

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Uplizna 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg inebilizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, 10 mg/ml-es koncentrációban. Hígítás után a végleges koncentráció 1,0 mg/ml.

Az inebilizumab rekombináns DNS-technológiával kínai hörcsög ovárium sejtvonalban létrehozott humanizált monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 16,1 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen – enyhén sárga oldat. Az oldat pH-ja körülbelül 6,0; ozmolalitása körülbelül 280 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Uplizna monoterápiaként javallott neuromyelitis optica spektrumzavarokban (NMOSD) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG) szeropozitívak (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az NMOSD kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elkezdeni, aki hozzáfér megfelelő orvosi támogatáshoz az esetleges súlyos reakciók, például az infúzióval összefüggő súlyos reakciók kezelése érdekében.

A beteget az infúzió alkalmazása alatt és az infúzió beadásának befejezését követő legalább egy órában monitorozni kell infúziós reakciók szempontjából (lásd 4.4 pont).

Az inebilizumab első dózisát megelőző vizsgálatok

A kezelés megkezdése előtt a következő vizsgálatokat kell elvégezni:

- Kvantitatív szérumimmunglobulinok szintjének vizsgálata, B-sejt-szám vizsgálata és teljes vérkép, beleértve a kvalitatív vérképet (lásd 4.3 és 4.4 pont).
- Hepatitis B-vírus (HBV) szűrése (lásd 4.3 és 4.4 pont).

- Hepatitis C-vírus (HCV) szűrése és kezelése az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt (lásd 4.4 pont).
- Az aktív tuberculosis értékelése és látens fertőzés kivizsgálása (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Minden immunizációt az immunizálási irányelvek szerint, az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt legalább 4 héttel kell alkalmazni élő vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó oltóanyagok esetén (lásd 4.4 pont).

Amennyiben a hatásosság hiányát vélhetően immunogenitás okozza, a kezelőorvosnak monitoroznia kell a B-sejt-számot, mint a klinikai hatás közvetlen mérőszámát (lásd 5.1 pont).

Adagolás

Kezdő dózisok

A javasolt telítő dózis 300 mg-os (3 db 100 mg-os injekciós üveg) intravénás infúzió, amelyet 2 hét múlva egy második 300 mg-os intravénás infúzió követ.

Fenntartó dózisok

Az ajánlott fenntartó dózis 300 mg-os intravénás infúzió 6 havonta. Az inebilizumab krónikus kezelésre szolgál.

Késleltetett vagy kimaradt dózis

Ha egy inebilizumab dózis kimarad, a lehető leghamarabb be kell adni, és nem szabad késleltetni a következő tervezett dózist.

Premedikáció az infúzióval összefüggő reakciók kezelésére

Fertőzések felmérése

Minden inebilizumab infúzió előtt meg kell határozni, hogy fennáll-e klinikailag jelentős fertőzés. Fertőzés esetén az inebilizumab infúzió beadását el kell halasztani, amíg a fertőzés meg nem szűnik.

A szükséges premedikáció

Kortikoszteroiddal (például 80-125 mg intravénás metilprednizolon vagy ezzel ekvivalens gyógyszer) végzett premedikáció alkalmazandó körülbelül 30 perccel minden egyes inebilizumab infúziót megelőzően; illetve egy antihisztamin (pl. 25-50 mg szájon át alkalmazott difenhidramin vagy ezzel ekvivalens gyógyszer) és egy lázcsillapító (pl. 500-650 mg szájon át alkalmazott paracetamol vagy ezzel ekvivalens gyógyszer) körülbelül 30-60 perccel minden egyes inebilizumab infúziót megelőzően (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Klinikai vizsgálatokban 6 idős (≥ 65 éves életkorú) betegnél alkalmaztak inebilizumabot. A rendelkezésre álló korlátozott adatok alapján nem szükséges a dózis módosítása a 65 évesnél idősebb betegek körében (lásd 5.2 pont).

Vese- és májkárosodás

Az inebilizumabot nem vizsgálták súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél. A vese- vagy májfunkció alapján történő dózismódosítás azonban nem indokolt, mert az immunglobulin (Ig) G monoklonális antitestek elsősorban nem a vesén vagy a májon keresztül ürülnek (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az inebilizumab biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

Az injekciós üveget nem szabad felrázni.

Az injekciós üveget függőlegesen állítva kell tárolni.

Az elkészített oldatot intravénásan, infúziós pumpán keresztül kell beadni a befejezésig (körülbelül 90 perc) növekvő sebességgel, steril, alacsony fehérjekötésű, 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line szűrőt tartalmazó intravénás szereléken keresztül az 1. táblázat ütemezése szerint.

1. táblázat Az alkalmazáshoz javasolt infúziós sebesség 250 ml-es intravénás zsákban való hígítás esetén

Eltelt idő (perc)	Infúziós sebesség (ml/óra)
0–30	2
31–60	125
61–befejezés	333

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos aktív fertőzés, beleértve az aktív krónikus fertőzéseket, mint például a hepatitis B
- Aktív vagy kezeletlen latens tuberculosis
- Multifocalis progresszív leukoencephalopathia (PML) az anamnézisben
- Súlyosan immunkárosodott állapot
- Aktív rosszindulatú megbetegedések

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Az infúzióval összefüggő reakciók és túlérzékenység

Az inebilizumab infúzióval összefüggő reakciókat és túlérzékenységi reakciókat okozhat, amelyek közé fejfájás, hányinger, aluszékonyság, nehézlégzés, láz, myalgia, bőrkiütés vagy más tünetek tartozhatnak. Az infúzióval összefüggő reakciók az első infúziónál voltak a leggyakoribbak, de a következő infúzióknál is megfigyelték azokat. Bár ritkán, súlyos infúziós reakciók előfordultak az inebilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont).

Az infúziót megelőzően

Kortikoszteroiddal (például 80-125 mg intravénás metilprednizolon vagy ezzel ekvivalens gyógyszer), antihisztaminnal (pl. 25-50 mg szájon át alkalmazott difenhidramin vagy ezzel ekvivalens gyógyszer) és lázcsillapítóval (pl. 500-650 mg szájon át alkalmazott paracetamol vagy ezzel ekvivalens gyógyszer) végzett premedikáció alkalmazandó (lásd 4.2 pont). A kulcsfontosságú (pivótális) vizsgálatban egy kéthetes, szájon át alkalmazandó kortikoszteroid-kezelést (plusz 1 héten át tartó fokozatos kortikoszteroid-dóziscsökkentést) alkalmaztak az inebilizumab-kezelés elején (lásd 5.1 pont).

Az infúzió során

A beteget monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciók szempontjából. Az infúziós reakciók kezelésére vonatkozó ajánlások a reakció típusától és súlyosságától függenek. Életveszélyes infúziós reakciók esetén a kezelést haladéktalanul és véglegesen le kell állítani, és megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni. Kevésbé súlyos infúziós reakciók esetén a kezelés része lehet az infúzió átmeneti leállítása, az infúziós sebesség csökkentése és/vagy tüneti kezelés alkalmazása.

Az infúziót követően

A beteget az infúzió alkalmazásának befejezését követő legalább egy órában monitorozni kell infúziós reakciók szempontjából.

Fertőzések

Az inebilizumab a limfocitaszám és az Ig-szintek csökkenését okozza a perifériás vérben a B-sejt-szám csökkenésének hatásmechanizmusával összhangban. Beszámoltak a neutrofilszám csökkenéséről is. Az inebilizumab ezért növelheti a fertőzések iránti fogékonyságot (lásd 4.8 pont).

Az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt friss (6 hónapon belüli), kvantitatív és immunglobulinokat tartalmazó teljes vérvérkép készítendő. A kvantitatív vérvérkép és immunglobulinokat tartalmazó teljes vérvérkép értékelése javasolt a kezelés során időszakosan, illetve a kezelés leállítását követően is a B-sejt-szám emelkedéséig. Minden inebilizumab infúzió előtt meg kell határozni, hogy fennáll-e klinikailag jelentős fertőzés. Fertőzés esetén az inebilizumab infúzió beadását el kell halasztani, amíg a fertőzés meg nem szűnik. A betegeket utasítani kell arra, hogy azonnal jelentsék a fertőzés tüneteit kezelőorvosuknak. Fontolóra kell venni a kezelés leállítását, ha a betegnél súlyos opportunist fertőzés alakul ki, vagy kiújuló fertőzés esetén, ha az Ig-szintek immunkárosodást mutatnak.

Az inebilizumabbal kezelt NMOSD-betegek által jelentett leggyakoribb fertőzések a randomizált, kontrollált időszak és a nyílt elrendezésű időszak során többek közt a húgyúti fertőzések (26,2%), a nasopharyngitis (20,9%), a felső légúti fertőzések (15,6%), az influenza (8,9%) és a bronchitis (6,7%) voltak.

Hepatitis B-vírus-reaktiváció

A HBV-reaktiváció kockázatát figyelték meg más B-sejt-depletáló antitestekkel. Az inebilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból kizárták a krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeket. Az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV-szűrést kell végezni. Az inebilizumab nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek HBV-fertőzés miatt aktív hepatitisük van, és hepatitis B felületi antigénre (HBsAg) vagy hepatitis B mag antigén elleni antitestre (HBcAb) pozitívak. A HBV [HBsAg+] krónikus hordozóinak májbetegségekre specializálódott szakemberrel kell konzultálniuk a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során (lásd 4.3 pont).

Hepatitis C-vírus

Az inebilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból kizárták a krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegeket. Az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt a HCV kiindulási szűrése szükséges a vírus kimutatásához és a vírus elleni kezelés megkezdéséhez.

Tuberculosis

Az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt a betegeket értékelni kell aktív tuberculosis szempontjából, és tesztelni kell látens fertőzésre. Aktív tuberculosissal vagy az anamnézisében szereplő megfelelő kezelés nélkül pozitív tuberculosis szűrési eredménnyel diagnosztizált betegeknél fertőző betegségekre specializálódott szakemberekkel kell konzultálni az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A PML az agy opportunista vírusfertőzése, amelyet a John Cunningham-vírus (JCV) okoz, jellemzően olyan betegeknél fordul elő, akiknek károsodott az immunrendszere, és halálhoz vagy súlyos rokkantsághoz vezethet. PML-hez vezető JCV-fertőzést figyeltek meg más B-sejt-depletáló antitestekkel kezelt betegeknél.

Inebilizumabban végzett klinikai vizsgálatokban egy vizsgálati alany meghalt, miután olyan új agyi laesiók alakultak ki nála, amelyekre nem tudtak megállapítani végleges diagnózist. A differenciáldiagnózisban azonban atípusos NMOSD-roham, PML vagy akut disszeminált encephalomyelitis tartozott.

Az orvosoknak figyelniük kell azokat a klinikai tüneteket vagy mágneses rezonanciás képalkotó (MRI-) leleteket, amelyek PML-re utalhatnak. Az MRI-leletek a klinikai jelek vagy tünetek előtt nyilvánvalók lehetnek. A PML-lel összefüggő jellemző tünetek változatosak, napok, hetek alatt progrediálnak, és idetartozhat a fokozódó gyengeség a test egyik felén vagy a végtagok ügyetlensége, a látászavar, illetve a gondolkodás, az emlékezet vagy a tájékozódóképesség megváltozása, amely zavartsághoz és a személyiség változásához vezet.

A PML-re utaló első jel vagy tünet megjelenése esetén az inebilizumabban végzett kezelést fel kell függeszteni, amíg a PML diagnózisát ki nem zárják. Fontolóra kell venni a további vizsgálatot, ideértve a neurológiai konzultációt, a lehetőleg kontrasztanyaggal végzett MRI felvételt, a liquor tesztelését JC-vírus DNS-re és az ismételt neurológiai vizsgálatokat. A diagnózis megerősítése esetén az inebilizumab-kezelést le kell állítani.

Késői neutropenia

Későn megjelenő neutropenia eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). Bár néhány eset 3. stádiumú, az esetek többsége 1 vagy 2. stádiumú volt. Későn megjelenő neutropenia eseteiről számoltak be legalább 4 héttel az utolsó inebilizumab infúziót követően. Fertőzés jeleit és tüneteit mutató betegeknél javasolt a vér neutrophilszintjének mérése.

Súlyosan immunkárosodott betegek kezelése

A súlyosan immunkárosodott állapotban lévő betegek nem kezelhetők addig, amíg a kórállapot meg nem szűnik (lásd 4.3 pont).

Az inebilizumabot nem vizsgálták együtt más immunszuppresszív szerekkel. Más immunszuppresszív szerekkel kombinációban alkalmazva figyelembe kell venni a fokozott immunszuppresszív hatás lehetőségét.

Ismerten veleszületett vagy szerzett immunhiányos betegeket, ideértve a HIV-fertőzést vagy a lépeltávolítást, nem vizsgálták.

Vakcinációk

Minden immunizációt az immunizálási irányelvek szerint, az inebilizumab-kezelés megkezdése előtt legalább 4 héttel kell alkalmazni. Az inebilizumab-terápiát követően alkalmazott élő vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó oltóanyagokkal végzett immunizáció hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták. Az élő, attenuált vagy élő kórokozót tartalmazó oltóanyagokkal végzett vakcináció nem ajánlott a kezelés alatt és addig, amíg a B-sejtek száma nem emelkedik.

A terhesség során inebilizumabnak kitett anyák csecsemői nem kaphatnak élő vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó oltóanyagot azelőtt, hogy megerősítenék a csecsemő B-sejt-számának helyreállítását. Az inebilizumabnak kitett csecsemők B-sejt-depléciója növelheti az élő vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó oltóanyagok jelentette kockázatot. A nem élő kórokozót tartalmazó vakcinák, ha indokolt, beadhatók a B-sejt- és Ig-szint emelkedése előtt, de fontolóra kell venni a

képzett szakemberrel folytatott konzultációt annak felmérése érdekében, hogy protektív immunválasz létrejött-e.

A B-sejt-szám emelkedéséhez szükséges idő

Az inebilizumab alkalmazását követően a B-sejt-szám emelkedéséig szükséges idő nem ismert. A B-sejt-depléció normál érték alsó határa alatti szintje a betegek 94%-ánál fennmaradt a kezelés után legalább 6 hónapig.

Terhesség

Az inebilizumab alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt és olyan fogamzóképes korban lévő nőknél, akik nem használnak fogamzásgátlást (lásd 4.6 pont). A betegeket utasítani kell arra, hogy ha terhesek vagy gyermeket szeretnének az inebilizumab alkalmazása alatt, tájékoztatniuk kell a kezelésüket végző egészségügyi szakembert. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (olyan módszert, amely kevesebb mint 1%-os terhességi arányt eredményez), amíg Uplizna-t kapnak, és az Uplizna utolsó alkalmazását követő 6 hónapban.

Roszzindulatú daganatok

Az immunmoduláló gyógyszerek növelhetik a rosszzindulatú daganatok kockázatát. Az inebilizumabban kapcsolatban NMOSD-ben rendelkezésre álló korlátozott tapasztalatok alapján (lásd 4.8 pont) a jelenlegi adatok nem utalnak a rosszzindulatú daganatok fokozott kockázatára. Jelenleg azonban nem zárható ki a szolid tumorok kialakulásának esetleges kockázata.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 48,3 mg nátriumot tartalmaz dózisonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A terápiás antitestek elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren át történő kiürülés. A terápiás antitestek clearance-ében nem játszanak szerepet a citokróm P450 enzimek, az efflux pumpák és a fehérjekötő mechanizmusok. Ezért az inebilizumab és más gyógyszerek közti farmakokinetikai kölcsönhatás esetleges kockázata alacsony.

Vakcináció

Az inebilizumab-terápiát követően élő vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó oltóanyagokkal végzett immunizáció hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták. A vakcinációra adott válasz gyengülhet, ha a B-sejtek száma alacsony. Javasolt, hogy a betegek fejezzék be az immunizációt az inebilizumab-terápia kezdete előtt (lásd 4.4 pont).

Immunszuppresszív szerek

Az inebilizumabot erre az indikációra monoterápiaként vizsgálták, és monoterápiaként történő alkalmazásra szolgál. Nem állnak rendelkezésre adatok az inebilizumab más immunszuppresszív szerekkel való kombinációjának biztonságosságáról és hatásosságáról. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban egy kéthetes, szájon át alkalmazandó kortikoszteroid-kezelést (plusz 1 héten át tartó fokozatos kortikoszteroid-dóziscsökkentést) alkalmaztak az inebilizumab első alkalmazását követően valamennyi vizsgálati alanyánál.

Az inebilizumab egyidejű alkalmazása immunszuppresszív szerekkel, ideértve a szisztémás kortikoszteroidokat, növelheti a fertőzés kockázatát. Az inebilizumab B-sejtekre és immunglobulinokra gyakorolt hatása az alkalmazását követően 6 hónapig vagy még tovább fennállhat.

Inebilizumab-kezelés más, hosszú immunológiai hatású immunszuppresszív terápia után történő megkezdése esetén, illetve más, hosszú immunológiai hatású immunszuppresszív terápia inebilizumab után történő megkezdése esetén ezen gyógyszerek hatásának időtartamát és hatásmechanizmusát figyelembe kell venni az esetleges összeadódó immunszuppresszív hatások miatt (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (olyan módszert, amely kevesebb mint 1%-os terhességi arányt eredményez), amíg Uplizna-t kapnak, és az Uplizna utolsó alkalmazását követő 6 hónapban.

Terhesség

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az inebilizumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az inebilizumab humanizált IgG1 monoklonális antitest, és az immunglobulinokról ismert, hogy áthatolnak a placentán. A terhesség alatt más B-sejt-depletáló antitesteknek kitett anyák csecsemőinél átmeneti perifériás B-sejt-deplécióról és lymphocytopeniáról számoltak be.

Állatkísérletek nem jeleznek közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukív toxicitást tekintve; az utódok magzati májában azonban B-sejt-depléciót mutattak ki (lásd 5.3 pont).

Az inebilizumabbal végzett kezelés terhesség alatt kerülendő, kivéve, ha az anyát érintő esetleges előny meghaladja a magzatot érintő esetleges kockázatot.

Terhesség alatti expozíció esetén B-sejt-deplécióra lehet számítani az újszülötteknél a készítmény farmakológiai tulajdonságai és az állatkísérletek eredményei miatt (lásd 5.3 pont). A B-sejt-depléció potenciális időtartama a méhben inebilizumabnak kitett csecsemőknél, és a B-sejt-depléció hatása a vakcinák biztonságosságára és hatásosságára nem ismert (lásd 4.4 és 5.1 pont). Következésképpen az újszülötteket monitorozni kell B-sejt-depléció szempontjából, és az élő vírust tartalmazó vakcinákkal, például a Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vakcinával végzett vakcinációt el kell halasztani, amíg a csecsemő B-sejt-száma helyre nem áll (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem vizsgálták az inebilizumab alkalmazását nőknél szoptatás alatt. Nem ismert, hogy az inebilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Embernél az IgG antitestek a szülés utáni első néhány napban kiválasztódnak az anyatejbe, majd ezt követően koncentrációjuk hamarosan alacsony szintre csökken.

Következésképpen nem zárható ki a szoptatott gyermekre nézve a kockázat ez alatt a rövid időszak alatt. Ezt követően az Uplizna klinikailag indokolt esetben alkalmazható szoptatás alatt. Ha azonban a beteget a terhesség utolsó néhány hónapjáig kezelték Uplizna-val, akkor a szoptatás közvetlenül szülés után elkezdhető.

Termékenység

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre az inebilizumabnak az emberi termékenységre gyakorolt hatásáról; állatkísérletek azonban csökkent termékenységet mutattak. E nem klinikai eredmények klinikai jelentősége nem ismert (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mostanáig közölt farmakológiai aktivitási adatok és mellékhatások azt mutatják, hogy az inebilizumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az inebilizumabbal kezelt betegek által jelentett leggyakoribb mellékhatások húgyúti fertőzések (26,2%), nasopharyngitis (20,9%), felső légúti fertőzések (15,6%), arthralgia (17,3%) és hátfájás (13,8%) voltak a randomizált, kontrollós időszakban és a nyílt elrendezésű időszakban egyaránt.

Az inebilizumabbal kezelt betegek által jelentett leggyakoribb súlyos mellékhatások a randomizált, kontrollós időszakban és a nyílt elrendezésű időszakban a fertőzések (11,1%) (beleértve a húgyúti fertőzéseket [4%] és a pneumóniát [1,8%]), illetve az NMOSD (1,8%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az NMOSD-ben alkalmazott inebilizumab klinikai vizsgálatában közölt mellékhatások felsorolása a 2. táblázatban található a következő gyakorisági kategóriák szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat Mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	húgyúti fertőzés, légúti fertőzés, nasopharyngitis, influenza	Nagyon gyakori
	pneumonia, cellulitis, herpes zoster, sinusitis	Gyakori
	sepsis, subcutan tályog, bronchiolitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lymphopenia, neutropenia, késői neutropenia	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia, hátfájás	Nagyon gyakori

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások	Gyakoriság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	csökkent immunglobulinszintek	Nagyon gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	infúzióval összefüggő reakció	Nagyon gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval összefüggő reakciók

Az inebilizumab infúzióval összefüggő reakciókat okozhat, amelyek közé fejfájás, hányinger, aluszékonyság, nehézlégzés, láz, myalgia, bőrkiütés és más tünetek tartozhatnak. Minden beteg kapott premedikációt. Infúziós reakciókat az NMOSD-ban szenvedő betegek 9,2%-ánál figyeltek meg az első inebilizumab-kezelés során, összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 10,7%-ával. Az infúzióval összefüggő reakciók az első infúzió esetén voltak a leggyakoribbak, de a következő infúzióknál is megfigyelték azokat. Az inebilizumabbal kezelt betegeknél közölt infúzióval összefüggő reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt.

Fertőzések

A randomizált kontrollos időszakban és a nyílt elrendezésű időszakban az NMOSD-ban szenvedő, inebilizumabbal kezelt betegek 74,7%-a számolt be fertőzésről. A leggyakoribb fertőzések többek közt a húgyúti fertőzések (26,2%), a nasopharyngitis (20,9%), a felső légúti fertőzések (15,6%), az influenza (8,9%) és a bronchitis (6,7%) voltak. Az egynél több, inebilizumabbal kezelt beteg által közölt súlyos fertőzés a húgyúti fertőzés (4,0%) és a pneumonia (1,8%) volt. A fertőzés esetén elvégzendő tennivalókat lásd 4.4 pont.

Opportunista és súlyos fertőzések

A randomizált kontrollos időszak során egyik kezelési csoportban sem fordult elő oportunist fertőzés. Egy, inebilizumabbal kezelt betegnél fordult elő egyetlen, 4. fokú fertőző mellékhatás (atípusos pneumonia). A nyílt elrendezésű időszakban két, inebilizumabbal kezelt beteg (0,9%) tapasztalt oportunist fertőzést (ezek közül egyet nem erősítettek meg), és három, inebilizumabbal kezelt beteg (1,4%) tapasztalt 4. fokú fertőző mellékhatást. A fertőzés esetén elvégzendő tennivalókat lásd 4.4 pont.

A laboratóriumi vizsgálatok eltérései

Csökkent immunglobulinszintek

Az inebilizumab alkalmazásával, a hatásmechanizmusának megfelelően, az átlagos immunglobulinszintek csökkentek. A 6,5 hónapos nyílt elrendezésű időszak végén a normál érték alsó határa alatti értékeket mutató betegek aránya a következő volt: IgA 9,8% inebilizumab és 3,1% placebo, IgE 10,6% inebilizumab és 12,5% placebo, IgG 3,8% inebilizumab és 9,4% placebo, illetve IgM 29,3% inebilizumab és 15,6% placebo. Az IgG-szint csökkenésének egyetlen mellékhatását jelentették (2. fokú a nyílt elrendezésű időszak során). A normál érték alsó határa alatti IgG-szinteket mutató, inebilizumabbal kezelt betegek aránya az 1. évben 7,4%, a 2. évben 9,9% volt. 3,2 éves medián expozíció mellett a közepesen súlyos IgG-szint-csökkenés (300 – <500 mg/dl) gyakorisága 14,2%, a súlyos IgG-szint-csökkenés (<300 mg/dl) gyakorisága 3,6% volt.

Csökkent neutrophilszám

6,5 hónapos kezelést követően $1,0-1,5 \times 10^9/l$ közötti (2. fokú) neutrophilszámokat figyeltek meg az inebilizumabbal kezelt betegek 7,5%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 1,8%-ával. $0,5-1,0 \times 10^9/l$ közötti (3. fokú) neutrophilszámokat figyeltek meg az inebilizumabbal kezelt betegek 1,7%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 0%-ával. A neutropenia általában átmeneti volt, és nem társult súlyos fertőzésekkel.

Csökkent lymphocytaszám

6,5 hónapos kezelést követően gyakrabban figyeltek meg lymphocytaszám-csökkenést az inebilizumabbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél: $500-< 800/mm^3$ közötti (2. fokú) lymphocytaszámokat figyeltek meg az inebilizumabbal kezelt betegek 21,4%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 12,5%-ával. $200-< 500/mm^3$ közötti (3. fokú) lymphocytaszámokat figyeltek meg az inebilizumabbal kezelt betegek 2,9%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 1,8%-ával. Ez az eredmény megfelel a B-sejt-depletáló hatásmechanizmusnak, mivel a B-sejtek a lymphocytapopuláció alcsoportját képezik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az autoimmun betegségben szenvedő betegeknél vizsgált legmagasabb inebilizumab-dózis 1200 mg volt, amelyet két 600 mg-os intravénás infúzióban adtak be 2 hét elteltével. A mellékhatások hasonlóak voltak az inebilizumab kulcsfontosságú (pivótális) klinikai vizsgálatában megfigyeltekhez képest.

Túlادagolás esetén nincs speciális ellenszer. Az infúziót azonnal meg kell szakítani, és a beteget meg kell figyelni az infúzióval összefüggő reakciók szempontjából (lásd 4.4 pont). A beteget gondosan monitorozni kell mellékhatások jelei vagy tünetei szempontjából, és szükség esetén szupportív kezelést kell indítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, monoklonális antitestek, ATC kód: L04AG10

Hatásmechanizmus

Az inebilizumab egy monoklonális antitest, amely specifikusan kötődik a CD19 fehérjéhez, egy sejtfelszíni antigénhez, amely a pre-B és az érett B-sejt lymphocytákon van jelen, ideértve a plazmablastokat és néhány plazmasejtet is. A B-lymphocyták sejtfelszínéhez kötődést követően az inebilizumab támogatja az antitestfüggő sejtes cytolyist (ADCC) és az antitestfüggő sejtes phagocytosist (ADCP). A B-sejtek feltehetően központi szerepet játszanak az NMOSD patogenezésében. A pontos mechanizmus, amelynek révén az inebilizumab kifejti terápiás hatását NMOSD-ben, nem ismert, de feltehetően szerepet játszik benne a B-sejt-depléciónak, és része lehet benne az antitest-kiválasztás szuppressziójának, az antigén-prezentációnak, a B-sejt-T-sejt kölcsönhatásnak és a gyulladásos mediátorok termelésének.

Farmakodinámiai hatások

Az inebilizumab farmakodinamikáját CD20+ B-sejt-próbával mérték, mivel az inebilizumab befolyásolhatja a CD19+ B-sejt próbát. Az inebilizumab-kezelés csökkenti a vérben a CD20+ B-sejtek számát az infúziót követő 8 napban. Egy 174 beteggel végzett klinikai vizsgálatban a CD20+ B-sejtek száma a normál érték alsó határa alá csökkent 4 hétig az inebilizumabbal kezelt betegek 100%-ánál, és a betegek 94%-ánál a normál érték alsó határa alatt maradt a kezelés megkezdését követő 28 hétig. Az inebilizumab alkalmazását követően a B-sejt-szám növekedéséig szükséges idő nem ismert.

Az NMOSD-betegekkel végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban a gyógyszerellenes antitestek (ADA) prevalenciája 14,7% volt a nyílt elrendezésű időszak végén; a kezelés hatására kialakuló ADA összegzett gyakorisága 7,1% volt (225-ből 16), és az ADA-pozitív időpontok előfordulása és titere az inebilizumab-kezeléssel idővel csökkent. Úgy tűnt, az ADA-pozitív státusznak nem volt klinikailag jelentős hatása a PK és PD (B-sejt) paraméterekre, és nem befolyásolta a hosszú távú biztonságossági profilt. Az ADA-státusznak nem volt nyilvánvaló hatása a hatásossági kimenetelre; a hatás azonban nem mérhető teljesen, tekintettel az inebilizumab-kezeléssel összefüggő ADA alacsony előfordulására.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az NMOSD kezelésére alkalmazott inebilizumab hatásosságát egy randomizált (3:1), kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték AQP4-IgG szeropozitív vagy szeronegatív NMOSD-vel diagnosztizált felnőtt betegeknél. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik legalább egy akut NMOSD-rohamot tapasztaltak az előző évben, vagy legalább 2 olyan rohamot az előző 2 évben, amely mentő kezelést (például szteroidokat, plazmacserét, intravénás immunglobulint) igényelt, és kibővített rokkantsági súlyossági skála (Expanded Disability Severity Scale, EDSS) pontszámuk $\leq 7,5$ volt (a 8,0 pontszámú betegek alkalmasak voltak a vizsgálatra, ha a beteg észszerűen képes volt a részvételre). A betegeket kizárták, ha korábban immunszuppresszáns kezelést kaptak az egyes terápiákhoz meghatározott időintervallumon belül. Az NMOSD-rohamok megelőzésére szolgáló immunszuppresszáns háttérterápiák nem voltak engedélyezettek. A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban egy kéthetes, szájon át alkalmazandó kortikoszteroid-kezelést (plusz 1 héten át tartó fokozatos kortikoszteroid-dóziscsökkentést) alkalmaztak az inebilizumab-kezelés elején.

A betegeket az 1. és a 15. napon 300 mg intravénás inebilizumab infúzióval vagy az azzal küllemében megegyező placebóval kezelték, majd egy legfeljebb 197 napig vagy egy elbírált rohamig tartó időszak következett, amelyet randomizált, kontrollós időszaknak neveztek. Az összes potenciális rohamot vakosított, független elbíráló bizottság értékelt, amely meghatározta, hogy a roham megfelelt-e a vizsgálati tervben meghatározott kritériumoknak. A rohamokra vonatkozó kritériumok az NMOSD által érintett valamennyi területen (látóideg, myelitis, agy és agytörzs) fellépő rohamokat elfogadták, és kizárólag lényeges klinikai megjelenésen alapuló kritériumok, illetve olyan kritériumok tartoztak közéjük, amelyek MRI alkalmazásával felerősítették a mérsékelt klinikai leleteket (lásd 3. táblázat).

3. táblázat Egy NMOSD-roham vizsgálati terv által meghatározott kritériumainak áttekintése

Terület	Jellemző tünetek	Csak klinikai leletek	Klinikai PLUSZ radiológiai leletek
Látóideg	Homályos látás Látás elvesztése Szemfájdalom	8 kritérium a látásélesség változása vagy relatív afferens pupilladefectus (RAPD) alapján	3 kritérium a látásélesség változása vagy RAPD jelenléte plusz a megfelelő látóideg MRI-leletek jelenléte alapján
Gerincvelő	Mély vagy radicularis fájdalom Végtag paraesthesia Gyengeség Záróizom-diszfunkció Lhermitte-jel (nem izolációban)	2 kritérium a pyramidalis, a húgyhólyag/bél vagy a szenzoros funkcionális pontszámok alapján	2 kritérium a pyramidalis, a húgyhólyag/bél vagy a szenzoros funkcionális pontszámok PLUSZ a megfelelő gerincvelői MRI-leletek alapján

Terület	Jellemző tünetek	Csak klinikai leletek	Klinikai PLUSZ radiológiai leletek
Agytörzs	Hányinger Nehezen kezelhető hányás Nehezen kezelhető csuklás Egyéb neurológiai jelek (például kettőslátás, dysarthria, dysphagia, vertigo, oculomotoros bénulás, gyengeség, nystagmus, egyéb agyideg-rendellenesség)	Nincs	2 kritérium a tünetek vagy az agytörzsi/kisagyi funkcionális pontszámok PLUSZ a megfelelő agytörzsi MRI-leletek alapján
Agy	Encephalopathia Hipotalamusz diszfunkció	Nincs	1 kritérium a cerebrális/szenzoros/pyramidalis funkcionális pontszámok PLUSZ a megfelelő agyi MRI-leletek alapján

Azok a betegek, akik az elbíráló bizottság által meghatározott rohamot tapasztaltak a randomizált, kontrollós időszakban, vagy akik roham nélkül teljesítették a 197. napi vizitet, kiléptek a randomizált, kontrollós időszakból, és lehetőségük volt nyílt elrendezésű időszakba lépni, és inebilizumab-kezelést kezdeni vagy folytatni.

Összesen 230 beteget vontak be: 213 beteg AQP4-IgG-szeropozitív volt, 17 beteg szeronegatív; 174 beteget kezeltek inebilizumabbal és 56 beteget kezeltek placebóval a vizsgálat randomizált, kontrollós időszakában. A 213 AQP4-IgG-szeropozitív beteg közül 161 beteget kezeltek inebilizumabbal és 52 beteget kezeltek placebóval a vizsgálat randomizált, kontrollós időszakában. A kiindulási és a hatásossági eredmények az AQP4-IgG-szeropozitív betegekre vonatkozóan szerepelnek.

A kiindulási demográfiai értékek és a betegség jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a 2 kezelési csoport között (lásd 4. táblázat).

4. táblázat Az AQP4-IgG-szeropozitív NMOSD-betegek demográfiai adatai és kiindulási jellemzői

Jellemző	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Összesen N = 213
Életkor (év): átlag (szórás [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Életkor ≥ 65 év, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Nem: Férfi, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Nem: Nő, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Kibővített rokkantsági status skála (EDSS): átlag (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
A betegség időtartama (év): átlag (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Korábbi relapszusok száma: ≥ 2 , n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Éves relapszusráta: átlag (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Szükség esetén mentő terápiát kezdtek az NMOSD-rohamokra. A vizsgálati készítmény alkalmazása előtt minden beteg kapott premedikációt az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében.

Az elsődleges hatásossági végpont az 1. naptól az elbíráló bizottság által meghatározott NMOSD-roham kezdetéig eltelt idő a 197. napon vagy az előtt. További kulcsfontosságú másodlagos

végpontok voltak többek közt az EDSS-pontszám romlása a kiindulástól a randomizált, kontrollos időszak utolsó vizitjéig, az alacsony kontrasztú Landolt gyűrűs látásteszt táblával vizsgált alacsony kontrasztú látásélesség binokuláris pontszám változása a kiindulástól a randomizált, kontrollos időszak utolsó vizitjéig, az összesített teljes aktív MRI-laesiók (új gadolínium-halmozó vagy új/növekvő T2-laesiók) a randomizált, kontrollos időszak során, és az NMOSD-vel összefüggő fekvőbeteg kórházi felvételek száma. Az EDSS-pontszámot akkor tekintették romlónak, ha a következő kritériumok egyike teljesült: (1) 2 vagy annál több pontszám romlás az EDSS-pontszámban olyan betegeknél, akiknek a kiindulási pontszáma 0; (2) 1 vagy annál több pontszám romlás az EDSS-pontszámban olyan betegeknél, akiknek a kiindulási pontszáma 1–5; (3) 0,5 vagy annál több pontszám romlás az EDSS-pontszámban olyan betegeknél, akiknek a kiindulási pontszáma 5,5 vagy annál több. Bár a nyílt elrendezésű időszakban nem állt rendelkezésre komparátor készítmény, az éves rohamarányt mind a randomizált, mind pedig a nyílt elrendezésű kezelés során meghatározták.

Az AQP4-IgG-szeropozitív betegek eredményeit az 5. táblázat és az 1. ábra mutatja be. Ebben a vizsgálatban az inebilizumabbal végzett kezelés statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette az elbíráló bizottság által meghatározott NMOSD-roham kockázatát a placebokezeléssel összehasonlítva (relatív hazard: 0,227, $p < 0,0001$; az elbíráló bizottság által meghatározott NMOSD-roham kockázatának 77,3%-os csökkenése) az AQP4-IgG-szeropozitív betegek körében. Az AQP4-IgG-szernegatív betegek körében nem figyeltek meg kezelési előnyt.

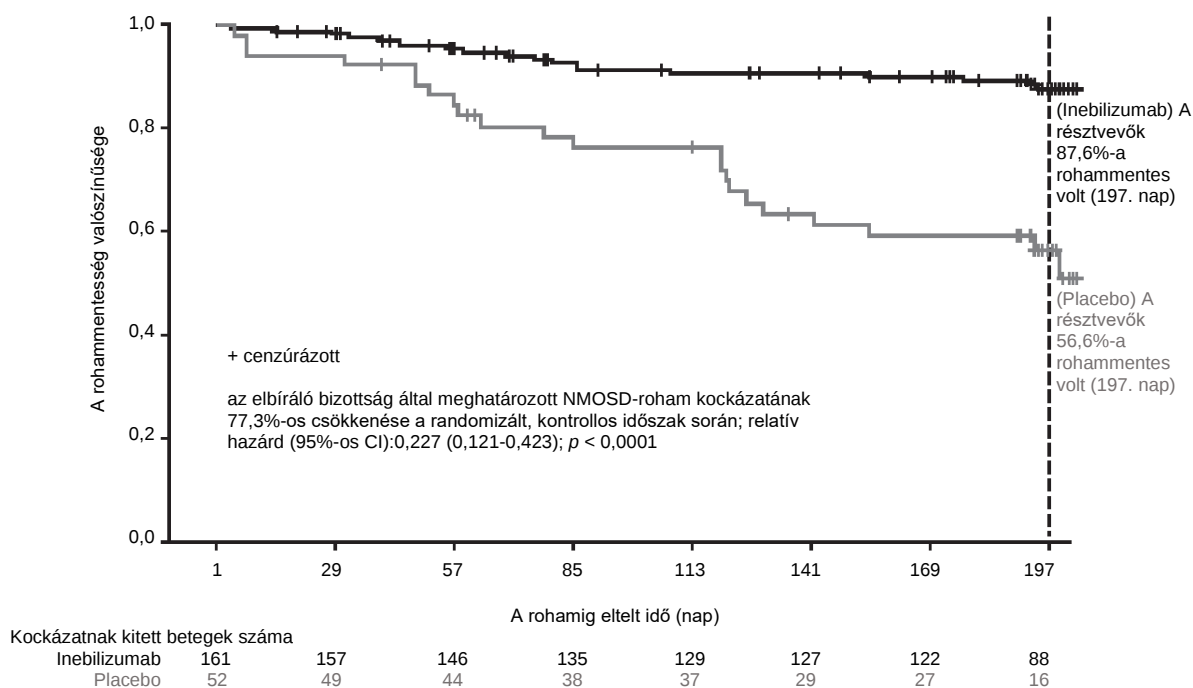
Az inebilizumab-csoportban az EDSS romlása szignifikánsan kisebb volt, mint a placebocsoportban (a betegek 14,9%-a, szemben a 34,6%-ukkal). Nem volt különbség az alacsony kontrasztú látásélesség binokuláris pontszámában a vizsgálati karok között. Az összes aktív MRI-laesio átlagos összesített száma (1,7 vs. 2,3) és az NMOSD-vel összefüggő kórházi kezelések átlagos összesített száma (1,0 vs 1,4) csökkent az inebilizumab vizsgálati csoportban.

5. táblázat A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálat hatásossági eredményei az AQP4-IgG-szeropozitív NMOSD betegek körében

	Kezelési csoport	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Az elbíráló bizottság által meghatározott rohamig eltelt idő (elsődleges hatásossági végpont)		
Rohamot tapasztaló betegek száma (%)	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^a	0,227 (0,1214–0,4232)	
p-érték ^a	< 0,0001	

^aCox-féle regressziós módszer, referenciacsoportként placebóval

1. ábra Kaplan-Meier-féle időgörbe az elbíráló bizottság által meghatározott első NMOSD-rohamig a randomizált, kontrollos időszakban AQP4-IgG-szeropozitív betegek körében



AQP4-IgG: anti-akvaporin-4 immunglobulin G; CI: konfidenciaintervallum; NMOSD neuromyelitis optica spektrumzavar.

A randomizált, kontrollos időszak és a nyílt elrendezésű időszak során az elbíráló bizottság által meghatározott NMOSD-roham éves arányát másodlagos végpontként elemezték, és az inebilizumabbal kezelt, AQP4-IgG-szeropozitív betegeknél az eredmény 0,09 volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az inebilizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően NMOSD-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az inebilizumabot intravénás infúzióként alkalmazzák.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az inebilizumab becsült jellemző központi eloszlási térfogata 2,95 l, perifériás eloszlási térfogata 2,57 l volt.

Biotranszformáció

Az inebilizumab humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet az egész szervezetben eloszló proteolitikus enzimek bontanak le.

Elimináció

NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegeknél a terminális eliminációs felezési idő körülbelül 18 nap volt. Populációs farmakokinetikai elemzésekben az inebilizumab becsült szisztémás clearance-e az elsődleges eliminációs útvonalon 0,19 l/nap volt. Alacsony farmakokinetikai expozíciós szinteken az inebilizumab valószínűleg a receptor (CD19) mediált clearance-nek volt kitéve, amely idővel csökkent, feltehetően a B-sejtek inebilizumab-kezelés okozta depléciója miatt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az inebilizumabot nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor nem befolyásolja az inebilizumab clearance-ét.

Nem, rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a nem és a rassz nem gyakorolt jelentős hatást az inebilizumab clearance-ére.

Vesekárosodás

Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatokat a vesekárosodás által az inebilizumabra kifejtett hatás kutatása céljából. Az IgG monoklonális antitest nagy molekulatömege és hidrodinamikai mérete miatt az inebilizumab várhatóan nem szűrődik át a glomerulusokon. Populációs farmakokinetikai elemzésekben az inebilizumab clearance-e különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt a normál becsült glomeruláris filtrációs rátájú betegekével.

Májkárosodás

Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatokat a májkárosodás által az inebilizumabra kifejtett hatás kutatása céljából. Klinikai vizsgálatokban nem volt súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alany kitéve inebilizumabnak. Az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a májon keresztül ürülnek ki; a májfunkció változása ezért várhatóan nem befolyásolja az inebilizumab clearance-ét. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a kiindulási májfunkciós biomarkerek (GOT, ALP és bilirubin) nem gyakoroltak klinikailag jelentős hatást az inebilizumab clearance-ére.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási potenciálra irányuló – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az inebilizumabot egy kombinált termékenységi és embrio-foetalis fejlődési vizsgálatban értékelték nőstény és hím huCD19 Tg egereknél 3 és 30 mg/ttkg intravénás adagokban. Nem tapasztaltak az embrio-foetalis fejlődésre gyakorolt hatást, azonban a termékenységi index a kezeléssel összefüggő csökkenést mutatott mindkét vizsgált adagnál. Nem ismert ennek az eredménynek a jelentősége embereknél. Emellett a B-sejt-populáció csökkent a B-sejt fejlődési helyén az inebilizumabbal kezelt állatok magzatainál a kontrollállatok utódaihoz képest, ami arra utal, hogy az inebilizumab áthatol a placentán, és csökkenti a B-sejtek számát.

A kombinált termékenységi és embrio-foetalis fejlődési vizsgálatban csak szórványosan gyűjtöttek toxikokinetikai mintákat; az első dózis maximális koncentrációja (C_{max}) alapján a 3 és 30 mg/ttkg expozíció sokszorozódása nőstény huCD19 Tg egerekben 0,4-szeres, illetve 4-szeres volt a 300 mg klinikai terápiás dózisban.

Transzgenikus egerek pre-/posztnatális fejlődési vizsgálatában inebilizumab alkalmazása vemhes állatokon a 6. gesztációs naptól a 20. laktációs napig depletált B-sejt populációkat eredményezett az utódokban az 50. posztnatális napon. Az utódokban a B-sejt populáció a 357. posztnatális napra állt helyre. Az inebilizumabbal kezelt állatok utódainál a neoantigénre adott immunválasz csökkent volt a kontrollállatok utódaihoz képest, ami a normális B-sejt funkció károsodására utalt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
nátrium-klorid
trehalóz-dihidrát
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

Felhasználhatósági időtartam hígítást követően

Az elkészített infúziós oldatot azonnal alkalmazni kell. Ha nem alkalmazzák azonnal, az infúzió megkezdése előtt hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 óráig, vagy szobahőmérsékleten legfeljebb 4 óráig tárolható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátum egy elasztomer dugóval és fűstsűrke lepattintható alumínium zárral ellátott, 1-es típusú injekciós üvegben.

3 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 Különleges tárolási előírások

Az infúziós oldat elkészítése

Az intravénás infúzió megkezdése előtt az elkészített infúziós oldatnak szobahőmérsékleten kell lennie 20 °C és 25 °C között.

A koncentrátumot szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne részecskék és elszíneződés. Az injekciós üveget el kell dobni, ha az oldat zavaros, elszíneződött, vagy különálló idegen részecskéket tartalmaz.

- Az injekciós üveget nem szabad rázni.
- Az injekciós üveget függőlegesen állítva kell tárolni.
- Készítsen elő egy 250 ml-es, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot tartalmazó intravénás zsákot. Ne használjon más oldószert az inebilizumab hígításához, mert azok használatát nem vizsgálták.

- A dobozban található 3 injekciós üveg mindegyikéből szívjon fel 10 ml Uplizna-t, és vigyen át összesen 30 ml-t a 250 ml-es intravénás zsákba. Óvatos forgatással keverje össze a hígított oldatot. Ne rázza az oldatot.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1602/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. április 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az UPLIZNA egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) meg kell állapodnia az országos illetékes hatósággal az oktatási program tartalmát és formátumát illetően, ideértve a kommunikációs eszközt, a terjesztési módokat és a program minden más aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) biztosítani köteles, hogy minden olyan tagállamban, ahol az UPLIZNA-t forgalmazzák, minden egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan fel fogja írni és alkalmazni fogja az UPLIZNA-t, hozzáférjen a következő oktatócsomaghoz, illetve biztosítsák azt a számára:

- **Betegkártya**

A **betegkártyának** a következő főbb üzeneteket kell tartalmaznia:

- Milyen hatóanyag az inebilizumab és hogyan hat
- Milyen betegség a neuromyelitis optika spektrumzavar (NMOSD)
- Tájékoztatás arról, hogy az inebilizumab-kezelés növelheti a súlyos fertőzések, vírusreaktiváció, opportunist fertőzések és a PML kockázatát
- Figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy fertőzés és PML jelei és tünetei esetén korán orvoshoz kell fordulni
- Figyelmeztetés a beteget bármikor kezelő egészségügyi szakemberek számára, ideértve a sürgősségi helyzeteket is, hogy a beteg inebilizumabot kap
- A kezelőorvos/-központ elérhetőségi adatai

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Uplizna 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
inebilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg inebilizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml).

Hígítás után az infúzióban beadandó oldat végleges koncentrációja 1,0 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, nátrium-klorid, trehalóz-dihidrát és injekcióhoz való víz

A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
3 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nem szabad rázni.
Az injekciós üveg függőlegesen állítva tárolandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felhasználhatósági időtartam hígítást követően:

Az elkészített infúziós oldatot azonnal alkalmazni kell. Ha nem alkalmazzák azonnal, az infúzió megkezdése előtt hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 óráig, vagy szobahőmérsékleten legfeljebb 4 óráig tárolható.

Megsemmisítés dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1602/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Uplizna 100 mg steril koncentrátum
inebilizumab
Hígítást követően iv. alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Nem szabad rázni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Uplizna 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz inebilizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Uplizna és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Uplizna beadása előtt
3. Hogyan kell beadni az Uplizna-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Uplizna-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Uplizna és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Uplizna hatóanyaga az inebilizumab, és a monoklonális antitesteknek nevezett gyógyszerek közé tartozik. Ez egy fehérje, amely a B-sejteknek nevezett antitesttermelő sejteket célozza meg az immunrendszerben (a szervezet természetes védekezőrendszerében).

Az Uplizna arra szolgál, hogy csökkentse a rohamok kockázatát egy neuromielitisz optika spektrumzavar (NMOSD) nevű ritka betegségben szenvedő felnőtt betegeknél, amely betegség a szem és a gerincvelő idegeit érinti. A betegséget feltételezhetően az okozza, hogy az immunrendszer tévesen megtámadja az idegeket a szervezetben. Az Uplizna-t olyan NMOSD-ben szenvedő betegeknek adják, akiknek a B-sejtjei antitesteket termelnek az akvaporin-4 nevű fehérje ellen, amely fontos szerepet játszik az idegek működésében.

2. Tudnivalók az Uplizna alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Uplizna-t:

- ha **allergiás az inebilizumabra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos aktív fertőzésben, például hepatitisz B-ben szenved.
- ha aktív vagy kezeletlen, lappangó gümőkórban (látens tuberkulózisban) szenved.
- ha úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) szerepel a kórtörténetében, egy nem gyakori, de súlyos agyi fertőzés, amelyet vírus okoz.
- ha arról tájékoztatták Önt, hogy súlyos problémák vannak az immunrendszerével.
- ha Önnél rosszindulatú daganata van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt Uplizna-t kapna, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- fertőzése van, vagy úgy gondolja, hogy fertőzése van.
- korábban szedett, szed vagy szedni tervez olyan gyógyszereket, amelyek befolyásolják az immunrendszerét vagy az NMOSD-kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszereket. Ezek a gyógyszerek növelhetik a fertőzés kockázatát.
- volt valaha **hepatitisz B**-fertőzése, vagy hordozója a hepatitisz B-vírusnak.
- nemrégiben védőoltást kapott, vagy védőoltás beadására van időpontja. Minden szükséges védőoltást legalább 4 héttel az Uplizna-kezelés megkezdése előtt meg kell kapnia.

Az infúzióval összefüggő reakciók

Az Uplizna infúzióval összefüggő reakciókat okozhat, amelyek közé fejfájás, hányinger, aluszékonyság, légszomj, láz, izomfájdalom, kiütés és más tünetek tartozhatnak. A tünetek előfordulásakor a kezelést megszakíthatják vagy leállíthatják.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és serdülőknek, mert nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban.

Egyéb gyógyszerek és az Uplizna

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Az Uplizna alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, mivel a gyógyszer áthatolhat a méhlepényen (placentán), és ezáltal hathat a gyermekre. Ha Ön képes a teherbeesésre, az Uplizna adásának megkezdését követően folyamatosan fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ha kezelőorvosa a kezelés abbahagyását javasolja, az utolsó infúziója után 6 hónapig folytassa a fogamzásgátló alkalmazását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Uplizna átjut-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat, beszéljen egészségügyi szakemberrel gyermeke táplálásának legjobb módjáról, ha Uplizna-kezelést kezd.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Uplizna várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Uplizna nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 48 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz infúzióként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell beadni az Uplizna-t?

Az Uplizna-t a vénába adott infúzió formájában adják be az NMOSD-ben szenvedő betegek kezelésében jártas kezelőorvos felügyelete alatt.

A készítmény ajánlott adagja 300 mg.

Az első adagot 2 héttel később egy második adag követi, majd azt követően 6 havonta egy adag.

Más gyógyszereket is fog kapni az infúzió kezdete előtt fél órával–egy órával a mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében. Egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megfigyeli Önt az infúzió beadása alatt és azt követően egy óráig.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a lehetséges mellékhatásokat, és a kezelés előtt elmagyarázza az Uplizna kockázatait és előnyeit.

Súlyos mellékhatások

A **legsúlyosabb mellékhatások** infúzióval összefüggő reakciók és fertőzések (lásd 2 pont). Ezek a mellékhatások a kezelés során bármikor előfordulhatnak, vagy akár a kezelés befejezése után is. Egy időben egyszerre több mellékhatást is tapasztalhat. Ha infúzióval összefüggő reakciót vagy fertőzést tapasztal, azonnal hívja vagy keresse fel kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- húgyhólyagfertőzés
- az orr, a torok, a melléküregek és/vagy a tüdő fertőzése
- közösséges nátha
- influenza
- ízületi fájdalom
- hátfájás
- csökkent immunglobulinszint a vérben

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- normálisnál alacsonyabb fehérvérsejtszám a vérben, időnként az utolsó adag Uplizna beadását követően 4 héttel vagy később fordul elő
- duzzadt melléküregek, amelyet általában fertőzés okoz
- tüdőt érintő fertőzés (pneumonia)
- egy esetlegesen súlyos bakteriális bőrfertőzés (cellulitisz),
- övsömör (herpes zoster, amely egy fájdalmas, hólyagosodó bőrkiütés a test egy részén)
- az Uplizna-infúzióra adott reakció (lásd fent, „Az infúzióval összefüggő reakciók”)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- vérfertőzés (szepszis), egy fertőzésre adott szokatlanul súlyos reakció
- úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML), egy nem gyakori, de súlyos agyi fertőzés, amelyet vírus okoz
- tályog (bőr alatti fertőzés, amelyet általában baktériumok okoznak)
- a légutak vírus okozta fertőzése (bronhiolitisz)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Uplizna-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a részecskéket vagy elszíneződést észlel.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Uplizna?

- A készítmény hatóanyaga az inebilizumab.
- 100 mg inebilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, nátrium-klorid, trehalóz-dihidrát és injekcióhoz való víz.

Milyen az Uplizna külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Uplizna 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen – enyhén sárga oldat, amely 3 injekciós üveget tartalmazó dobozban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

Gyártó

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co. Dublin

A96 F2A8

Írország

Gyártó

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

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 Vilnius 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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

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

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 Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.