

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Uplizna 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' inebilizumab f'10 mL f'konċentrazzjoni ta' 10 mg/mL. Il-konċentrazzjoni finali wara d-dilwizzjoni hija ta' 1.0 mg/mL.

Inebilizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat magħmul f'razza ta' ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 16.1 mg ta' sodium f'kull kunjett.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kemxejn safranija. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.0 u ożmolalità ta' madwar 280 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Disturbi fl-ispettru ta' newromajelite ottika (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorders*)

Uplizna huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'NMOSD li huma seropożittivi għal anti-aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) (ara sezzjoni 5.1).

Marda relatata mal-immunoglobulina G4 (IgG4-RD, *immunoglobulin G4-related disease*)

Uplizna huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'IgG4-RD attiva (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' NMOSD jew IgG4-RD u b'aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jimmaniġġja reazzjonijiet severi potenzjali bħal reazzjonijiet serji relatati mal-infużjoni.

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet għall-infużjoni matul u għal mill-inqas siegħa wara t-tlestija tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Valutazzjonijiet qabel l-ewwel doża ta' inebilizumab

Qabel ma jinbeda t-trattament, għandu jsir ittestjar għal

- Immunoglobulini kwantitattivi fis-serum, għadd ta' ċelluli B, u għadd shiħ tad-demem (CBC, *complete blood count*), inklużi d-differenzjali (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
- Ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV, *Hepatitis B virus*) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
- Ittestjar għall-virus tal-epatite C (HCV, *Hepatitis C virus*) u trattament li beda qabel ma beda t-trattament b'inebilizumab (ara sezzjoni 4.4)
- Evalwa għal tuberkulożi attiva u ttestja għal infezzjoni inattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)

It-tilqim kollu għandu jingħata skont il-linji gwida dwar it-tilqim mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu ta' inebilizumab għal vaċċini ħajjin jew dawk ħajjin u attenwati (ara sezzjoni 4.4).

Jekk it-telf tal-effikaċja huwa maħsub li jkun ikkawżat minn immunogeniċità, it-tabib għandu jsejwi l-għadd ta' ċelluli B bħala miżura diretta ta' impatt kliniku (ara sezzjoni 5.1).

Požoloġija

Doži tal-bidu

Id-doża għolja tal-bidu rakkomandata hija infużjoni ġol-vini ta' 300 mg (3 kunjetti ta' 100 mg) segwita ġimagħtejn wara minn infużjoni ġol-vini oħra ta' 300 mg.

Doži ta' manteniment

Id-doża ta' manteniment rakkomandata hija infużjoni ġol-vini ta' 300 mg kull 6 xhur. Inebilizumab huwa għal trattament kroniku.

Abbażi tan-natura kronika ta' IgG4-RD, it-trattament wara 52 ġimgħa għandu jiġi ggwidat mill-attività tal-marda, id-diskrezzjoni tat-tabib, u l-għażla tal-pazjent.

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż infużjoni ta' inebilizumab, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun u m'għandhiex tiġi ttardjata sad-doża ppjanata li jkun imiss.

Medikazzjoni minn qabel għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Valutazzjoni tal-infezzjoni

Qabel kull infużjoni ta' inebilizumab, għandu jiġi determinat jekk ikunx hemm infezzjoni klinikament sinifikanti. F'każ ta' infezzjoni, l-infużjoni ta' inebilizumab għandha tiġi ttardjata sakemm tgħaddi l-infezzjoni.

Medikazzjoni minn qabel meħtieġa

Għandha tingħata medikazzjoni minn qabel b'kortikosteroidi (eż., methylprednisolone 80-125 mg ġol-vini jew ekwivalenti) madwar 30 minuta qabel kull infużjoni ta' inebilizumab; u antistamina (eż., diphenhydramine 25-50 mg mill-ħalq jew ekwivalenti) u mediċina kontra d-deni (eż., paracetamol 500-650 mg mill-ħalq jew ekwivalenti) madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni ta' inebilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Inebilizumab ingħata lil 42 pazjent anzjan (b'età ta' ≥ 65 sena) fi studji kliniċi. Abbażi tad-*data* disponibbli, aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena mhux ikkunsidrat neċessarju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Inebilizumab ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied. Madankollu, agġustament fid-doża abbażi tal-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied mhuwiex iġġustifikat peress li l-antikorpi monoklonali tal-immunoglobulina (Ig) G ma jitneħħewx primarjament minn mogħdijiet tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' inebilizumab fit-tfal u l-adolesxenti ta' età minn 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu ġol-vini.

Il-kunjetti m'għandhomx jithawwdu.

Il-kunjetti għandhom jinħażnu f'pożizzjoni wieqfa.

Is-soluzzjoni ppreparata għandha tingħata ġol-vini permezz ta' pompa tal-infużjoni b'rata li tiżdied sat-tlestija (madwar 90 minuta) permezz ta' pajp ġol-vini li jkun fih filtru ġol-pajp sterili ta' 0.2 jew 0.22 mikron b'livell baxx ta' rbit mal-proteini skont l-iskeda fit-tabella 1.

Tabella 1. Rata tal-infużjoni rakkomandata għall-ghoti meta dilwita f'borża għall-infużjoni ġol-vini ta' 250 mL

Hin li jkun għadda (minuti)	Rata tal-infużjoni (mL/siegha)
0-30	42
31-60	125
61-tlestija	333

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Infezzjoni attiva severa, inkluża infezzjoni kronika attiva bħal epatite B
- Tuberkulożi attiva jew inattiva u mhux ittrattata
- Passat mediku ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*)
- Stat immunokompromess b'mod sever
- Tumuri malinni attivi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Istruzzjonijiet għall-pazjenti fil-hin tal-preskrizzjoni

Pazjenti ttrattati b'Uplizna għandhom jingħataw kartuna tal-pazjent li tinkludi informazzjoni li t-trattament b'inebilizumab jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, inklużi infezzjonijiet serji, riattivazzjoni virali, infezzjonijiet opportunistiċi, u lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), u kif il-pazjent għandu jfittex kura medika bikrija f'każ ta' sinjali u sintomi ta' infezzjoni u PML.

Traċċabilità

Sabiex tittgħejb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u sensitività eċċessiva

Inebilizumab jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jistgħu jinkludu wġiġh ta' ras, nawsja, hedla ta' nġhas, qtugħ ta' nifs, deni, majalgja, raxx, palpitazzjonijiet jew sintomi oħra. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu l-aktar komuni mal-ewwel infużjoni iżda kienu osservati wkoll matul infużjonijiet sussegwenti. Għalkemm rari, sehhew reazzjonijiet għall-infużjoni serji fil-provi kliniċi ta' inebilizumab (ara sezzjoni 4.8).

Qabel l-infużjoni

Għandha tingħata medikazzjoni minn qabel b'kortikosteroidi (eż., methylprednisolone 80-125 mg għol-vini jew ekwivalenti), antistamina (eż., diphenhydramine 25-50 mg mill-ħalq jew ekwivalenti), u mediċina kontra d-deni (eż., paracetamol 500-650 mg mill-ħalq jew ekwivalenti) (ara sezzjoni 4.2).

Matul l-infużjoni

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Ir-rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jiddependu mit-tip u s-severità tar-reazzjoni. Għal reazzjonijiet għall-infużjoni ta' periklu għall-ħajja, it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament u b'mod permanenti, u għandu jingħata trattament xieraq ta' appoġġ. Għal reazzjonijiet għall-infużjoni inqas severi, l-immaniġġjar jista' jinvolvi t-twaqqif temporanju tal-infużjoni, it-tnaqqis tar-rata tal-infużjoni, u/jew l-ġoti ta' trattament sintomatiku.

Wara l-infużjoni

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet għall-infużjoni għal mill-inqas siegħa wara t-tlestija tal-infużjoni.

Infezzjonijiet

Inebilizumab jikkawża tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti fid-demmi periferali u fil-livelli ta' Ig konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tnaqqis taċ-ċelluli B. Ġie rappurtat ukoll tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili. Għalhekk, inebilizumab jista' jżid is-suxxettibilità għal infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jinkiseb għadd sħiħ reċenti taċ-ċelluli tad-demmi (CBC, *complete blood cell count*) (jiġifieri fi żmien 6 xhur) inklużi d-differenzjali u l-immunoglobulini qabel ma jinbeda inebilizumab. Valutazzjonijiet tas-CBC inklużi d-differenzjali u l-immunoglobulini huma rakkomandati wkoll b'mod perjodiku matul it-trattament u wara t-twaqqif tat-trattament sakemm iċ-ċelluli B jerġgħu lura għan-normal. Qabel kull infużjoni ta' inebilizumab, għandu jiġi determinat jekk ikunx hemm infezzjoni klinikament sinifikanti. F'każ ta' infezzjoni, l-infużjoni ta' inebilizumab għandha tiġi ttardjata sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Il-pazjenti għandhom jingħataw iSTRUZZJONI biex jirrapportaw sintomi ta' infezzjoni minnufih lit-tabib tagħhom. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni opportunistika serja jew infezzjonijiet rikorrenti jekk il-livelli tal-Ig jindikaw sistema immuni kompromessa.

L-aktar infezzjonijiet komuni rappurtati minn pazjenti b'NMOSD ittrattati b'inebilizumab matul il-perjodu kkontrollat randomised (RCP, *randomised controlled period*) u l-perjodu open-label (OLP, *open-label period*) kienu jinkludu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (26.2%), nażofaringite (20.9%), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (15.6%), influwenza (8.9%), u bronkite (6.7%).

Fl-RCP u l-OLP tal-IgG4-RD, l-aktar infezzjonijiet komuni rappurtati minn pazjenti ttrattati b'inebilizumab kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (10.7%), nażofaringite, (9.8%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (8.9%), u influwenza (6.3%).

Riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B

Ir-riskju ta' riattivazzjoni tal-HBV gie osservat b'antikorpi ohra li jnaqqsu ċ-ċelluli B Pazjenti b'HBV kroniku kienu esklużi mill-provi kliniċi b'inebilizumab. L-ittestjar għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament b'inebilizumab. Inebilizumab m'għandux jingħata lil pazjenti b'epatite attiva minhabba HBV, li huma pożittivi għall-antigen tas-superfiċje tal-epatite B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) jew għall-antikorp tal-qalba tal-epatite B (HBcAb, *hepatitis B core antibody*). Pazjenti li huma trasportaturi kroniċi ta' HBV [HBsAg+] għandhom jikkonsultaw espert tal-mard tal-fwied qabel il-bidu u matul it-trattament (ara sezzjoni 4.3).

Virus tal-epatite C

Pazjenti pożittivi għall-HCV kienu esklużi mill-provi kliniċi b'inebilizumab. Huwa meħtieġ ittestjar fil-linja bażi għall-HCV biex jiġi osservat u jinbeda trattament qabel il-bidu tat-trattament b'inebilizumab.

Tuberkulożi

Qabel ma jinbeda inebilizumab, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal tuberkulożi attiva u għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni inattiva. Għall-pazjenti b'tuberkulożi attiva jew ittestjar b'riżultat pożittiv għat-tuberkulożi mingħajr passat mediku ta' trattament xieraq, għandhom jiġu kkonsultati esperti tal-mard infettiv qabel ma jinbeda t-trattament b'inebilizumab.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)

PML hija infezzjoni virali opportunistika tal-moħħ ikkawżata mill-virus ta' John Cunningham (JCV, *John Cunningham virus*) li tipikament isseħħ f'pazjenti li huma immunokompromessi, u li tista' twassal għal mewt jew diżabilità severa. Infezzjoni b'JCV li twassal għal PML giet osservata f'pazjenti ttrattati b'antikorpi ohra li jnaqqsu ċ-ċelluli B.

Ma gie identifikat l-ebda każ ikkonfermat ta' PML fil-provi kliniċi b'inebilizumab. Fil-provi kliniċi ta' inebilizumab, individwu wiehed (prova dwar NMOSD) miet wara l-iżvilupp ta' leżjonijiet godda fil-moħħ li għalihom ma setgħetx tiġi stabbilita dijanjosi definittiva. Madankollu, id-dijanjosi differenzjali kienet tinkludi attakk atipiku ta' NMOSD, PML, jew enċefalomajelite mifruxa akuta.

It-tobba għandhom joqogħdu attenti għal sintomi kliniċi jew sejbiet b'immagini bir-riżonanza manjetika (MRI, *magnetic resonance imaging*) li jistgħu jissuggerixxu PML. Is-sejbiet b'MRI jistgħu jkunu evidenti qabel is-sinjali jew is-sintomi kliniċi. Sintomi tipiċi assoċjati ma' PML huma diversi, javvanzaw fuq perjodu ta' jiem sa ġimgħat, u jinkludu dgħufija progressiva fuq naħa waħda tal-ġisem jew guffaġni tad-dirgħajn/riglejn, disturbi fil-vista, u bidliet fil-mod ta' kif wiehed jahseb, fil-memorja, u fl-orjentazzjoni li jwasslu għal konfużjoni u bidliet fil-personalità.

Mal-ewwel sinjal jew sintomu li jissuggerixxi PML, it-trattament b'inebilizumab għandu jiġi sospiż sakemm PML tiġi eskluża. Għandhom jiġu kkunsidrati aktar evalwazzjoni, inkluża konsultazzjoni ma' newrologu, skenn MRI preferibbilment b'kuntrast, ittestjar tal-fluwidu ċerebrospinali għal DNA virali ta' JC, u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti. Jekk tiġi ikkonfermata, it-trattament b'inebilizumab għandu jitwaqqaf.

Newtrogenija b'bidu ttardjat

Ġew irrappurtati każijiet ta' bidu ttardjat ta' newtrogenija (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm xi każijiet kienu ta' grad 3, il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' grad 1 jew 2. Ġew irrappurtati każijiet ta' bidu

ttardjat ta' newtopenija mill-inqas 4 ġimġhat wara l-aħħar infużjoni ta' inebilizumab. F'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' infezzjoni, huwa rakkomandat il-kejl tan-newtrofili fid-demm.

Trattament ta' pazjenti immunokompromessi b'mod sever

Pazjenti fi stat immunokompromess b'mod sever m'għandhomx jiġu ttrattati qabel ma tghaddi l-kondizzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Inebilizumab ma ġiex ittestjat flimkien ma' immunosoppressanti oħra. Jekk ser jingħata flimkien ma' terapija immunosoppressiva oħra, ikkunsidra l-potenzjal ta' żieda fl-effetti immunosoppressivi.

Pazjenti b'immunodeficienza kongenitali jew akkwizita magħrufa, inklużi infezzjoni bl-HIV jew splenektomija, ma ġewx studjati.

Tilqim

It-tilqim kollu għandu jingħata skont il-linji gwida dwar it-tilqim mill-inqas 4 ġimġhat qabel il-bidu ta' inebilizumab. L-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew b'dawk ħajjin u attenwati wara terapija b'inebilizumab ma ġewx studjati, u t-tilqim b'vaċċini ħajjin u attenwati jew b'dawk ħajjin mhuwiex rakkomandat matul it-trattament u qabel ma ċ-ċelluli B jerġgħu lura għan-normal.

It-trabi ta' ommijiet esposti għal inebilizumab matul it-tqala m'għandhomx jingħataw vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati qabel ma jiġi kkonfermat l-irkupru tal-ġhadd taċ-ċelluli B fit-tarbija. It-tnaqqis taċ-ċelluli B f'dawn it-trabi esposti jista' jżid ir-riskji minn vaċċini ħajjin jew dawk ħajjin u attenwati. Vaċċini mhux ħajjin, kif indikat, jistgħu jingħataw qabel l-irkupru minn tnaqqis taċ-ċelluli B u tal-livell ta' Ig, iżda għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' speċjalist ikkwalifikat biex jiġi evalwat jekk inbeniex rispons immuni protettiv.

Żmien sakemm iċ-ċelluli B jerġgħu lura għan-normal

Iż-żmien sakemm iċ-ċelluli B jerġgħu lura għan-normal wara l-ġhoti ta' inebilizumab mhux magħruf (ara sezzjoni 5.1).

Tqala

Bħala miżura ta' prekawżjoni, huwa ppreferut li jiġi evitat l-użu ta' inebilizumab matul it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjoni li jekk ikunu tqal jew jekk jipplanaw li joħorġu tqal waqt li jkunux qed jieħdu inebilizumab, għandhom jinfurmaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva (metodi li jwasslu għal rati ta' tqala ta' inqas minn 1%) waqt li jkunux qed jirċievu Uplizna u għal 6 xhur wara l-aħħar ġhoti ta' Uplizna.

Tumuri malinni

Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni. Abbażi tal-esperjenza limitata b'inebilizumab f'NMOSD u f'IgG4-RD (ara sezzjoni 4.8), id-*data* attwali ma tidhirx li tissuggerixxi xi żieda fir-riskju ta' tumuri malinni. Madankollu, ir-riskju possibbli ta' żvilupp ta' tumuri solidi ma jistax jiġi eskluż f'dan iż-żmien.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 48.3 mg sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 2% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Il-mogħdija tal-eliminazzjoni primarja għall-antikorpi terapewtiċi hija t-tneħħija permezz tas-sistema retikuloendoteljali. L-enzimi taċ-ċitokrom P450, il-pompi tal-effluss, u l-mekkaniżmi ta' rbit mal-proteini mhumiex involuti fit-tneħħija tal-antikorpi terapewtiċi. Għalhekk, ir-riskju potenzjali ta' interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn inebilizumab u prodotti mediċinali oħra huwa baxx.

Tilqim

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin u attenwati wara terapija b'inebilizumab ma għewx studjati. Ir-rispons għat-tilqim jista' jkun indebolit meta jkun hemm tnaqqis ta' ċelluli B. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiehdu t-tilqim kollu qabel il-bidu tat-terapija b'inebilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Immunosoppressanti

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar is-sigurtà jew l-effikaċja ta' inebilizumab mogħti flimkien ma' immunosoppressanti oħra. Fl-istudju piviali dwar NMOSD, matul l-RCP, ingħata kors ta' ġimagħtejn ta' kortikosteroidi orali (flimkien ma' ġimgħa fejn tnaqqsu bil-mod għax-xejn) lill-individwi kollha wara l-ewwel għoti ta' inebilizumab.

Fl-istudju piviali dwar IgG4-RD, matul l-RCP, l-individwi kienu qed jingħataw doża uniformi ta' glukokortikoidi (GCs, *glucocorticoids*) fil-hin tal-bidu ta' inebilizumab u mbagħad din bdiet titnaqqas bil-mod għax-xejn b'mod speċifikat minn qabel sat-twaqqif fl-aħħar ta' 8 ġimgħat (ara sezzjoni 5.1).

L-użu ta' inebilizumab flimkien ma' immunosoppressanti, inkluzi kortikosteroidi sistemici, jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni. L-effetti ta' inebilizumab fuq iċ-ċelluli B u l-immunoglobulini jistgħu jippersistu għal 6 xhur jew aktar wara li dan jingħata.

Meta jinbeda inebilizumab wara terapija immunosoppressiva oħra b'effetti immuni fit-tul jew meta jinbdew terapija immunosoppressiva oħra b'effetti immuni fit-tul wara inebilizumab, it-tul ta' żmien u l-mod ta' azzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu kkunsidrati minhabba effetti immunosoppressivi addittivi potenzjali (ara sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala, u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva (metodi li jwasslu għal rati ta' tqala ta' inqas minn 1%) waqt li jkunu qed jirċievu Uplizna u għal 6 xhur wara l-aħħar għoti ta' Uplizna.

Tqala

Hemm ammont limitat ta' *data* dwar l-użu ta' inebilizumab f'nisa tqal. Inebilizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat ta' IgG1 u l-immunoglobulini huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta. Ġew irrappurtati tnaqqis taċ-ċelluli B periferali u limfoċitopenija temporanji fi trabi mwielda lil ommijiet esposti għal antikorpi oħra li jnaqqsu ċ-ċelluli B matul it-tqala.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva; madankollu, dawn urew tnaqqis taċ-ċelluli B fil-fwied tal-fetu tal-frieħ (ara sezzjoni 5.3).

It-trattament b'inebilizumab għandu jiġi evitat matul it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jgħlidx ir-riskju potenzjali għall-fetu.

F'każ ta' esponiment matul it-tqala, it-tnaqqis taċ-ċelluli B jista' jkun mistenni fi trabi tat-twelid minhabba l-proprietajiet farmakoloġiċi tal-prodott u s-sejbiet minn studji f'annimali (ara sezzjoni 5.3). Il-livelli taċ-ċelloli B fit-trabi wara esponiment tal-omm għal inebilizumab ma għewx studjati fi provi

kliniċi. It-tul ta' żmien potenzjali tat-tnaqqis taċ-ċelluli B fit-trabi esposti għal inebilizumab *in utero*, u l-impatt tat-tnaqqis taċ-ċelluli B fuq is-sigurtà u l-effettività ta' vaċċini, mhumiex magħrufa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Konsegwentement, it-trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati għat-tnaqqis taċ-ċelluli B u t-tilqim b'vaċċini b'virus ħaj, bħall-vaċċin tal-Bacillus Calmette-Guérin (BCG), għandu jiġi pospost sakemm l-għadd taċ-ċelluli B tat-tarbija jkun reġa' lura għan-normal (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

L-użu ta' inebilizumab fin-nisa matul it-treddiġh ma ġiex studjat. Mhux magħruf jekk inebilizumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fil-bniedem, l-eliminazzjoni tal-antikorpi ta' IgG fil-halib tas-sider isseħħ matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet baxxi eżatt wara dan.

Konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija mreda' matul dan il-perjodu qasir. Wara dan, Uplizna jista' jintuża waqt it-treddiġh jekk ikun klinikament meħtieġ. Madankollu, jekk il-pazjenta tkun ġiet ittrattata b'Uplizna sal-aħħar ftit xhur tat-tqala, it-treddiġh jista' jinbeda eżatt wara t-twelid.

Fertilità

Hemm *data* limitata dwar l-effett ta' inebilizumab fuq il-fertilità tal-bniedem; madankollu, studji f'animali wrew tnaqqis fil-fertilità. Is-sinifikanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhux kliniċi mhix magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

L-attività farmakoloġika u r-reazzjonijiet avversi rrapportati s'issa jissuggerixxu li inebilizumab m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti mill-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kienu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (26.2%), nażofaringite (20.9%), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (15.6%), artralġja (17.3%), uġiġh fid-dahar (13.8%), u limfopenija (10.7%) matul kemm il-perjodu kkontrollat randomised (RCP, *randomised controlled period*) kif ukoll il-perjodu *open-label* (OLP, *open-label period*).

Ir-reazzjonijiet avversi serji rrapportati bl-aktar mod frekwenti mill-pazjenti ttrattati b'inebilizumab matul l-RCP u l-OLP kienu infezzjonijiet (11.1%) (inklużi infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (4.0%), pulmonite (1.8%)) u NMOSD (1.8%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fi provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq wara t-trattament b'inebilizumab huma elenkati fit-tabella 2 skont il-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi provi kliniċi dwar inebilizumab, inklużi pazjenti b'NMOSD u IgG4-RD kif ukoll minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi fil-MedDRA	Komuni hafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux Komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fl-apparat respiratorju, nażofaringite, influwenza	Pulmonite, ċellulite, herpes zoster, sinožite	Sepsis, axxess taht il-ġilda, bronkjolite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfopenija*	Newtropsenja, Newtropsenja b'bidu ttardjat	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja, uġigh fid-dahar	Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Piressija (deni)	
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-immunoglobulini		
Korrimment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni		

* Limfopenija tinkludi tnaqqis fl-ġhadd ta' limfoċiti

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Inebilizumab jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, li jistgħu jinkludu wġigh ta' ras, nawsja, ħedla ta' nġhas, qtugħ ta' nifs, deni, majalġja, raxx, palpitazzjonijiet jew sintomi oħra. Il-pazjenti kollha ngħataw medikazzjoni minn qabel. Ġew osservati reazzjonijiet għall-infuzjoni f'9.2% tal-pazjenti b'NMOSD matul l-ewwel kors ta' inebilizumab meta mqabbla ma' 10.7% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ġew osservati reazzjonijiet għall-infuzjoni għal inebilizumab f'7.4% tal-pazjenti b'IgG4-RD meta mqabbla ma' 14.9% tal-pazjenti ttrattati bi placebo matul l-RCP. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni kienu l-aktar komuni mal-ewwel infużjoni iżda kienu osservati matul infużjonijiet sussegwenti. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni rrappurtati fil-pazjenti ittrattati b'inebilizumab kienu ta' severità hafifa jew moderata.

Infezzjonijiet

Fil-provi kliniċi, giet irrappurtata infezzjoni minn 74.7% tal-pazjenti b'NMOSD u minn 70.5% tal-pazjenti b'IgG4-RD ittrattati b'inebilizumab matul l-RCP u l-OLP. L-aktar infezzjonijiet komuni f'pazjenti b'NMOSD kienu jinkludu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (26.2%), nażofaringite (20.9%), u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (15.6%), influwenza (8.9%), u bronkite (6.7%). L-infezzjonijiet serji rrappurtati minn aktar minn pazjent wieħed b'NMOSD ittrattati b'inebilizumab kienu infezzjoni fl-apparat tal-awrina (4.0%) u pulmonite (1.8%). L-aktar infezzjonijiet komuni f'pazjenti b'IgG4-RD kienu jinkludu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (10.7%), nażofaringite (9.8%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (8.9%) u influwenza (6.3%). L-infezzjonijiet serji rrappurtati minn aktar minn pazjent wieħed b'IgG4-RD ittrattati b'inebilizumab kienu pulmonite (1.8%). Ara sezzjoni 4.4 għall-azzjoni li għandha tittiehed f'każ ta' infezzjoni.

Infezzjonijiet opportunistiċi u serji

Fi studju ta' NMOSD matul l-RCP, ma sehhiet l-ebda infezzjoni opportunistika fl-ebda wieħed mill-gruppi ta' trattament, u sehhiet reazzjoni avversa infettiva waħda ta' grad 4 (pulmonite atipika) f'pazjent ittrattat b'inebilizumab. Matul l-OLP, 2 pazjenti ttrattati b'inebilizumab (0.9%) kellhom infezzjoni opportunistika (li waħda minnhom ma kinitx ikkonfermata) u 3 pazjenti ttrattati b'inebilizumab (1.4%) kellhom reazzjoni avversa infettiva ta' grad 4. Ara sezzjoni 4.4 għall-azzjoni li għandha tittiehed f'każ ta' infezzjoni. Fi studju ta' IgG4-RD, 3 pazjenti ttrattati b'inebilizumab (2.7%) esperjenzaw infezzjoni opportunistika (kollha herpes zoster mhux serja) fl-RCP u l-OLP.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Tnaqqis fl-immunoglobulini

Konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, il-livelli medji ta' immunoglobulini naqsu bl-użu ta' inebilizumab. Fi studju dwar NMOSD, fi tmiem l-RCP ta' 6.5 xhur, il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli taħt il-limitu t'isfel tan-normal kien kif ġej: IgA 9.8% inebilizumab u 3.1% placebo, IgE 10.6% inebilizumab u 12.5% placebo, IgG 3.8% inebilizumab u 9.4% placebo, u IgM 29.3% inebilizumab u 15.6% placebo. Ġiet irrappurtata reazzjoni avversa waħda ta' tnaqqis ta' IgG (grad 2, matul l-OLP). Il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'inebilizumab b'livelli ta' IgG taħt il-limitu t'isfel tan-normal kien ta' 7.4% fis-sena 1 u ta' 9.9% fis-sena 2. B'esponiment medjan ta' 3.2 snin, il-frekwenza ta' tnaqqis moderat fl-IgG (300 sa < 500 mg/dL) kienet ta' 14.2% u l-frekwenza ta' tnaqqis sever ta' IgG (< 300 mg/dL) kienet ta' 3.6%. Fi studju dwar IgG4-RD fi tmiem l-RCP ta' 12-il xahar, il-livell tal-immunoglobulina totali tnaqqas b'madwar 12% mil-linja bażi għall-pazjenti ttrattati b'inebilizumab meta mqabbel ma' zieda ta' 21% f'pazjenti ttrattati bi placebo. It-tnaqqis medju mil-linja bażi fl-immunoglobulina G (IgG, *immunoglobulin G*) u l-immunoglobulina M (IgM, *immunoglobulin M*) kien ta' madwar 9% u 32%, rispettivament, f'pazjenti ttrattati b'inebilizumab, filwaqt li l-IgG żdiedet b'26% u l-IgM żdiedet b'madwar 3% f'pazjenti ttrattati bi placebo.

Tnaqqis fl-Għadd ta' newtrofili

Fi studju dwar NMOSD, wara 6.5 xhur ta' trattament, ġie osservat għadd ta' newtrofili ta' bejn $1.0-1.5 \times 10^9/L$ (grad 2) f'7.5% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ġie osservat għadd ta' newtrofili ta' bejn $0.5-1.0 \times 10^9/L$ (grad 3) f'1.7% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fi studju dwar IgG4-RD matul l-RCP ta' 12-il xahar, ġie osservat għadd ta' newtrofili ta' bejn $1.0-1.5 \times 10^9/L$ f'7.5% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ġie osservat għadd ta' newtrofili ta' bejn $0.5-1.0 \times 10^9/L$ f'0% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 1.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. In-newtropenija ġeneralment kienet temporanja u ma kinitx assoċjata ma' infezzjonijiet serji.

Tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti

Fi studju dwar NMOSD, matul 6.5 xhur ta' trattament, tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti ġie osservat b'mod aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'inebilizumab minn f'dawk bi placebo: ġie osservat għadd ta' limfoċiti ta' bejn $500-< 800/mm^3$ (grad 2) f'21.4% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 12.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ġie osservat għadd ta' limfoċiti ta' bejn $200-< 500/mm^3$ (grad 3) fi 2.9% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fi studju dwar IgG4-RD, matul 12-il xahar ta' trattament fl-RCP, tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti ġie osservat b'mod aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'inebilizumab minn f'dawk ittrattati bi placebo: ġie osservat għadd ta' limfoċiti ta' bejn $500-< 800/mm^3$ (grad 2) f'26.9% kemm tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kif ukoll tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ġie osservat għadd ta' limfoċiti ta' bejn $200-< 500/mm^3$ (grad 3) fi 10.4% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab kontra 3.0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Din is-sejba hija konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tnaqqis taċ-ċelluli B peress li ċ-ċelluli B huma subsett tal-popolazzjoni ta' limfoċiti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża ta' inebilizumab ittestjata f'pazjenti awtoimmuni kienet ta' 1 200 mg, mogħtija bħala żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' 600 mg ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dak li ġie osservat fl-istudju kliniku piviali ta' inebilizumab.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku f'każ ta' doża eċċessiva; l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u l-pazjent għandu jiġi osservat għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandha tinbeda kura ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Inebilizumab huwa antikorp monoklonali li jeħel b'mod speċifiku ma' CD19, antigen tas-superfċje taċ-ċellula preżenti fuq limfoċiti taċ-ċelluli pre-B u B maturi, inklużi plasmablasts u xi ċelluli tal-plażma. Wara li jeħel fuq is-superfċje taċ-ċellula tal-limfoċiti B, inebilizumab jappoġġja ċitolisi ċellulari dipendenti mill-antikorpi (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) u fagoċitosi ċellulari dipendenti mill-antikorpi (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*). Iċ-ċelluli B huma maħsuba li għandhom rwol ċentrali fil-patoġenesi ta' NMOSD u IgG4-RD. Il-mekkaniżmu preċiż li bih inebilizumab jeżerċita l-effetti terapewtiċi tiegħu f'dan il-mard mhuwiex magħruf imma huwa preżunt li jinvolvi tnaqqis taċ-ċelluli B u jista' jinkludi s-soppressjoni tas-sekrezzjoni tal-antikorpi, il-preżentazzjoni ta' antigen, interazzjoni bejn iċ-ċelluli B u iċ-ċelluli T, u l-produzzjoni ta' medjaturi infjammatorji.

Effetti farmakodinamiċi

Il-farmakodinamika ta' inebilizumab ġiet evalwata permezz ta' assaġġ għaċ-ċelluli B CD20+, peress li inebilizumab jista' jinterferixxi mal-assaġġ taċ-ċelluli B CD19+. It-trattament b'inebilizumab inaqqas l-għadd ta' ċelluli B CD20+ fid-demm wara 8 ijiem mill-infużjoni. Fl-istudju kliniku ta' 174 pazjent b'NMOSD, l-għadd ta' ċelluli B CD20+ kien tnaqqas għal inqas mil-limitu t'isfel tan-normal wara 4 ġimgħat f'100% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab u baqa' taħt il-limitu t'isfel tan-normal f'94% tal-pazjenti għal 28 ġimgħa wara l-bidu tat-trattament. Fl-istudju kliniku ta' 68 pazjent b'IgG4-RD, l-għadd ta' ċelluli B CD20+ kien tnaqqas għal inqas mil-limitu t'isfel tan-normal wara ġimagħtejn f'100% tal-pazjenti ttrattati b'inebilizumab u baqa' taħt il-limitu t'isfel tan-normal fi 82% u 79% tal-pazjenti f'ġimgħa 26 u 52, rispettivament, b'intervall fit-trattament ta' 6 xhur. Iż-żmien sakemm iċ-ċelluli B jerġġu lura għan-normal wara l-ġhoti ta' inebilizumab mhux magħruf.

Matul l-RCP tal-istudji kliniċi ta' inebilizumab f'NMOSD u IgG4-RD, ġew osservati antikorpi kontra l-mediċina (ADAs, *anti-drug antibodies*) li ħarġu bit-trattament f'2.9% u 8.8% tal-pazjenti rispettivament. L-istat pożittiv għal ADA deher li ma kellu l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-parametri PK u PD (ċelluli B) u ma kellux impatt fuq il-profil tas-sigurtà fit-tul. Ma kien hemm l-ebda effett evidenti tal-istat ta' ADA fuq ir-riżultat tal-effikaċja; madankollu, l-impatt ma jistax jiġi evalwat kompletament minhabba l-inċidenza baxxa ta' ADA assoċjati mat-trattament b'inebilizumab.

Disturbi fl-ispettru ta' newromajelite ottika (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders)

L-effikaċja ta' inebilizumab għat-trattament ta' NMOSD giet studjata fi prova klinika randomised (3:1), double-blind u kkontrollata bi placebo f'adulti b'NMOSD seropożittivi jew seronegattivi għal AQP4-IgG. L-istudju kien jinkludi pazjenti li kienu esperjenzaw mill-inqas attakk akut wieħed ta' NMOSD matul is-sena ta' qabel jew mill-inqas 2 attakki matul is-sentejn ta' qabel li kienu jeħtieġu terapija ta' salvataġġ (eż., steroidi, bidla ta' plazma, immunoglobulini ġol-vini), u kellhom punteġġ tal-Iskala tas-Severità tad-Diżabilità Estiża (EDSS, *Expanded Disability Severity Scale*) ta' ≤ 7.5 (pazjenti b'punteġġ ta' 8.0 kienu eliġibbli jekk il-pazjent seta' jipparteċipa b'mod raġonevoli). Il-pazjenti kienu esklużi jekk fil-passat kienu ġew ittrattati b'terapiji immunosoppressivi f'intervall speċifikat għal kull tali terapija. Ma kinux permessi terapiji immunosoppressivi fl-isfond għall-prevenzjoni ta' attakki ta' NMOSD. Inghata kors ta' ġimagħtejn ta' kortikosteroidi orali (flimkien ma' ġimgha fejn dawn tnaqqsu għax-xejn) fil-bidu tat-trattament b'inebilizumab fl-istudju piviali.

Il-pazjenti kienu ttrattati b'infużjonijiet ġol-vini ta' inebilizumab 300 mg fil-jum 1 u fil-jum 15, jew placebo ekwivalenti, u mbagħad ġew segwiti għal perjodu sa 197 jum jew attakk aġġudikat, imsejjah il-perjodu kkontrollat randomised (RCP, *randomised controlled period*). L-attakki potenzjali kollha kienu evalwati minn Kumitat ta' Aġġudikazzjoni (AC, *Adjudication Committee*) blinded u indipendenti li ddetermina jekk l-attakk issodisfax il-kriterji definiti mill-protokoll. Il-kriterji ta' attakk irrikonoxxew attakki fl-oqsma kollha affettwati minn NMOSD (newrite ottika, majelite, mohħ, u zokk ċerebrali) u kienu jinkludu kriterji bbażati esklussivament fuq manifestazzjonijiet kliniċi sostanzjali, kif ukoll kriterji li katru sejbiet kliniċi aktar modesti bl-użu ta' MRI (ara tabella 3).

Tabella 3. Harsa ġenerali lejn il-kriterji definiti mill-protokoll għal attakk ta' NMOSD

Qasam	Sintomi rappreżentattivi	Sejbiet kliniċi biss	Sejbiet kliniċi FLIMKIEN MA' daww radjoloġiċi
Nerv ottiku	Vista mċajpra Telf tal-vista Uġiġh fl-għajnejn	8 kriterji bbażati fuq bidliet fl-akutezza viżiva jew difett pupillari afferenti relattiv (RAPD, <i>relative afferent pupillary defect</i>)	3 kriterji bbażati fuq bidliet fl-akutezza viżiva jew RAPD flimkien ma' preżenza ta' sejbiet korrispondenti fuq MRI tan-nerv ottiku
Sinsla tad-dahar	Uġiġh fil-fond jew uġiġh li jinfirx minn nerv infjammat jew ikkompresat fis-sinsla Parasteżija fl-estremitàjiet Dgħufija Disfunzjoni tal-isfinteru Sinjal ta' Lhermitte (mhux waħdu)	2 kriterji bbażati fuq bidliet fil-punteġġi funzjonali piramidali, tal-bużżieqa tal-awrina/tal-imsaren, jew tas-sensi	2 kriterji bbażati fuq bidliet fil-punteġġi funzjonali piramidali, tal-bużżieqa tal-awrina/tal-imsaren, jew tas-sensi FLIMKIEN MA' sejbiet korrispondenti fuq MRI tas-sinsla tad-dahar

Qasam	Sintomi rappreżentattivi	Sejbiet kliniċi biss	Sejbiet kliniċi FLIMKIEN MA' dawk radjoloġiċi
Zokk ċerebrali	Nawsja Rimettar li jkun diffiċli biex jiġi kkontrollat Sulluzzu li jkun diffiċli biex jiġi kkontrollat Sinjali newroloġiċi oħra (eż., vista doppja, disartriġa, disfagiġa, vertigo, paralizi okulomotorja, dghufija, nystagmus, anormalità oħra fin-nervituri kranjali)	Xejn	2 kriterji bbażati fuq sintomi jew bidliet fil-punteġġi funzjonali taz-zokk ċerebrali/ċerebellari FLIMKIEN MA' sejbiet korrispondenti fuq MRI taz-zokk ċerebrali
Mohh	Enċefalopatija Disfunzjoni ipotalamika	Xejn	Kriterju wieħed ibbażat fuq bidliet fil-punteġġi funzjonali ċerebrali/sensorji/piramidali FLIMKIEN MA' sejbiet korrispondenti fuq MRI tal-mohh

Pazjenti li kellhom attakk iddeterminat mill-AC fl-RCP, jew li lestew il-vista ta' jum 197 mingħajr attakk, ħarġu mill-RCP u kellhom l-għażla li jirreġistraw f'OLP u jibdew jew ikomplu t-trattament b'inebilizumab.

Gew irreġistrati total ta' 230 pazjent: gew irreġistrati 213-il pazjent li kienu pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG u 17 li kienu pazjenti seronegattivi; 174 pazjent kienu ttrattati b'inebilizumab u 56 pazjent kienu ttrattati bi placebo fl-RCP tal-istudju. Mill-213-il pazjent seropożittivi għal AQP4-IgG, 161 kienu ttrattati b'inebilizumab u 52 kienu ttrattati bi placebo fl-RCP tal-istudju. Ir-riżultati fil-linja bażi u tal-effikaċja huma ppreżentati għall-pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati fiż-2 gruppi ta' trattament (ara tabella 4).

Tabella 4. Karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-pazjenti b'NMOSD seropożittivi għal AQP4-IgG

Karatteristika	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	B'kollox N = 213
Età (snin): medja (devjazzjoni standard [SD, <i>standard deviation</i>])	42.4 (14.3)	43.2 (11.6)	43.0 (12.3)
Età ≥ 65 sena, n (%)	4 (7.7)	6 (3.7)	10 (4.7)
Sess: Maskili, n (%)	3 (5.8)	10 (6.2)	13 (6.1)
Sess: Femminili, n (%)	49 (94.2)	151 (93.8)	200 (93.9)
Skala tal-istatus tad-diżabbiltà estiża (EDSS, <i>expanded disability status scale</i>): medja (SD)	4.35 (1.63)	3.81 (1.77)	3.94 (1.75)
Tul tal-marda (snin): medja (SD)	2.92 (3.54)	2.49 (3.39)	2.59 (3.42)
Numru ta' rikaduti qabel: ≥ 2, n (%)	39 (75.0)	137 (85.1)	176 (82.6)
Rata annwalizzata ta' rikaduti: medja (SD)	1.456 (1.360)	1.682 (1.490)	1.627 (1.459)

Terapija ta' salvataġġ inbdiet skont il-bżonn għal attacchi ta' NMOSD. Il-pazjenti kollha ngħataw medikazzjoni qabel l-għoti tal-prodott li kien qed jiġi investigat biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien iż-żmien (jiem) mill-jum 1 sal-bidu ta' attakk ta' NMOSD determinat mill-AC fil-jum 197 jew qabel. Il-kejl tal-punt finali sekondarju ewlieni addizzjonali kien jinkludi aggravar mil-linja bażi fl-EDSS fl-aħħar vista matul l-RCP, bidla mil-linja bażi fil-puntegġ binokulari tal-akutezza viżiva b'kuntrast baxx imkejla permezz taċ-Ĉart Landolt C Broken Rings b'kuntrast baxx fl-aħħar vista matul l-RCP, leżjonijiet attivi totali kumulattivi fuq MRI (leżjonijiet godda li jtejbju l-gadolinium jew T2 godda/li jkunu qed jikbru) matul l-RCP, u n-numru ta' pazjenti li nżammu l-isptar minhabba NMOSD. Pazjent kien ikkunsidrat li kellu aggravar fil-puntegġ tal-EDSS jekk kien issodisfat wieħed mill-kriterji li ġejjin: (1) aggravar ta' 2 punti jew aktar fil-puntegġ tal-EDSS għall-pazjenti b'puntegġ fil-linja bażi ta' 0; (2) aggravar ta' punt wieħed jew aktar fil-puntegġ tal-EDSS għall-pazjenti b'puntegġ fil-linja bażi ta' 1 sa 5; (3) aggravar ta' 0.5 punti jew aktar fil-puntegġ tal-EDSS għall-pazjenti b'puntegġ fil-linja bażi ta' 5.5 jew aktar. Għalkemm ma kien hemm l-ebda komparatur disponibbli matul l-OLP, ġiet determinata r-rata annwalizzata ta' attakki kemm fit-trattament randomised kif ukoll f'dak open-label.

Ir-riżultati fil-pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG huma ppreżentati fit-tabella 5 u l-figura 1. F'dan l-istudju, it-trattament b'inebilizumab naqqas b'mod statistikament sinifikanti r-riskju ta' attakk ta' NMOSD determinat mill-AC meta mqabbel mat-trattament bi placebo (proporzjon ta' periklu: 0.227, $p < 0.0001$; tnaqqis ta' 77.3% fir-riskju ta' attakk ta' NMOSD determinat mill-AC) f'pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG. Ma ġie osservat l-ebda benefiċċju tat-trattament f'pazjenti seronegattivi għal AQP4-IgG.

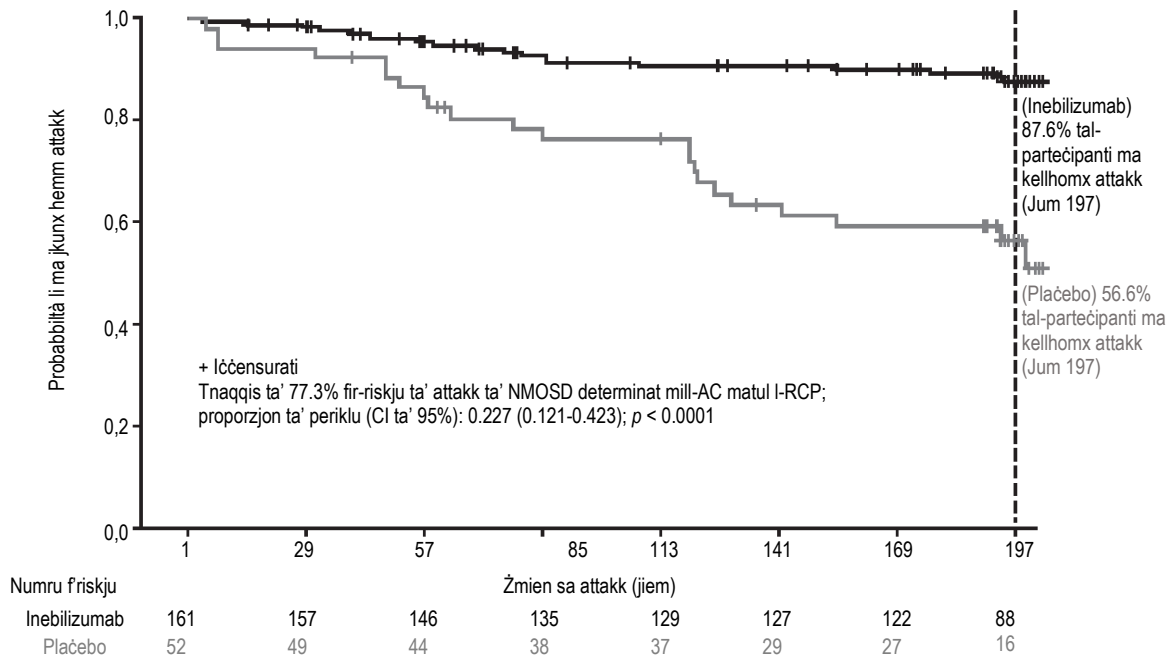
Fil-grupp ta' inebilizumab, l-aggravar tal-EDSS kien inqas b'mod sinifikanti minn dak fil-grupp tal-placebo (14.9% kontra 34.6% tal-individwi). Ma kien hemm l-ebda differenza fil-puntegġ binokulari tal-akutezza viżiva b'kuntrast baxx bejn il-gruppi tal-istudju. In-numru kumulattiv medju ta' leżjonijiet attivi totali fuq MRI (1.7 kontra 2.3) u n-numru kumulattiv medju ta' dhul l-isptar relatat ma' NMOSD (1.0 kontra 1.4) kienu mnaqqsa fil-grupp tal-istudju b'inebilizumab.

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja fil-prova pivali f'NMOSD seropożittivi għal AQP4-IgG

	Grupp ta' trattament	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Żmien sa attakk determinat mill-kumitat ta' aġġudikazzjoni (punt finali primarju tal-effikaċja)		
Numru (%) ta' pazjenti b'attakk	22 (42.3%)	18 (11.2%)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^a	0.227 (0.1214, 0.4232)	
valur p ^a	< 0.0001	

^a Metodu ta' rigressjoni ta' Cox, bil-Placebo bħala l-grupp ta' referenza.

Figura 1. Plot Kaplan-Meier taż-żmien sal-ewwel attakk ta' NMOSD determinat mill-AC matul l-RCP f'pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG



AC = *adjudication committee* (kumitat ta' aġġudikazzjoni); AQP4-IgG = anti-aquaporin-4 immunoglobulin G; CI = *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); NMOSD = *neuromyelitis optica spectrum disorders* (disturbi fl-ispettru ta' newromajelite ottika); RCP = *randomised control period* (perjodu kkontrollat randomised).

Fl-RCP u l-OLP, ir-rata annwalizzata ta' attacchi ta' NMOSD determinati mill-AC giet analizzata bħala punt finali sekondarju u f'pazjenti seropożittivi għal AQP4-IgG ittrattati b'inebilizumab ir-riżultat kien ta' 0.09.

Marda relatata mal-immunoglobulina G4 (IgG4-RD, immunoglobulin G4-related disease)

L-effikaċja ta' inebilizumab għat-trattament ta' IgG4-RD giet studjata fi prova klinika waħda randomised (1:1), double-blind, multicentrika, fuq 52 ġimġha u kkontrollata bi placebo li rreġistrat 135 pazjent adult b'IgG4-RD attiva. Il-pazjenti kellhom marda attiva, definita minn immaġni klinika, karatteristiċi tal-bijopsija jew tal-laboratorju, u li kienet teħtieġ it-trattament skont il-għudizzju tat-tabib. Il-pazjenti eliġibbli kellhom IgG4-RD li kienet għadha kemm giet dijanjostikata jew rikorrenti li kienet teħtieġ trattament bi glukokortikoidi (GC, *glucocorticoid*) waqt l-ittestjar, kellhom storja kkonfermata ta' involviment tal-organi fi kwalunkwe hin waqt il-marda u ssodisfaw il-kriterji tal-klassifikazzjoni ACR/EULAR 2019.

Iż-żidiet qawwija potenzjali kollha fl-intensità tal-marda matul l-istudju kienu vvalutati mill-investigatur u rieżaminati sussegwentement minn kumitat ta' aġġudikazzjoni blinded u indipendenti, li ddetermina jekk iż-żieda qawwija fl-intensità tal-marda ssodisfatx waħda jew aktar mill-kriterji dijanjostiċi taż-żieda qawwija fl-intensità tal-marda, speċifiċi għall-organu u definiti mill-protokoll. Iż-żieda qawwija fl-intensità tal-marda giet definita bħala sinjali jew sintomi ġodda/li kienu sejrjn għall-aġar li kienu aġġudikati b'mod pożittiv u ġġustifikaw it-trattament mill-investigatur. Kien meħtieġ in-nuqqas ta' dijanjożi alternattiva.

Il-pazjenti rċewew 300 mg IV ta' inebilizumab jew placebo fil-Jiem 1, 15 u 183 tal-RCP. Il-pazjenti kienu fuq doża uniformi ta' glukokortikoidi (GCs) fil-hin tar-randomisation (ekwivalenti għal 20 mg prednisone kuljum) u mbagħad bdew inaqqsu bil-mod għax-xejn b'mod speċifikat b'5 mg fid-doża ta' kuljum kull ġimagħtejn sat-twaqqif fl-aħħar ta' 8 ġimġhat. L-użu ta' GCs matul il-prova kien permess għat-trattament ta' żidiet qawwija fl-intensità ta' IgG4-RD, u għal finijiet oħra inkluż medikazzjoni minn qabel għal trattament investigattiv, trattament orali b'GC għal mhux aktar minn ġimagħtejn, jew b'doża ta' mhux aktar minn 2.5 mg kuljum ta' prednisone jew ekwivalenti għat-trattament ta'

insuffiċjenza adrenali. L-użu konkomittanti ta' aġenti immunosoppressivi bijoloġiċi u mhux bijoloġiċi kien ipprobit matul il-prova. Pazjenti li lestew l-RCP kellhom l-għażla li jirreġistraw f'OLP u jibdwew jew ikomplu t-trattament b'inebilizumab.

227 pazjent ġew ittestjati għal eligibbiltà. Mill-135 pazjent b'IgG4-RD irreġistat, 68 pazjent ġew randomised biex jirċievu inebilizumab u 67 ġew randomised biex jirċievu placebo. Karatteristiċi demografici u fil-linja bażi għal pazjenti b'IgG4-RD matul l-RCP kienu bbalanċjati fil-gruppi kollha tat-trattament (ara tabella 6). Għalkemm ma kien hemm l-ebda komparatur disponibbli matul l-OLP, kienu determinati żidiet qawwija fl-intensità tal-marda ttrattati u determinati mill-AC fil-perjodu tat-trattament *open-label*.

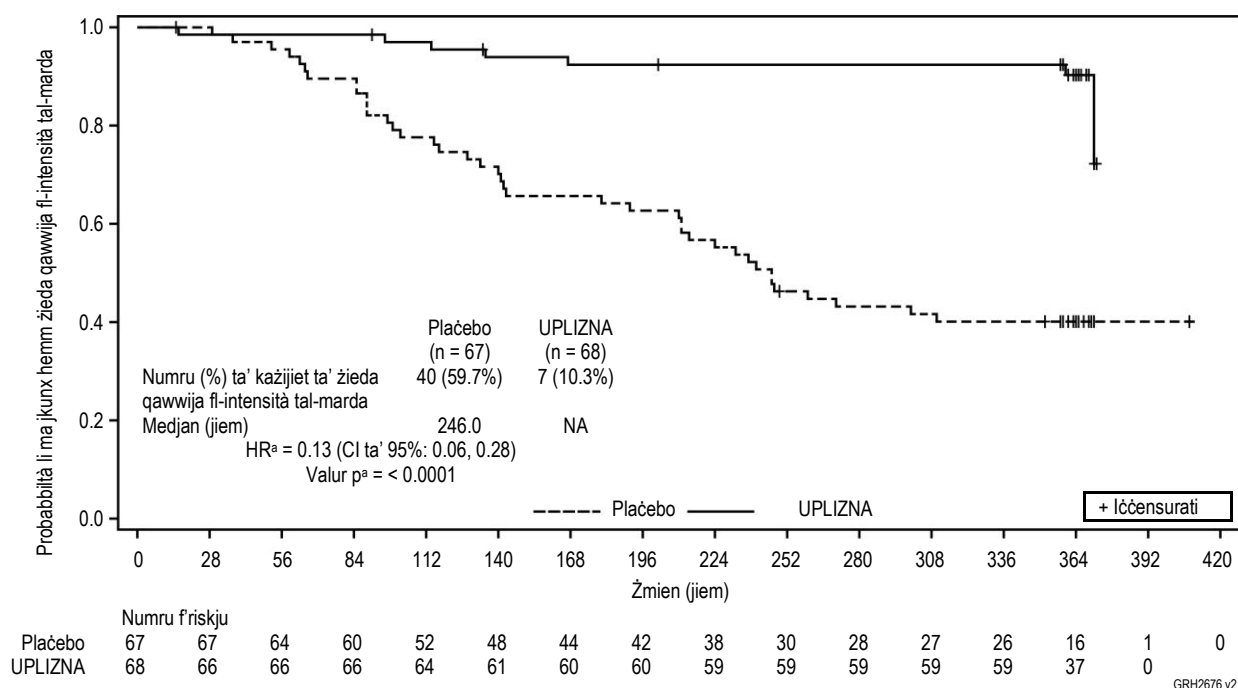
Tabella 6. Karatteristiċi demografici u fil-linja bażi tal-pazjenti b'IgG4-RD

Karatteristika	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68	B'kollox N = 135
Età (snin): medja (devjazzjoni standard [SD, <i>standard deviation</i>])	58.2 (12.2)	58.2 (11.5)	58.2 (11.8)
Età ≥ 65 sena, n (%)	21 (31.3%)	21 (30.9%)	42 (31.1%)
Sess: Maskili, n (%)	49 (73.1%)	39 (57.4%)	88 (65.2%)
Tul tal-marda (snin): medja (SD)	2.54 (3.06)	2.64 (3.73)	2.59 (3.40)
Manifestazzjoni ta' Ig-G4 Għadha kemm ġiet dijanojstikata	31 (46.3%)	31 (45.6%)	62 (45.9%)
Punteġġ tal-Kriterji tal-Klassifikazzjoni ACR/EULAR Medja (SD)	38.3 (11.7)	40.1 (12.1)	39.2 (11.9)
Terapija mhux b'glukokortijodi minn qabel għal IgG4-RD Iva	20 (29.9%)	17 (25.0%)	37 (27.4%)
Punteġġ tal-Indiċi tar-Responder tal-IgG4-RD fil-Linja Bażi Medja (SD)	6.0 (4.0)	5.4 (4.0)	5.7 (4.0)

Ir-riżultati f'pazjenti b'IgG4-RD huma ppreżentati fil-figura 2 u t-tabella 7.

L-istudju ssodisfa l-punt finali primarju tal-effikaċja, iż-żmien sal-ewwel żieda qawwija fl-intensità ta' IgG4-RD ittrattata u determinata mill-AC, li kien itwal fil-grupp ta' inebilizumab, meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (proporzjon ta' periklu: 0.13; $p < 0.0001$; ara figura 2). Ġew issodisfati wkoll il-punti finali sekondarji ewlenin b'sinifikanza statistika (ara tabella 7).

Figura 2. Punt finali primarju - Plot Kaplan-Meier taż-żmien sal-ewwel żieda qawwija fl-intensità ta' IgG4-RD ittrattata u determinata mill-AC matul il-perjodu kkontrollat randomised



^a Abbażi ta' metodu ta' rigressjoni ta' Cox, bil-placebo bħala l-grupp ta' referenza.

Il-pazjenti li ma lestewx l-RCP u li ma kellhomx żieda qawwija fl-intensità tal-marda ttrattata u determinata mill-AC matul l-RCP kienu ċensurati fil-hin tat-twaqqif.

Tabella 7. Riżultati tal-effikaċja sekondarji ewlenin ta' pazjenti b'IgG4-RD

	Grupp ta' trattament	
	Uplizna N = 68	Placebo N = 67
Rata annwalizzata ta' żieda qawwija fl-intensità tal-marda għal każijiet ta' żidiet qawwija fl-intensità tal-IgG4-RD ittrattati u determinati mill-AC	0.10	0.71
Proporzjon tar-rata (CI ta' 95%) ^a	0.14 (0.06, 0.31)	
valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' individwi li kisbu remissjoni kompleta mingħajr trattament u mingħajr żidiet qawwija fl-intensità tal-marda f'gimgha 52^b	39 (57.4%)	15 (22.4%)
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%) ^c	4.68 (2.21, 9.91)	
valur p ^c	< 0.0001	
Proporzjon ta' individwi li kisbu remissjoni kompleta mingħajr kortikosterjodi u mingħajr żieda qawwija fl-intensità tal-marda f'gimgha 52^d	40 (58.8%)	15 (22.4%)
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%) ^c	4.96 (2.34, 10.52)	
valur p ^c	< 0.0001	

^a Stmat mir-rigressjoni binomjali negattiva, bil-placebo bħala l-grupp ta' referenza.

^b Definit bħala n-nuqqas ta' attività evidenti tal-marda (IgG4-RD RI = 0 jew deċiżjoni tal-investigatur) f'gimgha 52, l-ebda żieda qawwija fl-intensità tal-marda determinata mill-AC matul l-RCP, u l-ebda trattament għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda jew kontroll tal-marda hlief it-tnaqqis bil-mod għax-xejn tal-GC fuq 8 gimghat.

^c Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni loġistika, bil-placebo bħala l-grupp ta' referenza.

^d Definit bħala n-nuqqas ta' attività evidenti tal-marda (IgG4-RD RI = 0 jew deċiżjoni tal-investigatur) f'gimgha 52, l-ebda zieda qawwija fl-intensità tal-marda determinata mill-AC matul l-RCP, u l-ebda trattament bil-kortikosteroidi għal zieda qawwija fl-intensità tal-marda jew kontroll tal-marda hlief it-tnaqqis bil-mod għax-xejn tal-GC fuq 8 gimghat mehtieg.

Il-medja (SD) totali tal-użu tal-GC għall-kontroll tal-marda tal-IgG4-RD għal kull pazjent kienet aktar baxxa fil-grupp ta' inebilizumab meta mqabbla mal-grupp tal-placebo, b'medja (SD) ta' 118.25 (438.97) mg ekwivalenti għal prednisone kontra 1 384.53 (1 723.26) mg ekwivalenti għal prednisone, rispettivament matul l-RCP. Il-medja (SD) ta' kuljum tal-użu ta' GC matul l-RCP għal kull pazjent li kien qed juża GC kienet 3.34 (2.09) mg ekwivalenti għal prednisone fil-grupp ta' inebilizumab kontra 5.97 (4.20) mg ekwivalenti għal prednisone fil-grupp tal-placebo. Il-medja (SD) totali tal-użu tal-GC matul l-RCP għal kull pazjent li kien qed juża GC kienet 1 148.71 (877.92) mg ekwivalenti għal prednisone fil-grupp ta' inebilizumab kontra 2 208.65 (1 707.56) mg ekwivalenti għal prednisone fil-grupp tal-placebo.

Data disponibbli mill-OLP, li fih il-pazjenti komplew jirċievu inebilizumab tappoġġja effett ta' trattament sostnut ta' inebilizumab.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'inebilizumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-NMOSD u fl-IgG4-RD (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Inebilizumab jingħata bħala infużjoni ġol-vini. Fl-istudju ta' NMOSD, il-konċentrazzjoni massima medja kienet 108 µg/mL (300 mg, it-tieni doża f'jum 15), u l-erja taħt il-kurva (AUC, *area under the curve*) kumulattiva tal-perjodu tat-trattament ta' 26 gimgha li fih pazjenti b'NMOSD ingħataw żewġ amministrazzjonijiet ġol-vina b'gimghatejn bejntiethom kienet 2 980 µg×d/mL. Fl-istudju ta' IgG4-RD, il-konċentrazzjoni massima medja kienet 127 µg/mL (300 mg, it-tieni doża f'jum 15), u l-AUC kumulattiva tal-perjodu tat-trattament ta' 52 gimgha li fih pazjenti b'IgG4-RD ingħataw żewġ amministrazzjonijiet ġol-vina b'gimghatejn bejntiethom, segwiti mit-tielet doża f'gimgha 26 kienet 4 290 µg×d/mL.

Distribuzzjoni

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali u periferali tipiku stmat ta' inebilizumab kien ta' 2.95 L u 2.57 L, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Inebilizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat ta' IgG1 li jiġi ddegradat minn enzimi proteolitici mifruxa b'mod wiesa' fil-ġisem.

Eliminazzjoni

F'pazjenti adulti b'NMOSD u IgG4-RD, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali kienet ta' madwar 18-il jum. Mill-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tnehhija sistemika stmata ta' inebilizumab mill-mogħdija ta' eliminazzjoni tal-ewwel ordni kienet ta' 0.19 L/jum. F'livelli baxxi ta' esponiment farmakokinetiku, inebilizumab x'aktarx li kien sugġett għat-tnehhija medjata mir-riċettur (CD19), li tnaqqset maż-żmien preżumibbilment minhabba t-tnaqqis taċ-ċelluli B ikkawżat mit-trattament b'inebilizumab.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Inebilizumab ma giex studjat fl-adolesxenti jew fit-tfal.

Anzjani

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età ma affettwatx it-tneħħija ta' inebilizumab.

Sess tal-persuna, razza

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li ma kien hemm l-ebda effett sinifikanti tas-sess tal-persuna u tar-razza fuq it-tneħħija ta' inebilizumab.

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq l-ebda studju kliniku formali biex jiġi investigat l-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq inebilizumab. Minhabba l-piż molekulari kbir u d-daqs idrodinamiku ta' antikorp monoklonali ta' IgG, inebilizumab mhuwiex mistenni li jiġi ffiltrat mill-glomerulus. Minn analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija ta' inebilizumab f'pazjenti b'diversi gradi ta' indeboliment tal-kliwi kienet komparabbli ma' dik ta' pazjenti b'rata normali ta' filtrazzjoni glomerulari stmata.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju kliniku formali biex jiġi investigat l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq inebilizumab. Fl-istudji kliniċi, l-ebda individwu b'indeboliment sever tal-fwied ma ġie espost għal inebilizumab. L-antikorp monoklonali ta' IgG ma jitlestx primarjament permezz tal-mogħdija epatika; bidla fil-funzjoni tal-fwied, għalhekk, mhix mistennija li tinfluwenza t-tneħħija ta' inebilizumab. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-bijomarkaturi tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi (AST, ALP, u bilirubina) ma kellhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq it-tneħħija ta' inebilizumab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kancer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Inebilizumab ġie evalwat fi studju kkombinat dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fi ġrieden huCD19 Tg nisa u rġiel b'dożi ġol-vini ta' 3 u 30 mg/kg. Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu, madankollu, kemm hemm tnaqqis relatat mat-trattament fl-indiċi tal-fertilità biż-żewġ dożi ttestjati. Ir-rilevanza ta' din is-sejba għall-bnedmin mhix magħrufa. Barra minn hekk, kien hemm tnaqqis fil-popolazzjonijiet ta' ċelluli B fis-sit tal-iżvilupp taċ-ċelluli B fil-feti tal-ġrieden imwiela lil annimali ttrattati b'inebilizumab meta mqabbla ma' frieħ ta' annimali ta' kontroll, u dan jissuggerixxi li inebilizumab jgħaddi mill-plaċenta u jnaqqas iċ-ċelluli B.

Ingabru biss ftit kampjuni tossikokinetiċi fl-istudju kkombinat dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu; abbażi tal-koncentrazzjoni massima (C_{max} , *maximum concentration*) tal-ewwel doża, il-multipli ta' esponiment ta' 3 u 30 mg/kg fil-ġrieden huCD19 Tg nisa kienu 0.4 darbiet u 4 darbiet, rispettivament għad-doża terapewtika klinika ta' 300 mg.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fi ġrieden transġeniċi, l-għoti ta' inebilizumab lil annimali ommijiet mill-jum 6 ta' ġestazzjoni sal-jum 20 ta' treddiġh wassal għal tnaqqis fil-popolazzjonijiet ta' ċelluli B fil-frieħ fil-jum 50 ta' wara t-twelid. Il-popolazzjonijiet ta' ċelluli B fil-frieħ irkupraw sal-jum 357 ta' wara t-twelid. Ir-rispons immuni għan-neoantigen fil-frieħ ta' annimali

ttrattati b'inebilizumab tnaqqas meta mqabbla ma' frieh ta' annimali ta' kontroll, u dan jissuggerixxi indeboliment tal-funzjoni normali taċ-ċelluli B.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sodium chloride
Trehalose dihydrate
Polysorbate 80 [E433]
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara d-dilwizzjoni

Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata għandha tingħata immedjatament. Jekk ma tingħatax immedjatament, aħżen sa 24 siegħa fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C jew għal 4 sigħat f'temperatura ambjentali qabel il-bidu tal-infuzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 mL ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju griż ċar li jitneħħa b'daqqa ta' saba'.

Daqs tal-pakkett ta' 3 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infuzjoni

Qabel il-bidu tal-infuzjoni ġol-vini, is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata għandha tkun f'temperatura ambjentali ta' bejn 20°C u 25°C.

Il-konċentrat għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak jew bidla fil-kulur. Il-kunjett għandu jintrema jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, ikollha bidla fil-kulur jew ikun fiha xi frak żgħir.

- Il-kunjett m'għandux jiġi mhawwad.

- Il-kunnett għandu jinħażen f'pożizzjoni wieqfa.
- Ikseb borża għall-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Tużax dilwenti oħra biex tiddilwixxi inebilizumab peress li l-użu tagħhom ma ġiex ittestjat.
- Iġbed 10 mL ta' Uplizna minn kull wieħed mit-3 kunjetti li jinsabu fil-kartuna u ttrasferixxi total ta' 30 mL fil-borża għall-infużjoni ġol-vini ta' 250 mL. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha bil-galbu ta' taht fuq. Thawwadx is-soluzzjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1602/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' April 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOGIKA/ĊI ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 L-Istati Uniti tal-Amerka

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
L-Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2

tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Uplizna f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inklużi mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Uplizna jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu hsiebhom kollha li huma mistennija jippreskrivu u jużaw Uplizna jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- **Kartuna tal-pazjent**

Il-kartuna tal-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni li t-trattament b'inebilizumab jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, inklużi infezzjonijiet serji, riattivazzjoni virali, infezzjonijiet opportunistiċi, u PML
- Messaġġ ta' twissija biex il-pazjenti jfittxu kura medika immedjata f'każ ta' sinjali u sintomi ta' infezzjoni u PML
- Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed jirċievi inebilizumab
- Dettalji ta' kuntatt tat-tabib/centru tat-trattament
- Kontroreferenza għall-Fuljett ta' Tagħrif

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Uplizna 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
inebilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' inebilizumab (10 mg/mL).

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni li għandha tiġi infuża hija ta' 1.0 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, trehalose dihydrate,
u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
3 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu gol-vini.

Għandu jiġi dilwit qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Thawdux.

Ahżen il-kunjetti f'pożizzjoni wieqfa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara d-dilwizzjoni:

Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata immedjatement. Jekk ma tingħatax immedjatement, aħżen sa 24 siegħa fi frigġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C jew għal 4 sigħat f'temperatura ambjentali qabel il-bidu tal-infużjoni.

Data tar-rimi:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1602/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT TAL-HĠIEĠ
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Uplizna 100 mg konċentrat sterili
inebilizumab
Għal użu IV wara d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Thawdux.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Uplizna 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni inebilizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jagħtik kartuna tal-pazjent, li se jkun fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li jehtieg li tkun taf dwarha qabel u matul it-trattament tiegħek b'Uplizna.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Uplizna u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Uplizna
3. Kif jingħata Uplizna
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Uplizna
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Uplizna u għalxiex jintuża

Uplizna fih is-sustanza attiva inebilizumab u jagħmel parti minn klassi ta' mediċini msejja antikorpi monoklonali. Huwa proteina li timmira ċ-ċelluli li jipproduċu antikorpi fis-sistema immuni (id-difiżi naturali tal-ġisem) imsejja ċelluli B.

Uplizna jintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti bi:

- Disturb fl-ispettru ta' newromajelite ottika (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorders*), kundizzjoni rari li taffettwa n-nervituri tal-għajnejn u s-sinsla tad-dahar. Il-kundizzjoni hija maħsuba li sseħħ minhabba li s-sistema immuni bi żball tattakka n-nervituri tal-ġisem. Uplizna jingħata lil pazjenti b'NMOSD li ċ-ċelluli B tagħhom jipproduċu antikorpi kontra aquaporin-4, proteina li għandha rwol importanti fil-funzjoni tan-nervituri.
- Marda relatata mal-immunoglobulina G4 (IgG4-RD), kundizzjoni rari li taffettwa diversi organi fil-ġisem. Il-kundizzjoni tirriżulta minn ħsara kkawżata mis-sistema immunitarja lit-tessuti tal-ġisem stess. Pazjenti b'IgG4-RD jista' jkollhom livelli għoljin ta' tip ta' antikorp speċifiku msejjah IgG4. Ċelloli B li jipproduċu IgG4 jakkumulaw f'tessuti affettwati u jikkontribwixxu għal ħsara fl-organi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Uplizna

Tużax Uplizna

- jekk inti **allergiku għal inebilizumab** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tbat minn infezzjoni attiva severa bħal epatite B.
- jekk għandek tuberkużi attiva jew mhux attiva u mhux ittrattata.

- jekk għandek passat mediku ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), infezzjoni mhux komuni imma serja fil-moħħ ikkawżata minn virus.
- jekk qalulek li għandek problemi severi bis-sistema immuni tiegħek.
- jekk għandek kanċer.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Uplizna jekk:

- għandek jew taħseb li għandek infezzjoni.
- qatt haadt, qed tiehu, jew qed tippjana li tiehu mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek, jew trattamenti oħra għall-kundizzjoni tiegħek. Dawn il-mediċini jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li taqbdet infezzjoni.
- qatt kellek **epatite B** jew inti trasportatur tal-virus tal-epatite B.
- qatt kellek **epatite C** jew inti trasportatur tal-virus tal-epatite C.
- haadt tilqima reċentement jew għandek ippjanat li tirċievi xi tilqim. Għandek tirċievi kwalunkwe tilqim meħtieġ mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament b'Uplizna.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Uplizna jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jistgħu jinkludu wġiħ ta' ras, dardir (nawsja), heċla ta' nġhas, qtugħ ta' nifs, deni, uġiħ fil-muskoli, raxx, palpitazzjonijiet jew sintomi oħra. It-trattament jista' jitwaqqaf għal ftit jew għalkollox jekk isehhu sintomi.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tingħata lit-tfal u lill-adolexxenti għax ma gietx studjata f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u Uplizna

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.

Tqala

Uplizna m'għandux jintuża matul it-tqala għax il-mediċina tista' tgħaddi mill-plaċenta u taffettwa lit-tarbija. Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) kontinwament ladarba tibda tirċievi Uplizna. Jekk it-tabib tiegħek jirrakkomanda li twaqqaf it-trattament, kompli uża kontraċezzjoni sa 6 xhur wara l-aħħar infużjoni tiegħek.

Treddiġ

Mhux magħruf jekk Uplizna jgħaddix mill-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar l-aħjar mod kif titma' lit-tarbija tiegħek jekk tibda t-trattament b'Uplizna.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uplizna mhuwiex mistenni li jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Uplizna fih sodium

Din il-mediċina fiha 48 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull infużjoni. Dan huwa ekwivalenti għal 2% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jingħata Uplizna

Uplizna jingħata permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kundizzjoni tiegħek.

Id-doża rakkomandata hija ta' 300 mg.

L-ewwel doża tiġi segwita minn doża oħra ġimagħtejn wara, u wara dik, doża kull 6 xhur.

Inti ser tingħata mediċini oħra minn nofs siegħa sa siegħa qabel l-infużjoni, biex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji. Tabib jew infermier ser jimmonitorjawk matul l-infużjoni u għal siegħa wara.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u jispjega r-riskji u l-benefiċċji ta' Uplizna qabel it-trattament.

Effetti sekondarji serji

L-aktar **effetti sekondarji serji** huma reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u infezzjonijiet (ara sezzjoni 2). Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsejnhu fi kwalunkwe ħin matul it-trattament jew anke wara li t-trattament tiegħek ikun intemm. Jista' jkun li tesperjenza aktar minn effett sekondarju wieħed fl-istess ħin. Jekk għandek reazzjoni relatata mal-infużjoni jew infezzjoni, ċempel jew żur lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- infezzjoni fl-imnieher, fil-gerżuma, fis-sinuses, u/jew fil-pulmun
- riħ komuni
- influwenza
- uġiġh fil-ġogi
- uġiġh fid-dahar
- tnaqqis fl-immunoglobulini
- numru inqas min-normal ta' limfoċiti (forma ta' ċelluli bojod tad-demmm) fid-demmm (limfopenija)
- reazzjoni għall-infużjoni ta' Uplizna (ara Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, hawn fuq)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- numru inqas min-normal ta' newtrofili (forma ta' ċelluli bojod tad-demmm) fid-demmm, li xi drabi jsejnh 4 ġimġhat jew aktar wara l-aħħar doża ta' Uplizna (newtopenija; newtopenija b'bidu ttardjat)
- sinuses minfuħa normalment ikkawżati minn infezzjoni
- pulmonite (infezzjoni fil-pulmun)
- ċellulite, infezzjoni batterika fil-ġilda potenzjalment serja
- ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster, raxx li juġa' u b'infafet fuq parti waħda tal-ġisem)
- uġiġh fil-muskoli (majalġja)
- deni (piressija)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- infezzjoni fid-demmm (sepsis), rispons sever mhux tas-soltu għal infezzjoni
- lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), infezzjoni mhux komuni imma serja fil-moħħ ikkawżata minn virus

- axxess (infezzjoni taht il-gilda normalment ikkawżata minn batterji)
- bronkjolite, infezzjoni tal-passaġġi tan-nifs ikkawżata minn virus

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Uplizna

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Ahzen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tagħmlux fil-friza.

Tużax din il-medicina jekk tinnota frak u bidla fil-kulur.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Uplizna

- Is-sustanza attiva hi inebilizumab.
- Kull kunjett fih 100 mg ta' inebilizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, trehalose dihydrate, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Uplizna u l-kontenut tal-pakkett

Uplizna 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa soluzzjoni ċara għal kemxejn opalesxenti, bla kulur għal kemxejn safranija pprovduta f'kartuna waħda li fiha 3 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Manifattur

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co. Dublin

A96 F2A8

L-Irlanda

Manifattur

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR IT-TALBA GHAL SENA TA' PROTEZZJONI TAL-KUMMERĊJALIZZAZZJONI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **sena waħda ta' <protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni**

Is-CHMP irreveda d-*data* sottomessa mid-Detentur ta' Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 14(11) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u jqis li l-indikazzjonijiet terapewtiċi godda jgħibu magħhom benefiċċju kliniku sinifikanti meta mqabbla ma' terapiji eżistenti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.