avoimen tutkimusjakson (OLP) aikana, olivat virtsatieinfektiot (26,2 %), nenänielutulehdus (20,9 %), ylähengitystieinfektiot (15,6 %), influenssa (8,9 %) ja keuhkoputkentulehdus (6,7 %). IgG4-taudin yhteydessä satunnaistetun, kontrolloidun jakson (RCP) ja avoimen tutkimusjakson (OLP) aikana yleisimpiä infektoita, joita inebilitsumabilla hoidetut potilaat ilmoittivat, olivat ylähengitystieinfektio (10,7 %) nenänielutulehdus (9,8 %), virtsatieinfektio (8,9 %) ja influenssa (6,3 %).

Hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoituminen

HBV:n uudelleenaktivoitumisen riskiä on havaittu muilla B-soluja vähentävillä vasta-aineilla. Potilaat, joilla oli krooninen HBV, suljettiin pois inebilitsumabin kliinisistä tutkimuksista. HBV-testit pitää tehdä kaikille potilaille ennen inebilitsumabihoidon aloittamista. Inebilitsumabia ei saa antaa potilaille,

joilla on HBV:n aiheuttama aktiivinen hepatiitti ja jotka ovat hepatiitti B:n pinta-antigeeni (HBsAg)-tai hepatiitti B:n ydin vasta-aine (HBcAb) -positiivisia. Potilaiden, jotka ovat HBV:n [HBsAg+] kroonisia kantajia, pitää keskustella maksatautiin asiantuntijan kanssa ennen hoidon aloittamista ja sen aikana (ks. kohta 4.3).

Hepatiitti C -virus

Potilaat, jotka olivat HCV-positiivisia, suljettiin pois inebilitsumabin kliinisistä tutkimuksista. Lähtötilanteen HCV-testaus on tarpeen viruksen havaitsemiseksi ja hoidon aloittamiseksi ennen inebilitsumabihoitoa aloittamista.

Tuberkuloosi

Ennen inebilitsumabihoitoa aloittamista potilaille on tehtävä aktiivisen tuberkuloosin arviointi ja latentin infektion testaus. Ennen inebilitsumabihoitoa aloittamista on otettava yhteyttä infektiosairauksien asiantuntijaan, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi tai positiivinen tuberkuloositesti eikä hän ole saanut asianmukaista hoitoa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

PML on John Cunninghamin viruksen (JCV) aiheuttama aivojen opportunistivirusinfektio, joka ilmenee tavallisesti immuunivajepotilailla. Se saattaa johtaa kuolemaan tai vakavaan vammaan. Progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan johtavaa JC-virustartuntaa on havaittu potilailla, joita hoidetaan muilla B-solujen määrää vähentävillä vasta-aineilla.

Inebilitsumabin kliinisissä tutkimuksissa ei todettu yhtään vahvistettua PML-tapausta. Inebilitsumabin kliinisissä tutkimuksissa yksi tutkittava (NMOSD-tutkimus) kuoli sen jälkeen, kun hänelle oli kehittynyt uusia aivoleesioita, joille ei voitu määrittää lopullista diagnoosia. Erotusdiagnoosi käsitti kuitenkin epätyypillisen NMOSD-pahenemisvaiheen, progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian tai akuutin disseminoituneen enkefalomyeliitin.

Lääkärien on tarkkailtava huolellisesti kliinisiä oireita tai magneettikuvauksen tuloksia, jotka saattavat viitata progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan. Magneettikuvaustulokset saattavat antaa viitteitä ennen kliinisten merkkien ja oireiden ilmaantumisesta. Progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan tavallisesti liittyvät oireet ovat moninaisia, niiden eteneminen voi kestää päivistä viikkoihin, ja niihin kuuluu progressiivinen heikkous kehon toisella puolella tai raajojen kömpelyys, näköhäiriö sekä muutokset ajattelussa, muistissa ja orientoitumisessa, mitkä johtavat sekavuuteen ja persoonallisuuden muutoksiin.

Ensimmäisten progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan viittaavien merkkien tai oireiden ilmetessä inebilitsumabihoito on keskeytettävä, kunnes progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia on suljettu pois. Lisäarviointeja, mukaan lukien neurologin konsultointi, magneettikuvaus mieluiten varjoaineen kanssa, JC-viruksen DNA:n tutkiminen aivo-selkäydinnesteestä sekä toistuvat neurologiset arvioinnit, tulisi harkita. Jos sairaus vahvistetaan, inebilitsumabihoito pitää lopettaa.

Myöhäinen neutropenia

Myöhäisessä vaiheessa alkavaa neutropeniaa on raportoitu (ks. kohta 4.8). Vaikka osa niistä oli 3. asteen tapauksia, suurin osa oli 1. tai 2. asteen tapauksia. Myöhäisessä vaiheessa alkavaa neutropeniaa on raportoitu vähintään neljä viikkoa viimeisimmän inebilitsumabi-infuusion jälkeen. Potilaille, joilla on infektion oireita ja löydöksiä, suositellaan veren neutrofiilimäärien mittaamista.

Vaikeaa immuunivajavuutta sairastavien potilaiden hoito

Potilaita, joilla on vaikea immuunivajavuustila, ei saa hoitaa valmisteella, ennen kuin tila paranee (ks. kohta 4.3).

Inebilitsumabia ei ole testattu yhdessä muiden immuunisalpaajien kanssa. Jos se yhdistetään toiseen immuunisalpaushoitoon, lisääntyneiden immuunisalpausvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon.

Potilaita, joilla on tunnettu synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuustila, mukaan lukien HIV-infektio tai splenektomia, ei ole tutkittu.

Rokotukset

Kaikki rokotteet on annettava immunisaatio-ohjeiden mukaisesti vähintään neljä viikkoa ennen inebilitsumabihoiton aloittamista. Inebilitsumabihoitoa seuraavan immunisaation tehoa ja turvallisuutta elävillä rokotteilla tai elävillä heikennetyillä rokotteilla ei ole tutkittu, eikä rokottamista elävillä heikennetyillä tai elävillä rokotteilla suositella hoidon aikana eikä ennen B-solujen palautumista.

Inebilitsumabille raskauden aikana altistuneiden äitien lapsille ei saa antaa eläviä tai eläviä heikennettyjä rokotteita, ennen kuin on varmistettu lapsen B-solumäärän palautuminen. B-solujen väheneminen näillä altistuneilla lapsilla saattaa lisätä elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden riskejä. Ei-eläviä rokotteita voidaan antaa mainitulla tavalla ennen B-solumäärän ja Ig-tason palautumista niiden vähenemisen jälkeen, mutta pätevän asiantuntijan konsultoimista pitää harkita sen arvioimiseksi, saatiinko suojaava immuunivaste.

B-solujen palautumisaika

B-solujen palautumiseen kuluva aikaa inebilitsumabin antamisen jälkeen ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Raskaus

Varmuuden vuoksi inebilitsumabin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana sekä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.6). Potilaita on neuvottavailmoittamaan terveydenhuollon ammattilaiselle, jos he ovat raskaana tai suunnittelevat raskautta inebilitsumabihoitoa saadessaan. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (menetelmiä, joiden käyttäjistä alle 1 % tulee raskaaksi) Uplizna-valmistetta saadessaan ja kuuden kuukauden ajan viimeisimmän Uplizna-annoksen jälkeen.

Maligniteetti

Immuunivastetta säätelevät lääkevalmisteet saattavat lisätä maligniteetin riskiä. Inebilitsumabista NMOSD-taudin ja IgG4-taudin hoidossa saadun rajallisen kokemuksen perusteella (ks. kohta 4.8) nykyiset tiedot eivät viittaa maligniteetin lisääntyneeseen riskiin. Tässä vaiheessa ei kuitenkaan voida sulkea pois mahdollista kiinteiden kasvaimien kehittymisen riskiä.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 48,3 mg natriumia per annos, mikä vastaa 2 %:a WHO:n aikuisille suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Ensisijainen terapeuttisten vasta-aineiden poistumisreitti on puhdistuma retikuloendoteliaalijärjestelmän kautta. Sytokromi P450 -entsyymit, effluksipumput ja proteiineja sitovat mekanismit eivät ole mukana terapeuttisten vasta-aineiden puhdistumassa. Siksi mahdollinen inebilitsumabin ja muiden lääkevalmisteiden välisten farmakokineettisten interaktioiden riski on pieni.

Rokotukset

Inebilitsumabihoitoa seuraavan immunisaation tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu elävillä rokotteilla tai elävillä heikennetyillä rokotteilla. Rokotusvaste saattaa heikentyä, jos B-solujen määrä vähenee. On suositeltavaa, että potilaat ottavat kaikki tarvittavat rokotteet ennen inebilitsumabihoitoa aloittamista (ks. kohta 4.4).

Immuunisalpaajat

Tietoja ei ole saatavilla inebilitsumabin tehosta tai turvallisuudesta muihin immuunisalpaajiin yhdistettynä. NMOSD-potilailla tehdyn keskeisen tutkimuksen satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana kaikille tutkittaville annettiin kaksi viikkoa kestävä, suun kautta otettava kortikosteroidilääkitys (ja yhden viikon asteittain vähenevä lääkitys) inebilitsumabin ensimmäisen antokerran jälkeen. IgG4-tautia sairastavilla tehdyn keskeisen tutkimuksen satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana tutkittavat saivat yhtenäistä glukokortikoidiannosta inebilitsumabihoitoa aloitushetkellä. Tämän jälkeen glukokortikoidiannosta vähennettiin ennalta määritellysti asteittain, kunnes lääkitys lopetettiin 8 viikon kuluttua (ks. kohta 5.1).

Inebilitsumabin samanaikainen käyttö immuunisalpaajien kanssa, mukaan lukien systeemiset kortikosteroidit, saattaa lisätä infektion riskiä. Inebilitsumabin vaikutus B-soluihin ja immunoglobuliineihin saattaa jatkua kuuden kuukauden tai pitemmän ajan annostelun jälkeen.

Kun inebilitsumabi aloitetaan muiden immuunisalpaushoitojen jälkeen, joilla on pitkäaikainen vaikutus immuunijärjestelmään, tai kun inebilitsumabin jälkeen aloitetaan muita immuunisalpaushoitoja, joilla on pitkäaikainen vaikutus immuunijärjestelmään, näiden lääkevalmisteiden vaikutuksen kesto ja vaikutustapa pitää ottaa huomioon mahdollisten additiivisten immuunisalpausvaikutusten tähden (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (menetelmiä, joiden käyttäjistä alle 1 % tulee raskaaksi) Upliznaa saadessaan ja kuuden kuukauden ajan viimeisimmän Uplizna-annoksen jälkeen.

Raskaus

Inebilitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille on saatavilla rajallisesti tietoja. Inebilitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, ja immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan. Ohimenevää perifeeristä B-solujen vähenemistä ja lymfositopeniaa on ilmoitettu lapsilla, jotka ovat syntyneet äideille, jotka altistuivat muille B-soluja vähentäville vasta-aineille raskauden aikana.

Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia; ne ovat kuitenkin osoittaneet B-solujen vähenemistä jälkeläisten maksassa sikiöasteella (ks. kohta 5.3).

Inebilitsumabihoitoa on vältettävä raskauden aikana, ellei äidille mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva haitta.

Jos äiti altistuu raskauden aikana, vastasyntyneillä on odotettavissa B-solujen vähenemistä valmisteen farmakologisten ominaisuuksien ja eläinkokeiden tulosten perusteella (ks. kohta 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu B-solujen määriä imeväisikäisillä, kun äiti on altistunut inebilitsumabille. B-solujen vähenemisen kesto lapsilla, jotka altistuvat inebilitsumabille *in utero*, ja B-solujen vähenemisen vaikutusta rokotteiden turvallisuuteen ja tehoon ei tunneta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tämän vuoksi vastasyntyneiden B-solujen vähenemistä pitää tarkkailla ja rokotuksia eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla, kuten Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -rokote, pitää siirtää, kunnes lapsen B-solumäärä on palautunut (ks. kohta 4.4).

Imetys

Inebilitsumabin käyttöä naisille imetyksen aikana ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittykö inebilitsumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisillä IgG-vasta-aineiden erittymistä maitoon ilmenee muutaman ensimmäisen päivän aikana syntymän jälkeen, ja se vähenee alhaisiin pitoisuuksiin pian tämän jälkeen. Sen vuoksi riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois tämän lyhyen jakson aikana. Tämän jälkeen Upliznaa voidaan käyttää imetyksen aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Jos potilasta kuitenkin hoidettiin Uplizna-valmisteella raskauden viimeisiin kuukausiin asti, imetys voidaan aloittaa heti syntymän jälkeen.

Hedelmällisyys

Inebilitsumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen on saatavilla rajallisesti tietoja; eläintutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet hedelmällisyyden vähentymistä. Näiden ei-kliinisten tulosten kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tähän mennessä ilmoitetut farmakologiset vaikutukset ja haittavaikutukset viittaavat siihen, että inebilitsumabilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä inebilitsumabilla hoidetuilla potilailla ilmoitettuja haittavaikutuksia koko satunnaistetun, kontrolloidun jakson (RCP) ja avoimen jakson (OLP) aikana olivat virtsatieinfektiot (26,2 %), nenänielutulehdus (20,9 %), ylähengitystieinfektio (15,6 %), nivelkipu (17,3 %), selkäkipu (13,8 %) ja lymfopenia (10,7 %).

Yleisimpiä inebilitsumabilla hoidetuilla potilailla ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia koko satunnaistetun, kontrolloidun jakson ja avoimen jakson aikana olivat infektiot (11,1 %) (mukaan lukien virtsatieinfektiot (4,0 %), keuhkokuume (1,8 %) ja NMOSD (1,8 %)).

Haittavaikutustaulukko

Inebilitsumabihoidon yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille saattamisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 2 seuraavan esiintyvyyssuorituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Haittavaikutukset, joita raportoitin inebilitsumabin kliinisissä tutkimuksissa NMOSD-tautia ja IgG4-tautia sairastavilla potilailla sekä markkinoille saattamisen jälkeen

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Infektiot	Virtsatieinfektio, hengitystieinfektio, nenänielutulehdus, influenssa	Keuhkokuume, selluliitti, herpes zoster, sinuiitti	Sepsis, ihonalainen märkäpesäke, bronkioliitti
Veri ja imukudos	Lymfopenia*	Neutropenia, myöhään ilmenevä neutropenia	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, selkäkipu	Lihaskipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume	
Tutkimukset	Vähentyneet immunoglobuliinit		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio		

* Lymfopenia sisältää pienentyneen lymfosyyttimäärän

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Inebilitsumabi voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, joita voivat olla päänsärky, pahoinvointi, uneliaisuus, hengenahdistus, kuume, lihaskipu, ihottuma, sydämentykytykset tai muut oireet. Kaikille potilaille annettiin esilääkitystä. Infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 9,2 %:lla NMOSD-potilaista inebilitsumabin aloitusjakson aikana verrattuna 10,7 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin inebilitsumabiin liittyen 7,4 %:lla IgG4-tautia sairastavista potilaista verrattuna 14,9 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisimpiä ensimmäisessä infuusiossa, mutta niitä havaittiin myös myöhempien infuusioiden aikana. Suurin osa inebilitsumabilla hoidetuilla potilailla ilmoitetuista infuusioon liittyvistä reaktioista oli joko lieviä tai keskivaikeita.

Infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa 74,7 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista NMOSD-potilaista ja 70,5 %:lla IgG4-tautia sairastavista potilaista ilmoitettiin infektio koko satunnaistetun, kontrolloidun jakson ja avoimen jakson aikana. Yleisimpiä infektioita NMOSD-potilailla olivat virtsatieinfektio (26,2 %), nenänielutulehdus (20,9 %), ylähengitystieinfektio (15,6 %), influenssa (8,9 %) ja keuhkoputkentulehdus (6,7 %). Vakavia infektioita, joista ilmoitti useampi kuin yksi inebilitsumabilla hoidettu NMOSD-potilas, olivat virtsatieinfektio (4,0 %) ja keuhkokuume (1,8 %). Yleisimpiä infektioita IgG4-tautia sairastavilla potilailla olivat ylähengitystieinfektio (10,7 %), nenänielutulehdus (9,8 %), virtsatieinfektio (8,9 %) ja influenssa (6,3 %). Vakava infektio, josta ilmoitti useampi kuin yksi inebilitsumabilla hoidettu IgG4-tautia sairastava potilas, oli keuhkokuume (1,8 %). Katso kohdasta 4.4, miten infektion tapauksessa pitää toimia.

Opportunistiset ja vakavat infektiot

NMOSD-potilailla tehdyssä tutkimuksessa ei satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana ilmennyt yhtään opportunistista infektiota kummassakaan hoitoryhmässä, ja vain yksi 4. asteen infektiivinen haittavaikutus (epätyypillinen keuhkokuume) ilmeni inebilitsumabilla hoidetulla potilaalla. Avoimen tutkimusjakson aikana kahdella inebilitsumabilla hoidetulla potilaalla (0,9 %) esiintyi opportunistinen infektio (näistä toista ei vahvistettu) ja kolmella inebilitsumabilla hoidetulla potilaalla (1,4 %) esiintyi 4. asteen infektiivinen haittavaikutus. Katso kohdasta 4.4, miten infektion tapauksessa pitää toimia. IgG4-tautia sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa kolmella inebilitsumabilla hoidetulla potilaalla (2,7 %) esiintyi opportunistinen infektio (kaikilla herpes zoster, joka ei ollut kenelläkään vakava) koko satunnaistetun, kontrolloidun jakson ja avoimen tutkimusjakson aikana.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Vähentyneet immunoglobuliinit

Inebilitsumabin vaikutusmekanismin mukaisesti keskimääräiset immunoglobuliinipitoisuudet pienenivät lääkkeen käytön myötä. NMOSD-potilailla tehdyn tutkimuksen kuuden ja puolen kuukauden satunnaistetun, kontrolloidun jakson lopussa niiden potilaiden osuudet, joiden pitoisuudet olivat pienemmät kuin viitealueen alaraja, olivat seuraavat: IgA 9,8 % inebilitsumabiryhmässä ja 3,1 % lumelääkeryhmässä, IgE 10,6 % inebilitsumabiryhmässä ja 12,5 % lumelääkeryhmässä, IgG 3,8 % inebilitsumabiryhmässä ja 9,4 % lumelääkeryhmässä ja IgM 29,3 % inebilitsumabiryhmässä ja 15,6 % lumelääkeryhmässä. Yksi haittavaikutus, IgG-tason väheneminen, ilmoitettiin (2. aste, avoimen tutkimusjakson aikana). Niiden inebilitsumabilla hoidettujen potilaiden osuus, joiden IgG-pitoisuudet alittivat viitealueen alarajan, oli vuoden 1 kohdalla 7,4 % ja vuoden 2 kohdalla 9,9 %. Kun mediaanialtistus oli 3,2 vuotta, kohtalaisen IgG-pitoisuuksien vähenemisen ($300 - < 500$ mg/dl) esiintymistiheys oli 14,2 % ja vaikean IgG-tasojen vähenemisen (< 300 mg/dl) esiintymistiheys oli 3,6 %. IgG4-tautia sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen 12 kuukauden satunnaistetun, kontrolloidun jakson lopussa immunoglobuliinien kokonaispitoisuus oli pienentynyt lähtötasosta noin 12 % inebilitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna pitoisuuden kasvuun 21 %:lla lumelääkettä saaneilla potilailla. Immunoglobuliini G (IgG) väheni lähtötasosta keskimäärin noin 9 % ja immunoglobuliini M (IgM) noin 32 % inebilitsumabilla hoidetuilla potilailla, kun lumelääkettä saaneilla potilailla IgG lisääntyi 26 %:lla ja IgM noin 3 %:lla.

Vähentyneet neutrofiilimäärät

NMOSD-potilailla tehdyn tutkimuksen kuuden ja puolen kuukauden hoidon jälkeen neutrofiilimäärät $1,0-1,5 \times 10^9/l$ (2. aste) havaittiin 7,5 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista verrattuna 1,8 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Neutrofiilimäärät $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (3. aste) havaittiin 1,7 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista verrattuna 0 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. IgG4-tautia sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen 12 kuukauden satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana neutrofiilimäärät $1,0-1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 7,5 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista verrattuna 3 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Neutrofiilimäärät $0,5-1,0 \times 10^9/l$ havaittiin 0 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista verrattuna 1,5 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Neutropenia oli yleensä ohimenevä eikä se ollut yhteydessä vakaviin infektioihin.

Vähentyneet lymfosyyttimäärät

NMOSD-potilailla tehdyn tutkimuksen kuuden ja puolen kuukauden hoidon aikana inebilitsumabilla hoidetuilla potilailla havaittiin yleisemmin lymfosyyttimäärien vähenemistä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: lymfosyyttimäärät $500 - < 800/mm^3$ (2. aste) havaittiin 21,4 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista verrattuna 12,5 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Lymfosyyttimäärät $200 - < 500/mm^3$ (3. aste) havaittiin 2,9 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista verrattuna 1,8 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. IgG4-tautia sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen 12 kuukauden satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana inebilitsumabilla hoidetuilla potilailla havaittiin yleisemmin lymfosyyttimäärien vähenemistä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: lymfosyyttimäärät $500 - < 800/mm^3$ (2. aste) havaittiin 26,9 %:lla sekä inebilitsumabilla hoidetuista potilaista että lumelääkettä saaneista potilaista. Lymfosyyttimäärät $200 - < 500/mm^3$ (3. aste) havaittiin 10,4 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista verrattuna 3,0 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Tämä tulos on B-soluja vähentävän vaikutusmekanismin mukainen, koska B-solut ovat lymfosyyttipopulaation alaryhmä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin autoimmuunipotilailla testattu inebilitsumabiannos oli 1 200 mg, joka annettiin kahtena 600 mg:n infuusiona laskimoon kahden viikon välein. Haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin inebilitsumabin pivotaalitutkimuksessa havaitut vaikutukset.

Yliannostustapauksessa ei ole käytettävissä erityistä vasta-ainetta; infuusio pitää keskeyttää välittömästi ja potilasta tarkkailla infuusioon liittyvien reaktioiden varalta (ks. kohta 4.4). Potilaita on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta ja tarpeen mukaan potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG10

Vaikutusmekanismi

Inebilitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu CD19-molekyylisiin, solukalvon antigeeniin, jota esiintyy pre-B- ja kypsissä B-solulymfosyyteissä, mukaan lukien plasmablastit ja jotkin plasmasolut. Sitouduttuaan B-lymfosyyttien solukalvoon inebilitsumabi tukee vasta-ainevälitteistä solutuhoa (ADCC) ja vasta-ainevälitteistä fagosytoosia (ADCP). B-solujen uskotaan olevan keskeisessä asemassa NMOSD:n ja IgG4-taudin patogeneesissä. Inebilitsumabin tarkkaa vaikutusmekanismia näiden tautien hoidossa ei tunneta, mutta sen oletetaan liittyvän B-solujen vähentämiseen ja se saattaa käsittää vasta-aine-erityksen, antigeenien esittelyn, B- ja T-solujen välisen interaktion sekä tulehduksellisten välittäjien tuottamisen heikentämisen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Inebilitsumabin farmakodynamiikkaa arvioitiin CD20+ B-solukokeella, koska inebilitsumabi voi häiritä CD19+ B-solukoetta. Inebilitsumabihoito vähentää CD20+ B-solujen määrää veressä kahdeksassa päivässä infuusion jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 174 NMOSD-potilasta, CD20+ B-solujen määrä väheni viitealueen alarajan alapuolelle neljässä viikossa 100 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista ja pysyi viitealueen alarajan alapuolella 94 %:lla potilaista 28 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 68 IgG4-tautia sairastavaa potilasta, CD20+ B-solujen määrä väheni viitealueen alarajan alapuolelle viikkoon 2 mennessä 100 %:lla inebilitsumabilla hoidetuista potilaista ja pysyi viitealueen alarajan alapuolella 82 %:lla potilaista viikon 26 kohdalla ja 79 %:lla viikon 52 kohdalla, kun hoitoväli oli 6 kuukautta. B-solujen palautumiseen kuluva aika inebilitsumabin antamisen jälkeen ei tunneta.

NMOSD-potilailla ja IgG4-tautia sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten inebilitsumabitutkimusten satunnaistetun, kontrolloidun jakson (RCP) aikana hoidon aikana ilmenneitä lääkevasta-aineita (ADA) havaittiin 2,9 %:lla NMOSD-potilaista ja 8,8 %:lla IgG4-tautia sairastavista potilaista. ADA-positiivisella tilalla ei näyttänyt olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta PK- ja PD (B-solu) -parametreihin, eikä se vaikuttanut pitkäaikaiseen turvallisuusprofiiliin. ADA-tilalla ei ollut ilmeistä vaikutusta tehoon. Tätä vaikutusta ei voida kuitenkaan arvioida täysin inebilitsumabihoitoon liittyvien lääkevasta-aineiden vähäisen ilmaantumisen tähden.

Kliininen teho ja turvallisuus

Neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD)

Inebilitsumabin tehokkuutta NMOSD-taudin hoidossa tutkittiin satunnaistetussa (3:1), kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla, joilla oli AQP4-

IgG-seropositiivinen tai AQP4-IgG-seronegatiivinen NMOSD. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli ollut edeltävänä vuonna vähintään yksi akuutti NMOSD-pahenemisvaihe tai kahtena edeltävänä vuonna vähintään kaksi pahenemisvaihetta, joihin tarvittiin varahoitoa (esim. steroideja, plasmanvaihto, immunoglobuliini laskimoon), ja joilla EDSS-asteikon (toimintakyvyn arviointiasteikko, Expanded Disability Severity Scale) pistemäärä oli $\leq 7,5$ (potilaat, joiden pistemäärä oli 8,0, saivat osallistua tutkimukseen, jos he pystyivät kohtuudella osallistumaan siihen). Potilaat suljettiin pois, jos heitä oli aiemmin hoidettu immuunisalpaajahoidoilla kullekin hoidolle määritetyn aikavälin sisällä. Peruslääkitystä immunosuppressanttihoidoilla NMOSD-pahenemisvaiheiden estämiseksi ei sallittu. Potilaalle annettiin kaksi viikkoa kestävä, suun kautta otettava kortikosteroidilääkitys (ja yhden viikon asteittain vähenevä lääkitys) inebilitsumabihoidon alussa pivotaalitutkimuksessa.

Potilaita hoidettiin 300 mg:n inebilitsumabi-infusioilla laskimoon päivänä 1 ja päivänä 15 tai vastaavalla lumelääkkeellä, minkä jälkeen heitä seurattiin 197 vuorokauden ajan tai määritettyyn pahenemisvaiheeseen asti, mistä käytettiin nimitystä satunnaistettu, kontrolloitu jakso (RCP). Sokkoutettu ja riippumaton asiantuntijakomitea arvioi kaikki mahdolliset pahenemisvaiheet ja määrittä, täyttikö pahenemisvaihe tutkimussuunnitelmassa määritetyt kriteerit. Pahenemisvaiheen kriteereissä otettiin huomioon kaikki alueet, joihin NMOSD vaikuttaa (näköhermotulehdus, myeliitti, aivot ja aivorunko), ja ne sisälsivät kriteereitä, jotka perustuivat vain merkittäviin kliinisiin merkkeihin, sekä kriteereitä, jotka täydensivät vähäisempiä kliinisiä merkkejä magneettikuvauksella (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Yleiskuva tutkimussuunnitelmassa määritetyistä NMOSD-pahenemisvaiheen kriteereistä

Alue	Tyypilliset oireet	Vain kliiniset tulokset	Kliiniset JA radiologiset tulokset
Näköhermo	Näön sumeneminen Näön heikkeneminen Silmäkipu	Kahdeksan kriteeriä, jotka perustuvat näöntarkkuuden muutoksiin tai relatiiviseen afferenttiin mustuaisdefektiin (RAPD)	Kolme kriteeriä, jotka perustuvat näöntarkkuuden muutoksiin tai relatiiviseen afferenttiin mustuaisdefektiin (RAPD) ja vastaavan näköhermon magneettikuvaustuloksiin
Selkäydin	Syvä tai hermojuurikipu Raajan parestesia Heikkous Sulkijalihaksen toimintahäiriö Lhermitten oire (ei yksinään)	Kaksi kriteeriä, jotka perustuvat pyramidiradan, rakon/suoliston tai aistien toiminnan pistemääriin	Kaksi kriteeriä, jotka perustuvat pyramidiradan, rakon/suoliston tai aistien toiminnan pistemääriin JA vastaaviin selkäytimen magneettikuvaustuloksiin
Aivorunko	Pahoinvointi Vaikea oksentelu Vaikea hikka Muut neurologiset merkit (esim. kahtena näkeminen, dysartria, dysfagia, huimaus, okulomotorinen halvaus, heikkous, silmävärve, muu kraniaalihermon poikkeavuus)	Ei mitään	Kaksi kriteeriä, jotka perustuvat aivorungon/pikkuaivojen oireiden tai toiminnan muutosten pistemääriin JA vastaaviin aivorungon magneettikuvaustuloksiin

Alue	Tyypilliset oireet	Vain kliiniset tulokset	Kliiniset JA radiologiset tulokset
Aivot	Enkefalopatia Hypotalamuksen toimintahäiriö	Ei mitään	Yksi kriteeri, joka perustuu aivojen/aistien/pyramidira- an toiminnan pistemääriin JA vastaaviin aivojen magneettikuvaustuloksiin

Potilaat, joilla oli asiantuntijakomitean määrittämä pahenemisvaihe satunnaistetulla, kontrolloidulla jaksolla (RCP) tai joilla ei ollut pahenemisvaihetta päivän 197 käyntiin mennessä, poistuivat RCP-jaksosta ja heille annettiin mahdollisuus rekisteröityä OLP-jatkotutkimukseen ja aloittaa inebilitsumabihoito tai jatkaa sitä.

Tutkimukseen rekisteröitiin kaikkiaan 230 potilasta: 213 potilasta oli AQP4-IgG-seropositiivisia potilaita ja 17 oli seronegatiivisia potilaita; 174 potilasta hoidettiin inebilitsumabilla ja 56 potilasta sai lumelääkettä tutkimuksen RCP-jaksolla. Näistä 213:sta AQP4-IgG-seropositiivisesta potilaasta 161:tä hoidettiin inebilitsumabilla ja 52 potilasta sai lumelääkettä tutkimuksen RCP-jaksolla. Lähtötilanne- ja tehotulokset esitetään AQP4-IgG-seropositiivisille potilaille.

Lähtötilanteen demografiset ja tautiin liittyvät ominaisuudet tasapainotettiin kahden hoitoryhmän välillä (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. AQP4-IgG-seropositiivisten NMOSD-potilaiden demografiset ja lähtötilanneominaisuudet

Ominaisuus	Lumelääke N = 52	Inebilitsumabi N = 161	Yhteensä N = 213
Ikä (vuotta): keskiarvo (keskihajonta [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Ikä ≥ 65 vuotta, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Sukupuoli: Mies, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Sukupuoli: Nainen, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
EDSS-asteikko (toimintakyvyn arviointiasteikko): keskiarvo (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Taudin kesto (vuotta): keskiarvo (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Aiempien relapsien lukumäärä: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Vuotuinen relapsimäärä: keskiarvo (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Varahoito aloitettiin tarpeen mukaan NMOSD-pahenemisvaiheissa. Kaikki potilaat saivat esilääkitystä ennen tutkimuslääkkeen antamista infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli aika (päivinä) päivästä 1 asiantuntijakomitean määrittämän NMOSD-pahenemisvaiheen alkuun päivänä 197 tai sitä ennen. Tärkeitä toissijaisia lisäpätetapahtumia olivat EDSS-pistemäärän huononeminen lähtötilanteesta RCP-jakson viimeisellä käynnillä, muutos lähtötilanteesta alhaisen kontrastin silmien yhteisnäöntarkkuuden pistemäärässä, joka mitattiin alhaisen kontrastin Landolt C Broken Ring -menetelmällä RCP-jakson viimeisellä käynnillä, sekä NMOSD-tautiin liittyvien sairaalajaksojen lukumäärä. Potilaan EDSS-pistemäärän katsottiin huonontuneen, jos jokin seuraavista kriteereistä täyttyi: (1) Kahden tai useamman pisteen huononeminen EDSS-pistemäärässä potilailla, joiden lähtötilanteen pistemäärä oli 0; (2) yhden tai useamman pisteen huononeminen EDSS-pistemäärässä potilailla, joiden lähtötilanteen pistemäärä oli 1–5; (3) 0,5:n tai useamman pisteen huononeminen EDSS-pistemäärässä potilailla, joiden lähtötilanteen pistemäärä oli vähintään 5,5. Vaikka vertailuryhmää ei ollut käytettävissä avoimen tutkimusjakson aikana, vuotuinen pahenemisvaiheiden määrä koko satunnaistetun, kontrolloidun jakson ja avoimen jakson aikana määritettiin.

AQP4-IgG-seroposiitivisten potilaiden tulokset esitetään taulukossa 5 ja kuvassa 1. Tässä tutkimuksessa inebilitsumabihoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi asiantuntijakomitean määrittämän NMOSD-pahenemisvaiheen riskiä verrattuna lumelääkehoitoon (riskisuhde: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 %:n väheneminen asiantuntijakomitean määrittämän NMOSD-pahenemisvaiheen riskissä) AQP4-IgG-seroposiitivisilla potilailla. AQP4-IgG-seronegatiivisilla potilailla ei havaittu hoidosta saatua hyötyä.

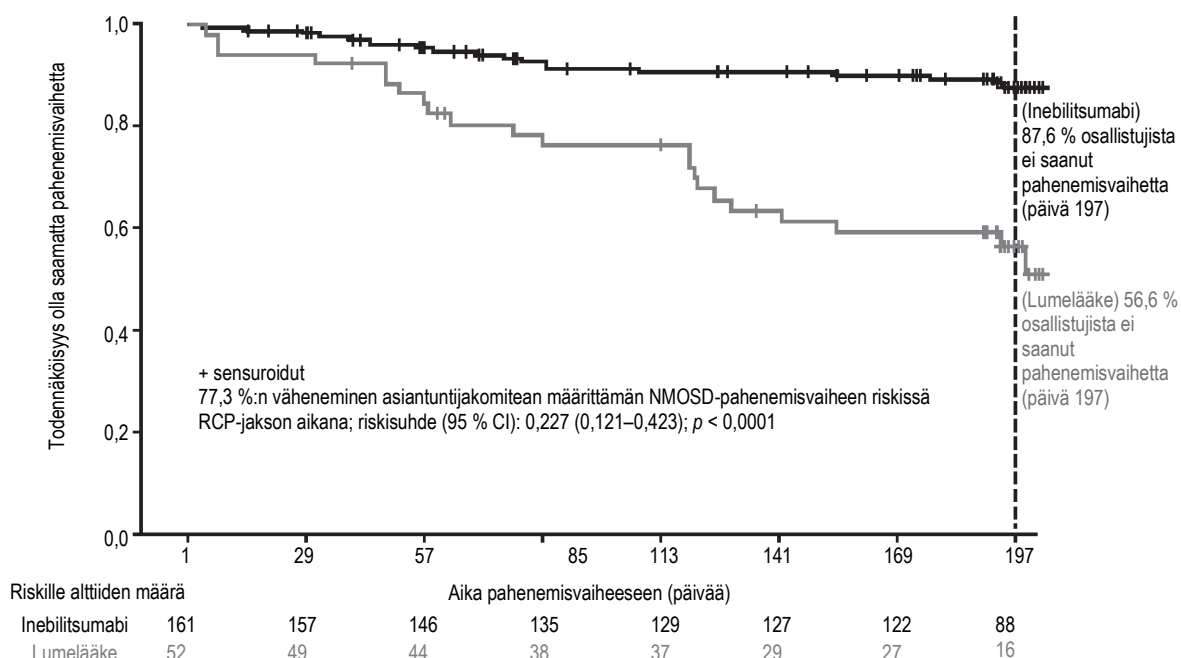
Inebilitsumabiryhmässä EDSS-pistemäärä huononi merkittävästi harvemmin kuin lumelääkeryhmässä (14,9 % vs. 34,6 % tutkittavista). Tutkimusryhmien välillä ei havaittu eroja alhaisen kontrastin silmien yhteisnäöntarkkuuden pistemäärässä). Magneettikuvauksessa havaittujen aktiivisten leesioden keskimääräinen yhteislukumäärä (1,7 vs. 2,3) ja keskimääräinen NMOSD-tautiin liittyvien sairaalassaolojen yhteislukumäärä (1,0 vs. 1,4) olivat pienemmät tutkimuksen inebilitsumabiryhmässä.

Taulukko 5. Keskeisen tutkimuksen tehotulokset AQP4-IgG-seroposiitivisessa NMOSD-taudissa

	Hoitoryhmä	
	Lumelääke N = 52	Inebilitsumabi N = 161
Aika asiantuntijakomitean määrittämään pahenemisvaiheeseen (ensisijainen tehon päätetapahtuma)		
Pahenemisvaiheen saaneiden potilaiden määrä (%)	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
p-arvo ^a	< 0,0001	

^a Coxin regressiomenetelmä, kun lumelääke on viiteryhmänä.

Kuva 1. Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta ensimmäiseen asiantuntijakomitean määrittämään NMOSD-pahenemisvaiheeseen RCP-jakson aikana AQP4-IgG-seroposiitivisilla potilailla



AQP4-IgG = akvaporini-4 immunoglobuliini G -vasta-aine; CI = luottamusväli; NMOSD = neuromyelitis optica -kirjon häiriöt; RCP = satunnaistettu, kontrolloitu jakso.

Koko RCP- ja OLP-jakson aikana vuotuinen asiantuntijakomitean määrittämien NMOSD-pahenemisvaiheiden määrä analysoitiin toissijaisena päätetapahtumana, ja inebilitsumabilla hoidettujen AQP4-IgG-seroposiitivisten potilaiden tulos oli 0,09.

Immunoglobuliini G4:ään liittyvä sairaus (IgG4-tauti)

Inebilitsumabin tehoa IgG4-taudin hoidossa tutkittiin satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, 52 viikon lumelääkekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon otettiin mukaan 135 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen IgG4-tauti. Potilailla oli aktiivinen tauti, joka oli määritetty kliinisten tai kuvantamis-, laboratorio- tai biopsialöydösten perusteella ja joka lääkärin arvion mukaan tarvitsi hoitoa. Tutkimukseen soveltuvilla potilailla oli äskettäin diagnosoitu tai uusiutunut IgG4-tauti, jota hoidettiin seulontavaiheessa glukokortikoideilla. Tauti oli jossain vaiheessa esiintynyt jossain ennalta määritellyssä elimessä ja täytti 2019 ACR/EULAR -luokituskriteerit.

Tutkija arvioi kaikki tutkimuksen aikana tapahtuneet mahdolliset taudin pahenemiset (flare) ja tämän jälkeen ne arvioi sokkoutettu ja riippumaton asiantuntijakomitea, joka määrittä, täyttikö taudin paheneminen yhden tai useamman tutkimussuunnitelmassa määritetyistä, elinkohtaisista taudin pahenemisen diagnostisista kriteereistä. Taudin pahenemiseksi katsottiin uudet/pahenevat oireet tai löydökset, jotka asiantuntijakomitea vahvisti ja jotka tutkijan arvion mukaan vaativat hoitoa. Edellytyksenä oli vaihtoehtoisten diagnoosien puuttuminen.

Potilaat saivat 300 mg inebilitsumabia tai lumelääkettä laskimoon satunnaistetun, kontrolloidun jakson päivänä 1, päivänä 15 ja päivänä 183. Potilaat saivat yhtenäistä glukokortikoidiannosta (vastasi 20 mg prednisonia vuorokaudessa) satunnaistamishetkellä. Tämän jälkeen vuorokausiannosta vähennettiin ennalta määritellysti 5 mg 2 viikon välein, kunnes lääkitys lopetettiin 8 viikon kuluttua.

Tutkimusenaikainen glukokortikoidien käyttö sallittiin IgG4-taudin pahenemisen hoitamiseen ja muihin tarkoituksiin, kuten tutkimushoidon esilääkityksenä, suun kautta otettavana glukokortikoidihoitona enintään 2 viikon ajan tai lisämunuaisen vajaatoiminnan hoitoon enintään 2,5 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa. Biologisten ja muiden kuin biologisten immuunipääpien samanaikainen käyttö tutkimuksen aikana oli kielletty. Potilaille, jotka olivat osallistuneet tutkimukseen satunnaistetun, kontrolloidun jakson loppuun saakka, tarjottiin mahdollisuutta osallistua OLP-jatkotutkimukseen ja aloittaa inebilitsumabihoito tai jatkaa sitä.

Tutkimusta varten seulottiin 227 potilasta. Tutkimukseen otettiin mukaan 135 IgG4-tautia sairastavaa potilasta, joista 68 satunnaistettiin saamaan inebilitsumabia ja 67 lumelääkettä. IgG4-tautia sairastavien potilaiden lähtötilanteen demografiset ja tautiin liittyvät ominaisuudet satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana olivat tasapainossa hoitoryhmien välillä (ks. taulukko 6). Vaikka vertailuryhmää ei ollut käytettävissä avoimen tutkimusjakson aikana, avoimen tutkimusjakson aikana hoidetut ja asiantuntijakomitean määrittämät taudin pahenemiset määritettiin.

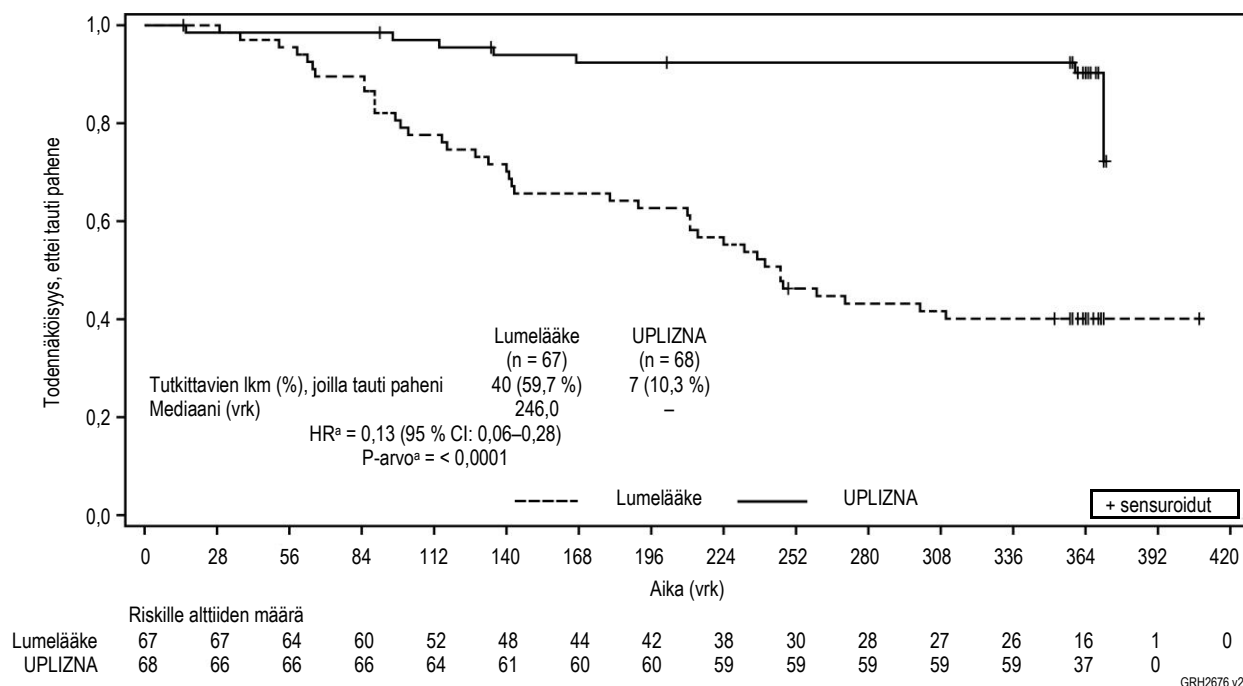
Taulukko 6. IgG4-tautia sairastavien potilaiden demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa

Ominaisuus	Lumelääke N = 67	Inebilitsumabi N = 68	Yhteensä N = 135
Ikä (vuotta): keskiarvo (keskihajonta [SD])	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Ikä ≥ 65 vuotta, n (%)	21 (31,3 %)	21 (30,9 %)	42 (31,1 %)
Sukupuoli: Mies, n (%)	49 (73,1 %)	39 (57,4 %)	88 (65,2 %)
Taudin kesto (vuotta): keskiarvo (SD)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
IgG4-taudin manifestaatio Diagnosoitu äskettäin	31 (46,3 %)	31 (45,6 %)	62 (45,9 %)
ACR/EULAR-luokituspisteet Keskiarvo (SD)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Aiempi IgG4-taudin muu kuin glukokortikoidihoito Kyllä	20 (29,9 %)	17 (25,0 %)	37 (27,4 %)
IgG4-taudin RI (Responder Index) -pisteet lähtötilanteessa Keskiarvo (SD)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

IgG4-tautia sairastavien potilaiden tulokset esitetään kuvassa 2 ja taulukossa 7.

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen tehon päätetapahtuma eli aika ensimmäiseen hoidettuun ja asiantuntijakomitean määrittämään IgG4-taudin pahenemiseen (flare), joka oli inebilitsumabiryhmässä pidempi kuin lumelääkeryhmässä (riskisuhde (HR): 0,13; $p < 0,0001$; ks. kuva 2). Myös tärkeät toissijaiset päätetapahtumat saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi (ks. taulukko 7).

Kuva 2. Ensisijainen päätetapahtuma – Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta ensimmäiseen hoidettuun ja asiantuntijakomitean määrittämään IgG4-taudin pahenemiseen (flare) satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana



^a Perustuu Coxin regressiomenetelmään, kun lumelääke on viiteryhmänä.

Potilaat, jotka eivät osallistuneet tutkimukseen satunnaistetun, kontrolloidun jakson loppuun saakka ja joilla ei esiintynyt hoidettua ja asiantuntijakomitean määrittämää taudin pahenemista (flare) satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana, sensuroitiin, kun hoito lopetettiin.

Taulukko 7. IgG4-tautia sairastavien potilaiden tärkeät toissijaiset tehotulokset

	Hoitoryhmä	
	Uplizna N = 68	Lumelääke N = 67
Hoidettujen ja asiantuntijakomitean määrittämien IgG4-taudin pahenemisten vuotuinen määrä	0,10	0,71
Määrien suhde (95 %:n luottamusväli) ^a	0,14 (0,06–0,31)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Täydellisen remission, jossa tauti ei vaadi hoitoa eikä ole pahentunut, viikolla 52 saavuttaneiden tutkittavien osuus^b	39 (57,4 %)	15 (22,4 %)
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^c	4,68 (2,21–9,91)	
p-arvo ^c	< 0,0001	

	Hoitoryhmä	
	Uplizna N = 68	Lumelääke N = 67
Täydellisen remission, jossa tauti ei vaadi kortikosteroidihoitoa eikä ole pahentunut, viikolla 52 saavuttaneiden tutkittavien osuus^d	40 (58,8 %)	15 (22,4 %)
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) ^c	4,96 (2,34–10,52)	
p-arvo ^c	< 0,0001	

^a Arvioitu negatiivisen binomiaalisen regression perusteella, kun lumelääke on viiteryhmänä.

^b Määritelty ilmeisen taudin aktiivisuuden puuttumisena (IgG4-taudin RI = 0 tai tutkijan päätös) viikolla 52, ei asiantuntijakomitean määrittämää taudin pahenemista (flare) RCP-jakson aikana eikä muuta taudin pahenemisen tai itse taudin hoitoa kuin vaadittu 8 viikon asteittain vähenevä glukokortikoidilääkitys.

^c Perustuu logistiseen regressiomalliin, kun lumelääke on viiteryhmänä.

^d Määritelty ilmeisen taudin aktiivisuuden puuttumisena (IgG4-taudin RI = 0 tai tutkijan päätös) viikolla 52, ei asiantuntijakomitean määrittämää taudin pahenemista (flare) RCP-jakson aikana eikä muuta taudin pahenemisen tai itse taudin kortikosteroidihoitoa kuin vaadittu 8 viikon asteittain vähenevä glukokortikoidilääkitys.

IgG4-taudin hoitoon käytetty glukokortikoidien keskimääräinen (SD) potilaskohtainen kokonaismäärä oli inebilitsumabiryhmässä pienempi kuin lumelääkeryhmässä: inebilitsumabiryhmässä käyttö prednisoniekvivalenttina oli keskimäärin (SD) 118,25 (438,97) mg ja lumelääkeryhmässä 1 384,53 (1 723,26) mg satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana. Glukokortikoidien keskimääräinen (SD) päivittäin käytetty määrä satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana oli glukokortikoideja käyttävää potilasta kohden inebilitsumabiryhmässä 3,34 (2,09) mg prednisoniekvivalenttina ja lumelääkeryhmässä 5,97 (4,20) mg prednisoniekvivalenttina. Glukokortikoidien keskimääräinen (SD) käytetty kokonaismäärä satunnaistetun, kontrolloidun jakson aikana oli glukokortikoideja käyttävää potilasta kohden inebilitsumabiryhmässä 1 148,71 (877,92) mg prednisoniekvivalenttina ja lumelääkeryhmässä 2 208,65 (1 707,56) mg prednisoniekvivalenttina.

Avoimesta jatkotutkimusjaksosta, jossa potilaat jatkoivat inebilitsumabihoitoa, saadut tiedot tukevat inebilitsumabin pitkäaikaista hoitovaikutusta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset inebilitsumabin käytöstä NMOSD-taudin ja IgG4-taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Inebilitsumabi annetaan infuusiona laskimoon. NMOSD-potilailla tehdyssä tutkimuksessa keskimääräinen maksimikonsentraatio oli 108 µg/ml (300 mg, toinen annos päivänä 15) ja kumulatiivinen käyrän alapuolelle jäävä alue (AUC) oli 2 980 µg×vrk/ml 26 viikkoa kestäneellä hoitojaksolla, jonka aikana NMOSD-potilaat saivat kaksi annosta laskimonsisäisesti 2 viikon välein. IgG4-tautia sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa keskimääräinen maksimikonsentraatio oli 127 µg/ml (300 mg, toinen annos päivänä 15) ja kumulatiivinen käyrän alapuolelle jäävä alue (AUC) oli 4 290 µg×vrk/ml 52 viikkoa kestäneellä hoitojaksolla, jonka aikana IgG4-tautia sairastavat potilaat saivat kaksi annosta laskimonsisäisesti 2 viikon välein ja kolmannen annoksen viikolla 26.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella inebilitsumabin arvioitu tyypillinen sentraalinen jakautumistilavuus oli 2,95 l ja perifeerinen 2,57 l.

Biotransformaatio

Inebilitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-luokan vasta-aine, joka hajoaa elimistöön laajalti jakautuneiden proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta.

Eliminaatio

Aikuisilla NMOSD-potilailla ja IgG4-tautia sairastavilla potilailla eliminaation terminaalinen puoliintumisaika oli noin 18 vuorokautta. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella arvioitu inebilitsumabin systeeminen puhdistuma oli 0,19 l/vrk (ensimmäisen asteen puhdistuma). Pienillä pitoisuuksilla inebilitsumabiin kohdistui todennäköisesti reseptori (CD19) -välitteinen puhdistuma, joka väheni aikaa myöten oletettavasti inebilitsumabihoidon aiheuttaman B-soluvajeen tähden.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Inebilitsumabia ei ole tutkittu nuorilla eikä lapsilla.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä ei vaikuttanut inebilitsumabin puhdistumaan.

Sukupuoli, rotu

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei sukupuolella tai rodulla ollut merkittävää vaikutusta inebilitsumabin puhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole suoritettu sen tutkimiseksi, kuinka munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa inebilitsumabiin. Monoklonaalisen IgG-luokan vasta-aineen suuren molekyylipainon ja hydrodynaamisen koon tähden inebilitsumabin ei odoteta suodattuvan glomeruluksen läpi. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella inebilitsumabin puhdistuma potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, oli verrattavissa potilaisiin, joilla oli normaali arvioitu glomerulusten suodatusnopeus.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole suoritettu sen tutkimiseksi, kuinka maksan vajaatoiminta vaikuttaa inebilitsumabiin. Kliinisissä tutkimuksissa inebilitsumabille ei ole altistettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia. Monoklonaaliset IgG-luokan vasta-aineet eivät ensisijaisesti poistu maksan kautta; siksi maksan toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan inebilitsumabin puhdistumaan. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lähtötilanteen maksantoiminnan biomarkkereilla (ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta inebilitsumabin puhdistumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Inebilitsumabi arvioitiin yhdistetyssä hedelmällisyys- ja alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa naaras- ja urospuolisilla huCD19 Tg -hiirillä 3 ja 30 mg/kg laskimonsisäisillä annoksilla. Valmisteella ei ollut vaikutusta alkion tai sikiön kehitykseen, mutta molemmilla testatuilla annoksilla ilmeni hoitoon liittyvä hedelmällisyysindeksin pieneneminen. Tämän tuloksen merkitystä ihmisille ei tunneta. Lisäksi

ilmeni B-solupopulaatioiden vähenemistä B-solukehityskohdassa hiiren sikiöissä, jotka syntyivät inebilitsumabilla hoidetuille eläimille, verrattuna kontrollieläinten jälkeläisiin, mikä viittaa siihen, että inebilitsumabi läpäisee istukan ja vähentää B-solumäärää.

Yhdistetyssä hedelmällisyys- ja alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa kerättiin vain niukasti toksikokineettisiä näytteitä; ensimmäisen annoksen maksimipitoisuuden (C_{max}) perusteella altistus 300 mg:n kliiniseen hoitoannokseen verrattuna oli naaraspuolisilla huCD19 Tg -hiirillä 0,4-kertainen annoksella 3 mg/kg ja 4-kertainen annoksella 30 mg/kg.

Synnytystä edeltävässä ja sen jälkeisessä kehitystutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä inebilitsumabin antaminen emoilte tiineyspäivästä 6 imetyspäivään 20 vähensi jälkeläisten B-solupopulaatioita synnytyksen jälkeisen päivän 50 kohdalla. Jälkeläisten B-solupopulaatiot palautuivat synnytyksen jälkeiseen päivään 357 mennessä. Inebilitsumabia saaneiden eläinten jälkeläisten immuunivaste neoantigeenille oli pienempi kuin kontrollieläinten jälkeläisillä, mikä viittaa normaalin B-solutoiminnan häiriintymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Natriumkloridi
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 80 [E433]
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Valmisteltu infuusioliuos pitää antaa välittömästi. Jos liuosta ei anneta välittömästi, säilytä sitä enintään 24 tuntia jääkaapissa 2–8 °C:ssa tai 4 tuntia huoneenlämmössä ennen infuusion aloittamista.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml konsentraattia injektiopullossa, joka on tyyppin 1 lasia ja jossa on elastomeerinen korkki ja sumunharmaa alumiininen repäisysojus.

Pakkauskoko 3 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Infuusioliuoksen valmistelu

Ennen laskimoinfuusion aloittamista valmistellun infuusioliuoksen pitää olla huoneenlämmössä 20–25 °C:ssa.

Konsentraatti on tutkittava silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta. Injektiopullo on hävitettävä, jos liuos on samea, siinä on värinmuutoksia tai se sisältää selviä vierashiukkasia.

- Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Injektiopulloa on säilytettävä pystyasennossa.
- Hanki infuusiopussi, jossa on 250 ml natriumkloridi-injektioliuosta 9 mg/ml (0,9 %). Älä käytä muita laimentimia inebilitsumabin laimentamiseen, koska niiden käyttöä ei ole testattu.
- Vedä 10 ml Uplizna-valmistetta kustakin pakkauksen kolmesta injektiopullost ja siirrä yhteensä 30 ml valmistetta 250 ml:n infuusiopussiin. Sekoita laimennettu liuos varovasti ylösalaisin kääntämällä. Älä ravista liuosta.

Hävitys

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1602/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Irlanti

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin Uplizna otetaan käyttöön kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien tiedotusvälineet, jakelun yksityiskohdat ja muut mahdolliset ohjelman piirteet.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenmaassa, jossa Uplizna-valmistetta markkinoidaan, kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/(omais)hoitajat, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän Uplizna-valmistetta, saavat käyttöönsä seuraavan koulutuspaketin / se toimitetaan heille:

- **potilaskortti**

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Tietoa siitä, että inebilitsumabihoito saattaa lisätä infektioiden, myös vakavien infektioiden, virusten reaktivaation, opportunististen infektioiden ja progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riskiä
- Varoitus siitä, että infektion tai PML:n merkkien ja oireiden ilmetessä on hakeuduttava varhain lääkärin hoitoon
- Varoitus terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat potilasta milloin tahansa hätätilanteet mukaan lukien, että potilas saa inebilitsumabia
- Hoitavan lääkärin/keskuksen yhteystiedot
- Viittaus pakkausselosteeseen

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Uplizna 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
inebilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg inebilitsumabia (10 mg/ml).

Laimentamisen jälkeen lopullinen infusoitava pitoisuus on 1,0 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, natriumkloridi, trehaloosidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
3 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Laimennettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä ravista.

Säilytä injektiopullot pystyasennossa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Anna valmisteltu infuusioliuos välittömästi. Jos liuosta ei anneta välittömästi, säilytä sitä enintään 24 tuntia jääkaapissa 2–8 °C:ssa tai 4 tuntia huoneenlämmössä ennen infuusion aloittamista.

Hävityspäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1602/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO (LASIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Uplizna 100 mg steriili konsentraatti
inebilitsumabi
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Ei saa ravistaa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Uplizna 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten inebilitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin, joka sisältää tärkeitä turvallisuuteen liittyviä tietoja, joista sinun on hyvä olla tietoinen ennen Uplizna-hoitoa ja hoidon aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Uplizna on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Uplizna-valmistetta
3. Miten Upliznaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Uplizna-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Uplizna on ja mihin sitä käytetään

Uplizna sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä inebilitsumabi, ja se kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Se on proteiini, joka vaikuttaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisen puolustusjärjestelmän) vasta-aineita tuottaviin soluihin nimeltä B-solut.

Uplizna on tarkoitettu aikuisille, joilla on

- Neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD), harvinainen sairaus, joka vaikuttaa silmä- ja selkäydinhermoihin. Sairauden ajatellaan johtuvan siitä, että immuunijärjestelmä hyökkää virheellisesti elimistön hermoja vastaan. Upliznaa annetaan NMOSD-potilaille, joiden B-solut tuottavat vasta-aineita akvaporiniini-4-nimistä proteiinia vastaan, jolla on tärkeä merkitys hermojen toiminnalle.
- Immunoglobuliini G4:ään liittyvä sairaus (IgG4-tauti), harvinainen sairaus, joka vaikuttaa useisiin elimiin. Taudissa elimistön puolustusjärjestelmä eli immuunijärjestelmä kääntyy kehon omia kudoksia vastaan ja vaurioittaa niitä. IgG4-tautia sairastavilla potilailla IgG4:ksi kutsuttujen vasta-aineiden pitoisuus saattaa olla korkea. IgG4-vasta-ainetta tuottavia B-soluja kertyy sairastuneisiin kudoksiin, mikä voi vaurioittaa elimiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Uplizna-valmistetta

Älä käytä Upliznaa

- jos olet **allerginen inebilitsumabille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea aktiivinen infektio, kuten B-hepatiitti.
- jos sinulla on aktiivinen tai hoitamaton piilevä (latentti) tuberkuloosi.

- jos sinulla on ollut progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML), melko harvinainen mutta vakava viruksen aiheuttama aivotulehdus.
- jos sinulle on kerrottu, että immuunijärjestelmässäsi on vakavia ongelmia.
- jos sinulla on syöpä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Upliznaa, jos:

- sinulla on tai uskot, että sinulla on infektio.
- olet joskus ottanut, otat nyt tai suunnittelet ottavasi lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmääsi, tai muita sairautesi hoitoja. Nämä lääkkeet saattavat lisätä riskiäsi saada infektio.
- sinulla on joskus ollut **B-hepatiitti** tai olet B-hepatiittiviruksen kantaja.
- sinulla on joskus ollut **C-hepatiitti** tai olet C-hepatiittiviruksen kantaja.
- olet äskettäin saanut rokotteen tai sinulle on annettu aika rokotteen saamiseksi. Sinun on saatava mahdollisesti tarvittavat rokotteet vähintään neljä viikkoa ennen Uplizna-hoidon aloittamista.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Uplizna voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, joita voivat olla päänsärky, pahoinvointi, uneliaisuus, hengenahdistus, kuume, lihaskipu, ihottuma, sydämentykytykset tai muut oireet. Hoito voidaan keskeyttää tai lopettaa, jos oireita ilmenee.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja Uplizna

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Raskaus

Upliznaa ei pidä käyttää raskauden aikana, koska se voi läpäistä istukan ja vaikuttaa lapseen. Jos voit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää ehkäisyä jatkuvasti sen jälkeen, kun alat saada Upliznaa. Jos lääkäri suosittelee hoidon lopettamista, jatka ehkäisyä kuuden kuukauden ajan viimeisen infuusion jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Uplizna äidinmaitoon. Jos imetät, keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa parhaasta tavasta ruokkia lapsesi, jos aloitat Uplizna-hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Upliznan ei odoteta vaikuttavan ajokykyysi tai koneidenkäyttökykyysi.

Uplizna sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 48 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) kussakin infuusiossa. Tämä vastaa 2 %:a aikuisille suositellusta suurimmasta päivittäisestä annoksesta.

3. Miten Upliznaa annetaan

Uplizna annetaan tiputtamalla (infuusiona) laskimoon sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta kanssasi samaa tautia sairastavien potilaiden hoidosta.

Suosittelun annos on 300 mg.

Ensimmäistä annosta seuraa kahden viikon kuluttua toinen annos ja sen jälkeen yksi annos kuuden kuukauden välein.

Sinulle annetaan muita lääkkeitä puolesta tunnista tuntiin ennen infuusiota haittavaikutusten riskin vähentämiseksi. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee sinua infuusion aikana ja tunnin ajan sen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee kanssasi Upliznan mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää sinulle sen riskit ja hyödyt ennen hoitoa.

Vakavat haittavaikutukset

Vakavimmat haittavaikutukset ovat infuusioon liittyvät reaktiot ja infektiot (ks. kohta 2). Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana tai myös hoidon loputtua. Saatat saada useamman kuin yhden haittavaikutuksen samanaikaisesti. Jos saat infuusioon liittyvän reaktion tai infektion, soita lääkärillesi tai mene lääkäriin välittömästi.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1:llä henkilöllä 10:stä)

- virtsatieinfektio
- nenän, kurkun, poskionteloiden ja/tai keuhkojen tulehdus
- vilustuminen
- influenssa
- nivelkipu
- selkäkipu
- vähentynyt immunoglobuliinien määrä
- veren lymfosyyttien (yhdentyyppinen veren valkosolu) normaalia alhaisempi määrä (lymfopenia)
- Uplizna-infuusion aiheuttama reaktio (ks. edeltä kohta Infuusioon liittyvät reaktiot)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1:llä henkilöllä 10:stä)

- veren neutrofiilien (yhdentyyppinen veren valkosolu) normaalia alhaisempi määrä, jota ilmenee joskus neljän tai useamman viikon kuluttua viimeisimmästä Uplizna-annoksesta (neutropenia, myöhään ilmenevä neutropenia)
- tavallisesti infektion aiheuttama poskionteloiden turpoaminen
- keuhkokuume
- selluliitti, mahdollisesti vakava bakteerin aiheuttama ihotulehdus
- vyöruusu (herpes zoster, kivulias, rakkuloita muodostava ihottuma yhdessä kehon osassa)
- lihaskipu
- kuume

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1:llä henkilöllä 100:sta)

- verenmyrkytys (sepsis), epätavallisen vakava vaste infektiolle
- progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML), melko harvinainen mutta vakava viruksen aiheuttama aivotulehdus
- märkäpesäke, tavallisesti bakteerien aiheuttama ihonalainen infektio
- bronkioliitti, viruksen aiheuttama hengitystietulehdus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Uplizna-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa 2–8 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä hiukkasia tai värinmuutoksia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Uplizna sisältää

- Vaikuttava aine on inebilitsumabi.
- Yksi injektiopullo sisältää 100 mg inebilitsumabia.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, natriumkloridi, trehaloosidihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Uplizna 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos, joka toimitetaan yhdessä, kolme injektiopulloa sisältävässä pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Alankomaat

Valmistaja

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Irlanti

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomesa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT YHDEN VUODEN
MARKKINOINTISUOJAA KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **yhden vuoden markkinointisuoja**

Lääkevalmistekomitea on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 11 kohdan määräykset ja katsoo, että uudesta terapeuttisesta käyttöaiheesta koituu merkitsevää kliinistä etua aiempiin hoitoihin verrattuna. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa.