

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg inebilizumabu v 10 ml v koncentrácii 10 mg/ml. Konečná koncentrácia po zriedení je 1,0 mg/ml.

Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka vytvorená v bunkovej línii vaječníkov čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 16,1 mg sodíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až svetložltý roztok. Roztok má pH približne 6,0 a osmolalitu približne 280 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Spektrum ochorení *neuromyelitis optica* (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD)

Uplizna je indikovaná ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s NMOSD, ktorí sú séropozitívni na imunoglobulín G proti akvaporínu-4 (AQP4-IgG) (pozri časť 5.1).

Imunoglobulín G4 asociované ochorenie (*immunoglobulin G4-related disease*, IgG4-RD)

Uplizna je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s aktívnym IgG4-RD (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou NMOSD alebo IgG4-RD a prístup k príslušnej zdravotníckej pomoci na liečbu potenciálnych závažných reakcií, ako sú závažné reakcie súvisiace s infúziou.

Pacient má byť sledovaný kvôli reakciám na infúziu počas infúzie a aspoň jednu hodinu do skončení infúzie (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia pred prvou dávkou inebilizumabu

Pred začatím liečby je potrebné vykonať tieto vyšetrenia:

- kvantitatívna sérová hladina imunoglobulínov, počet B-buniek a kompletný krvný obraz (*complete blood count*, CBC) vrátane diferenciálov (pozri časti 4.3 a 4.4),
- skríning na vírus hepatitídy B (HBV) (pozri časti 4.3 a 4.4),
- skríning na vírus hepatitídy C (HCV), pričom liečbu je potrebné začať pred začatím liečby inebilizumabom (pozri časť 4.4),
- vyšetrenie na zistenie aktívnej tuberkulózy a latentnej infekcie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pre živé alebo živé atenuované vakcíny platí, že všetky imunizácie je potrebné podať podľa usmernení pre imunizáciu aspoň 4 týždne pred začatím liečby inebilizumabom (pozri časť 4.4).

Ak sa predpokladá, že strata účinnosti je spôsobená imunogenitou, je potrebné, aby lekár sledoval počet B-buniek ako priamu mieru klinického vplyvu (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Začiatkové dávky

Odporúčaná úvodná dávka je 300 mg (3 injekčné liekovky po 100 mg) intravenózna infúzia, po ktorej o 2 týždne nasleduje druhá 300 mg intravenózna infúzia.

Udržiavacie dávky

Odporúčaná udržiavacia dávka je 300 mg intravenózna infúzia každých 6 mesiacov. Inebilizumab je určený na dlhodobú liečbu.

Na základe chronickej povahy IgG4-RD sa má liečba trvajúca dlhšie ako 52 týždňov riadiť aktivitou ochorenia, uvažovaním lekára a voľbou pacienta.

Presunuté alebo vynechané dávky

Ak sa infúzia inebilizumabu vynechá, má sa podať čo najskôr a nemá sa presúvať do ďalšej plánovanej dávky.

Premedikácia na reakcie súvisiace s infúziou

Posúdenie infekcie

Pred každou infúziou inebilizumabu je potrebné určiť, či je prítomná klinicky významná infekcia. V prípade infekcie je potrebné infúziu inebilizumabu presunúť, kým infekcia neodznie.

Požadovaná premedikácia

Približne 30 minút pred každou infúziou inebilizumabu je potrebné podať premedikáciu kortikosteroidom (napr. metylprednizolón 80 – 125 mg intravenózne alebo ekvivalent) a približne 30 – 60 minút pred každou infúziou inebilizumabu sa má podať antihistaminikum (napr. difenhydramín 25 – 50 mg perorálne alebo ekvivalent) a antipyretikum (napr. paracetamol 500 – 650 mg perorálne alebo ekvivalent) (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Starší ľudia

Inebilizumab sa podával v klinických štúdiách 42 starším pacientom (vo veku ≥ 65 rokov). Na základe dostupných údajov sa u pacientov starších ako 65 rokov nepovažuje za potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a pečene

Inebilizumab sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Úprava dávky na základe funkcie obličiek alebo pečene však nie je opodstatnená, pretože monoklonálne protilátky imunoglobulínu (Ig) G sa neodstraňujú primárne obličkami ani pečeňou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť inebilizumabu u detí a dospelých vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Injekčnými liekovkami sa nemá triasť.

Injekčné liekovky je potrebné uchovávať vo vzpriamenej polohe.

Pripravený roztok sa má podať intravenózne pomocou infúznej pumpy so zvyšujúcou sa rýchlosťou až do konca (približne 90 minút) cez intravenóznou hadičku obsahujúcu sterilný 0,2 alebo 0,22-mikrónový zabudovaný filter s nízkou väzbou proteínov podľa schémy v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná rýchlosť infúzie na podanie po zriedení v 250 ml intravenóznom vaku

Uplynutý čas (minúty)	Rýchlosť infúzie (ml/hodina)
0 – 30	42
31 – 60	125
61 – koniec	333

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná aktívna infekcia vrátane aktívnej chronickej infekcie, ako je hepatitída B
- Aktívna alebo neliečená latentná tuberkulóza
- Anamnéza progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML)
- Závažný imunokompromitovaný stav
- Aktívne malignity

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pokyny pre pacientov v čase predpisovania

Pacientom liečených Upliznou treba poskytnúť kartu pacienta obsahujúcu informácie, že liečba inebilizumabom môže zvýšiť riziko infekcií vrátane závažných infekcií, vírusovej reaktívácie, oportúnnych infekcií a progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) a ako vyhľadať včasnú lekársku starostlivosť v prípade prejavov a príznakov infekcie a PML.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou a precitlivosť

Inebilizumab môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou a reakcie z precitlivosti, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu, somnolenciu, dyspnoe, horúčku, myalgiu, vyrážku, palpitácie alebo iné príznaky. Reakcie súvisiace s infúziou boli najčastejšie pri prvej infúzii, ale pozorovali sa aj počas ďalších infúzií. Hoci boli závažné infúzne reakcie zriedkavé, pozorovali sa v klinických skúšaníach inebilizumabu (pozri časť 4.8).

Pred infúziou

Je potrebné podať premedikáciu kortikosteroidom (napr. metylprednizolón 80 – 125 mg intravenózne alebo ekvivalent), antihistaminikom (napr. difenhydramín 25 – 50 mg perorálne alebo ekvivalent) a antipyretikom (napr. paracetamol 500 – 650 mg perorálne alebo ekvivalent) (pozri časť 4.2).

Počas infúzie

Pacienta je potrebné monitorovať na reakcie súvisiace s infúziou. Odporúčania týkajúce sa liečby infúzných reakcií závisia od typu a závažnosti reakcie. V prípade život ohrozujúcich infúzných reakcií sa má liečba zastaviť okamžite a natrvalo a je potrebné podať príslušnú podpornú liečbu. V prípade menej závažných infúzných reakcií môže riešenie zahŕňať dočasné zastavenie infúzie, zníženie rýchlosti infúzie a/alebo podanie symptomatickej liečby.

Po infúzii

Pacienta je potrebné monitorovať kvôli reakciám na infúziu aspoň jednu hodinu po skončení infúzie.

Infekcie

Inebilizumab spôsobuje zníženie počtu lymfocytov a hladín Ig v periférnej krvi, čo je v súlade s mechanizmom účinku deplécie B-buniek. Bolo hlásené aj zníženie počtu neutrofilov. Inebilizumab môže preto zvýšiť náchylnosť na infekcie (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby inebilizumabom je potrebné získať nedávny (t. j. do 6 mesiacov) kompletný krvný obraz (CBC) vrátane diferenciálov a hladiny imunoglobulínov. Kompletný krvný obraz vrátane diferenciálov a hladiny imunoglobulínov sa odporúča získavať aj pravidelne počas liečby a po skončení liečby až do obnovy B-buniek. Pred každou infúziou inebilizumabu je potrebné určiť, či je prítomná klinicky významná infekcia. V prípade infekcie je potrebné infúziu inebilizumabu presunúť, kým infekcia neodznie. Pacientov je potrebné informovať, aby svojmu lekárovi okamžite nahlásili príznaky infekcie. Ak sa u pacienta vyvinie závažná oportúnna infekcia alebo opakujúce sa infekcie a hladiny Ig naznačujú poruchu funkcie imunitného systému, je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Najčastejšie infekcie, ktoré hlásili pacienti s NMOSD liečení inebilizumabom počas randomizovaného kontrolovaného obdobia (*randomised controlled period*, RCP) a otvoreného obdobia (*open-label period*, OLP), zahŕňali infekciu močových ciest (26,2 %), nazofaryngitídu (20,9 %), infekciu horných dýchacích ciest (15,6 %), chrípku (8,9 %) a bronchitídu (6,7 %). Počas RCP a OLP boli v prípade IgG4-RD najčastejšie hlásenými infekciami u pacientov liečených inebilizumabom infekcia horných dýchacích ciest (10,7 %), nazofaryngitída (9,8 %), infekcia močových ciest (8,9 %) a chrípka (6,3 %).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B

V prípade iných protilátok spôsobujúcich depléciu B-buniek sa pozorovalo riziko reaktivácie HBV. Pacienti s chronickou infekciou HBV boli vylúčení z klinických skúšaní s inebilizumabom. Pred začatím liečby inebilizumabom sa má u všetkých pacientov vykonať skríning na HBV. Inebilizumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou hepatitídou v dôsledku HBV, ktorí sú pozitívni na povrchový antigén vírusu hepatitídy B (HBsAg) alebo na jadrovú protilátku proti hepatitíde B (HBcAb). Je potrebné, aby sa pacienti, ktorí sú dlhodobými nosičmi vírusu HBV [HBsAg+], poradili pred začatím liečby a počas liečby s odborníkom na ochorenia pečene (pozri časť 4.3).

Vírus hepatitídy C

Pacienti pozitívni na HCV boli vylúčení z klinických skúšaní s inebilizumabom. Vyžaduje sa východiskový skrining na HCV s cieľom detekcie a nasadenia liečby pred začatím liečby inebilizumabom.

Tuberkulóza

Pred začatím liečby inebilizumabom je potrebné pacientov vyšetriť na aktívnu tuberkulózu a latentnú infekciu. V prípade pacientov s aktívnou tuberkulózou alebo pozitívnym skriningom na tuberkulózu bez anamnézy príslušnej liečby je pred začatím liečby inebilizumabom potrebné poradiť sa s odborníkmi na infekčné choroby.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML je oportúnna vírusová infekcia mozgu spôsobená vírusom Johna Cunninghama (JCV), ktorá sa zvyčajne vyskytuje u imunokompromitovaných pacientov a ktorá môže viesť k smrti alebo závažnému postihnutiu. U pacientov liečených inými protilátkami spôsobujúcimi depléciu B-buniek sa pozorovala infekcia JCV vedúca k PML.

V klinických skúšaní inebilizumabu neboli identifikované žiadne potvrdené prípady PML. V klinických skúšaní inebilizumabu jeden účastník (skúšanie NMOSD) zomrel po vzniku nových lézií v mozgu, pre ktoré nemohla byť stanovená definitívna diagnóza. Diferenciálna diagnostika však zahŕňala atypický atak NMOSD, PML alebo akútnu diseminovanú encefalomyelitídu.

Je potrebné, aby boli lekári ostražití v prípade klinických príznakov alebo nálezov z vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), ktoré môžu naznačovať PML. Nálezy MR môžu byť viditeľné ešte pred vznikom klinických prejavov alebo príznakov. Typické príznaky spojené s PML sú rozmanité, vyvíjajú sa počas niekoľkých dní až týždňov a zahŕňajú progresívnu slabosť na jednej strane tela alebo nemotornosť končatín, poruchu videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii, ktoré vedú k zmätenosti a zmenám osobnosti.

Pri prvom prejave alebo príznaku naznačujúcom PML je potrebné liečbu inebilizumabom pozastaviť, kým sa PML nevytlúči. Je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenia vrátane konzultácie s neurológom, vyšetrenie MR podľa možnosti s kontrastnou látkou, vyšetrenie mozgovomiechového moku na DNA vírusu JCV a zopakovanie neurologických vyšetrení. V prípade potvrdenia je potrebné liečbu inebilizumabom ukončiť.

Neskorá neutropénia

Boli hlásené prípady neskorého nástupu neutropénie (pozri časť 4.8). Hoci niektoré prípady boli 3. stupňa, väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa. Prípady neskorého nástupu neutropénie boli hlásené najmenej 4 týždne po poslednej infúzii inebilizumabu. U pacientov s prejavmi a príznakmi infekcie sa odporúča zmerať počet neutrofilov v krvi.

Liečba závažne imunokompromitovaných pacientov

Pacienti so závažne imunokompromitovaným stavom sa nesmú liečiť, kým tento stav neodznie (pozri časť 4.3).

Inebilizumab sa netestoval spolu s inými imunosupresívami. Ak sa kombinuje s inou imunosupresívnou liečbou, je potrebné zohľadniť možné zvýšenie imunosupresívnych účinkov.

Pacienti so známou vrodenu alebo získanou imunodeficienciou vrátane infekcie HIV alebo so splenektómiou sa neskúmali.

Vakcinácie

Všetky imunizácie je potrebné podať podľa usmernení pre imunizáciu aspoň 4 týždne pred začatím liečby inebilizumabom. Účinnosť a bezpečnosť imunizácie živými alebo živými atenuovanými vakcínami po liečbe inebilizumabom sa neskúmali a vakcinácia živými atenuovanými alebo živými vakcínami sa neodporúča počas liečby a až do obnovenia B-buniek.

Dojčatám matiek vystavených inebilizumabu počas gravidity sa nemajú podávať živé ani živé atenuované vakcíny pred potvrdením obnovenia počtu B-buniek u dojčat'a. Deplécia B-buniek u týchto vystavených dojčiat môže zvýšiť riziká spojené so živými alebo živými atenuovanými vakcínami. Neživé vakcíny sa môžu podľa indikácie podať pred obnovou po deplécii B-buniek a hladiny Ig, je však potrebné zvážiť konzultáciu s kvalifikovaným špecialistom na posúdenie, či sa dosiahla ochranná imunitná odpoveď.

Čas obnovy B-buniek

Čas do obnovy B-buniek po podaní inebilizumabu nie je známy (pozri časť 5.1).

Gravidita

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu inebilizumabu počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.6). Pacientky je potrebné poučiť, že ak sú gravidné alebo plánujú otehotnieť počas používania inebilizumabu, musia o tom informovať svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktoré vedú k miere gravidít menej ako 1 %) počas podávania Uplizny a 6 mesiacov po poslednom podaní Uplizny.

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvýšiť riziko malignity. Na základe obmedzených skúseností s inebilizumabom pri NMOSD a IgG4-RD (pozri časť 4.8) sa nezdá, že by súčasné údaje naznačovali zvýšené riziko malignity. Možné riziko vzniku solídnych nádorov však v súčasnosti nemožno vylúčiť.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 48,3 mg sodíka na dávku, čo zodpovedá 2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Primárnou dráhou eliminácie terapeutických protilátok je odstraňovanie retikuloendoteliálnym systémom. Na odstraňovaní terapeutických protilátok sa nepodieľajú enzýmy cytochrómu P450, efluxné pumpy ani mechanizmy naviazania proteínov. Potenciálne riziko farmakokinetických interakcií medzi inebilizumabom a inými liekmi je preto nízke.

Vakcinácie

Účinnosť a bezpečnosť imunizácie živými alebo živými atenuovanými vakcínami po liečbe inebilizumabom sa neskúmali. Odpoveď na vakcináciu by po deplécii B-buniek mohla byť narušená. Odporúča sa, aby pacienti absolvovali imunizácie pred začatím liečby inebilizumabom (pozri časť 4.4).

Imunosupresíva

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti alebo účinnosti kombinácie inebilizumabu s inými imunosupresívami. V hlavnej štúdii NMOSD absolvovali počas RCP všetci účastníci po prvom podaní inebilizumabu 2-týždňový cyklus podávania perorálnych kortikosteroidov (plus 1-týždňové obdobie znižovania dávky). V hlavnej štúdii IgG4-RD dostávali účastníci počas RCP jednotnú dávku glukokortikoidov (GK) v čase začatia podávania inebilizumabu a následne začali vopred špecifikované znižovanie dávky na účely ukončenia liečby na konci 8 týždňov (pozri časť 5.1).

Súbežné použitie inebilizumabu s imunosupresívami vrátane systémových kortikosteroidov môže zvýšiť riziko infekcie. Účinky inebilizumabu na B-bunky a imunoglobulíny môžu po jeho podaní pretrvávajúť 6 mesiacov alebo dlhšie.

Keď sa začne liečba inebilizumabom po iných imunosupresívnych liečbach s dlhodobými účinkami na imunitný systém alebo keď sa začnú iné imunosupresívne liečby s dlhodobými účinkami na imunitný systém po liečbe inebilizumabom, trvanie a spôsob účinku týchto liekov je potrebné vziať do úvahy s ohľadom na potenciálne aditívne imunosupresívne účinky (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktoré vedú k miere gravidít menej ako 1 %) počas podávania Uplizny a 6 mesiacov po poslednom podaní Uplizny.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití inebilizumabu u gravidných žien. Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 a je známe, že imunoglobulíny prechádzajú cez placentárnu bariéru. U dojčiat narodených matkám, ktoré boli počas gravidity vystavené iným protilátkam spôsobujúcim depléciu B-buniek, bola hlásená prechodná deplécia periférnych B-buniek a lymfocytopenia.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity, preukázali však depléciu B-buniek vo fetálnych pečeniach potomstva (pozri časť 5.3).

Liečbe inebilizumabom počas gravidity sa treba vyhnúť, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

V prípade expozície počas gravidity možno vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku a zistenia zo štúdií na zvieratách očakávať depléciu B-buniek u novorodencov (pozri časť 5.3). Úrovně B-buniek u dojčiat po expozícii inebilizumabu u matiek sa v klinických skúšaniach neskúmali. Potenciálne trvanie deplécie B-buniek u dojčiat vystavených inebilizumabu *in utero* a vplyv deplécie B-buniek na bezpečnosť a účinnosť vakcín nie sú známe (pozri časti 4.4 a 5.1). Preto je potrebné novorodencov monitorovať na depléciu B-buniek a vakcinácie vakcínami obsahujúcimi živé vírusy, ako je vakcína Bacillus Calmette-Guérin (BCG), je potrebné presunúť, kým sa u dojčiat neobnoví počet B-buniek (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Použitie inebilizumabu u žien počas laktácie sa neskúmalo. Nie je známe, či sa inebilizumab vylučuje do ľudského mlieka. U ľudí dochádza počas prvých dní po pôrode k vylučovaniu protilátok IgG do mlieka, pričom ich hladina krátko nato klesá na nízke koncentrácie.

Riziko u dojčeného dieťaťa počas tohto krátkeho obdobia preto nemožno vylúčiť. Uplizna sa následne môže používať počas dojčenia, ak je to z klinického hľadiska potrebné. Ak však bola pacientka liečená Upliznou až do niekoľkých posledných mesiacov gravidity, dojčenie sa môže začať okamžite po pôrode.

Fertilita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o účinku inebilizumabu na fertilitu ľudí, v štúdiách na zvieratách sa však preukázala znížená fertilita. Klinický význam týchto predklinických zistení nie je známy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Farmakologická aktivita a doteraz hlásené nežiaduce reakcie naznačujú, že inebilizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré počas randomizovaného kontrolovaného obdobia (*randomised controlled period*, RCP) aj otvoreného obdobia (*open-label period*, OLP) hlásili pacienti liečení inebilizumabom, boli infekcia močových ciest (26,2 %), nazofaryngitída (20,9 %), infekcia horných dýchacích ciest (15,6 %), artralgia (17,3 %), bolesť chrbta (13,8 %) a lymfopénia (10,7 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie, ktoré počas RCP a OLP hlásili pacienti liečení inebilizumabom, boli infekcie (11,1 %) (vrátane infekcií močových ciest (4,0 %) a pneumónie (1,8 %)) a NMOSD (1,8 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach inebilizumabu a v rámci skúseností po liečbe po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 2 podľa nasledujúcich kategórií frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach inebilizumabu zahŕňajúcich pacientov s NMOSD a IgG4-RD, ako aj v rámci skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Infekcie a nákazy	infekcia močových ciest, infekcia dýchacích ciest, nazofaryngitída, chrípka	pneumónia, celulitída, <i>herpes zoster</i> , sinusitída	sepsa, subkutánnny absces, bronchiolitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	lymfopénia*	neutropénia, neutropénia s neskorým nástupom	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, bolesť chrbta	myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená hladina imunoglobulínov		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	reakcie súvisiace s infúziou		

*Lymfopénia zahŕňa znížený počet lymfocytov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Inebilizumab môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu, somnolenciu, dyspnoe, horúčku, myalgiu, vyrážku, palpitácie alebo iné príznaky. Všetkým pacientom bola podaná premedikácia. Reakcie súvisiace s infúziou sa pozorovali u 9,2 % pacientov s NMOSD počas prvého cyklu inebilizumabu v porovnaní s 10,7 % pacientov používajúcich placebo. Reakcie súvisiace s infúziou na inebilizumab sa počas RCP pozorovali u 7,4 % pacientov s IgG4-RD v porovnaní so 14,9 % pacientov užívajúcich placebo. Reakcie súvisiace s infúziou boli najčastejšie pri prvej infúzii, ale pozorovali sa aj počas ďalších infúzií. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou hlásených u pacientov liečených inebilizumabom bola mierna alebo stredne závažná.

Infekcie

V klinických skúšaní hlásilo infekciu počas RCP a OLP 74,7 % pacientov s NMOSD a 70,5 % pacientov s IgG4-RD liečených inebilizumabom. Najčastejšie infekcie u pacientov s NMOSD zahŕňali infekciu močových ciest (26,2 %), nazofaryngitídu (20,9 %), infekciu horných dýchacích ciest (15,6 %), chrípku (8,9 %) a bronchitídu (6,7 %). Závažné infekcie, ktoré uviedol viac ako jeden pacient s NMOSD liečený inebilizumabom, boli infekcia močových ciest (4,0 %) a pneumónia (1,8 %). Najčastejšie hlásené infekcie u pacientov s IgG4-RD zahŕňali infekciu horných dýchacích ciest (10,7 %), nazofaryngitídu (9,8 %), infekciu močových ciest (8,9 %) a chrípku (6,3 %). Závažné infekcie hlásené viac ako jedným pacientom s IgG4-RD liečeným inebilizumabom zahŕňali pneumóniu (1,8 %). Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať v prípade infekcie, sú uvedené v časti 4.4.

Oportúnne a závažné infekcie

V štúdií NMOSD sa počas RCP nevyskytli nijaké oportúnne infekcie v žiadnej liečebnej skupine a jedna infekčná nežiaduca reakcia 4. stupňa (atypická pneumónia) sa vyskytla u pacienta liečeného inebilizumabom. Počas OLP sa u 2 pacientov liečených inebilizumabom (0,9 %) vyskytla oportúnna infekcia (jedna z nich nebola potvrdená) a u 3 pacientov liečených inebilizumabom (1,4 %) sa vyskytla infekčná nežiaduca reakcia 4. stupňa. Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať v prípade infekcie, sú uvedené v časti 4.4. V štúdií IgG4-RD sa počas RCP a OLP vyskytla u 3 pacientov liečených inebilizumabom (2,7 %) oportúnna infekcia (všetko nezávažný *herpes zoster*).

Laboratórne abnormality

Znížená hladina imunoglobulínov

Pri použití inebilizumabu sa znížili priemerné hladiny imunoglobulínov v súlade s jeho mechanizmom účinku. V štúdií NMOSD bol na konci 6,5-mesačného RCP podiel pacientov s hladinou nižšou ako dolný limit normálu takýto: IgA 9,8 % inebilizumab a 3,1 % placebo, IgE 10,6 % inebilizumab a 12,5 % placebo, IgG 3,8 % inebilizumab a 9,4 % placebo a IgM 29,3 % inebilizumab a 15,6 % placebo. Bola hlásená jedna nežiaduca reakcia poklesu IgG (2. stupňa, počas OLP). Podiel pacientov liečených inebilizumabom s hladinou IgG nižšou ako dolný limit normálu v 1. roku bol 7,4 % a v 2. roku bol 9,9 %. Pri mediáne expozície 3,2 roka bola frekvencia stredne závažného zníženia hladiny

IgG (300 až < 500 mg/dl) 14,2 % a frekvencia závažného zníženia hladiny IgG (< 300 mg/dl) bola 3,6 %. V štúdiu IgG4-RD došlo na konci 12-mesačného RCP k zníženiu celkovej hladiny imunoglobulínu o približne 12 % oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní so zvýšením o 21 % u pacientov užívajúcich placebo. Priemerný pokles oproti východiskovej hodnote predstavoval u pacientov liečených inebilizumabom v prípade imunoglobulínu G (IgG) približne 9 % a v prípade imunoglobulínu M (IgM) približne 32 %, zatiaľ čo sa u pacientov užívajúcich placebo zvýšil IgG o 26 % a IgM približne o 3 %.

Znížený počet neutrofilov

V štúdiu NMOSD sa po 6,5 mesiaca liečby počet neutrofilov $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ (2. stupeň) pozoroval u 7,5 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 1,8 % pacientov užívajúcich placebo. Počet neutrofilov $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ (3. stupeň) sa pozoroval u 1,7 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 0 % pacientov užívajúcich placebo. V štúdiu IgG4-RD sa počas 12-mesačného RCP pozoroval počet neutrofilov $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ u 7,5 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 3 % pacientov užívajúcich placebo. Počet neutrofilov $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ sa pozoroval u 0 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 1,5 % pacientov užívajúcich placebo. Neutropénia bola zvyčajne prechodná a nebola spojená so závažnými infekciami.

Znížený počet lymfocytov

V štúdiu NMOSD sa počas 6,5 mesiaca liečby zníženie počtu lymfocytov pozorovalo častejšie u pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s placebom: počet lymfocytov $500 - < 800/mm^3$ (2. stupeň) sa pozoroval u 21,4 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 12,5 % pacientov užívajúcich placebo. Počet lymfocytov $200 - < 500/mm^3$ (3. stupeň) sa pozoroval u 2,9 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 1,8 % pacientov užívajúcich placebo. V štúdiu IgG4-RD sa počas 12 mesiacov liečby v prípade RCP zníženie počtu lymfocytov pozorovalo častejšie u pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s placebom: počet lymfocytov $500 - < 800/mm^3$ (2. stupeň) sa pozoroval u 26,9 % pacientov liečených inebilizumabom aj užívajúcich placebo. Počet lymfocytov $200 - < 500/mm^3$ (3. stupeň) sa pozoroval u 10,4 % pacientov liečených inebilizumabom v porovnaní s 3,0 % pacientov užívajúcich placebo. Toto zistenie je v súlade s mechanizmom účinku deplecie B-buniek, pretože B-bunky sú podskupinou populácie lymfocytov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia dávka inebilizumabu testovaná u pacientov s autoimunitným ochorením bola 1 200 mg podaná ako dve 600 mg intravenózne infúzie v odstupe 2 týždňov. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v hlavnej klinickej štúdiu inebilizumabu.

V prípade predávkovania nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Infúzia sa má okamžite prerušiť a pacienta je potrebné sledovať na reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4). Pacienta je potrebné pozorne monitorovať na prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a podľa potreby zaviesť podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC kód: L04AG10

Mechanizmus účinku

Inebilizumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na CD19, čo je antigén na bunkovom povrchu prítomný na pre-B a zreých B-bunkových lymfocytoch vrátane plazmablastov a niektorých plazmatických buniek. Po naviazaní na B-lymfocyty na bunkovom povrchu inebilizumab podporuje bunkovú cytolýzu závislú od protilátok (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) a bunkovú fagocytózu závislú od protilátok (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADPC). Predpokladá sa, že B-bunky hrajú hlavnú úlohu v patogenéze NMOSD a IgG4-RD. Presný mechanizmus, ktorým inebilizumab uplatňuje terapeutické účinky pri týchto ochoreniach, nie je známy, ale predpokladá sa, že zahŕňa depléciu B-buniek a môže zahŕňať supresiu vylučovania protilátok, prezentácie antigénu, interakcie B-buniek a T-buniek a produkciu zápalových mediátorov.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamika inebilizumabu sa hodnotila pomocou testu pre CD20+ B-bunky, pretože inebilizumab môže interferovať s testom pre CD19+ B-bunky. Liečba inebilizumabom znižuje počet CD20+ B-buniek v krvi do 8 dní po infúzii. V klinickej štúdii zahŕňajúcej 174 pacientov s NMOSD sa počet CD20+ B-buniek znížil na úroveň pod dolným limitom normálu do 4 týždňov u 100 % pacientov liečených inebilizumabom a ostal pod dolným limitom normálu u 94 % pacientov počas 28 týždňov po začatí liečby. V klinickej štúdii zahŕňajúcej 68 pacientov s IgG4-RD sa počet CD20+ B-buniek znížil na úroveň pod dolným limitom normálu do 2 týždňov u 100 % pacientov liečených inebilizumabom a pri 6-mesačnom intervale liečby ostal pod dolným limitom normálu u 82 % pacientov v 26. týždni a u 79 % pacientov v 52. týždni. Čas do obnovy B-buniek po podaní inebilizumabu nie je známy.

Počas RCP v rámci klinických štúdií inebilizumabu sa v prípade NMOSD a IgG4-RD protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) vytvorené počas liečby pozorovali u 2,9 % a 8,8 % pacientov v uvedenom poradí. Zdalo sa, že ADA-pozitívny stav nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetické a farmakodynamické (B-bunkové) parametre a neovplyvnil profil dlhodobej účinnosti. Nepozoroval sa zjavný účinok stavu ADA na výsledok účinnosti, tento vplyv však nemožno úplne posúdiť vzhľadom na nízku incidenciu ADA spojených s liečbou inebilizumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

Účinnosť inebilizumabu pri liečbe NMOSD sa skúmala v randomizovanom (3:1), dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u dospelých s NMOSD séropozitívnym alebo séronegatívnym na AQP4-IgG. Štúdia zahŕňala pacientov, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden akútny atak NMOSD v predchádzajúcom roku alebo aspoň 2 ataky v predchádzajúcich 2 rokoch, ktoré vyžadovali záchrannú liečbu (napr. steroidy, výmenu plazmy, intravenózne imunoglobulín), a ktorí mali skóre na rozšírenej stupnici stavu postihnutia (*Expanded Disability Severity Scale*, EDSS) $\leq 7,5$ (pacienti so skóre 8,0 boli spôsobilí, ak bol pacient odôvodnene schopný zúčastniť sa). Pacienti boli vylúčení, ak boli predtým liečení imunosupresívnymi liečbami v intervale špecifikovanom pre každú takúto liečbu. Základné imunosupresívne liečby na prevenciu atakov NMOSD neboli povolené. Hlavná štúdia zahŕňala na začiatku liečby inebilizumabom 2-týždňový cyklus podávania perorálnych kortikosteroidov (plus 1-týždňové obdobie znižovania dávky).

Pacienti boli liečení intravenóznymi infúziami inebilizumabu 300 mg v 1. deň a 15. deň alebo zodpovedajúcim placebom a potom boli sledovaní počas obdobia až 197 dní alebo do potvrdeného ataku, čo sa nazývalo randomizované kontrolované obdobie (*randomized-controlled period*, RCP). Všetky potenciálne ataky vyhodnotila zaslepená nezávislá rozhodovacia komisia (*Adjudication Committee*, AC), ktorá určila, či atak spĺňa kritériá definované v protokole. Kritériá pre atak rozpoznávali ataky vo všetkých oblastiach ovplyvnených ochorením NMOSD (optická neuritída, myelitída, mozog a mozgový kmeň) a zahŕňali kritériá výlučne na základe podstatných klinických prejavov, ako aj kritériá, ktoré rozšírili skromnejšie klinické nálezy o použitie MR (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Prehľad kritérií pre atak NMOSD definovaných v protokole

Oblasť	Reprezentatívne príznaky	Len klinické nálezy	Klinické PLUS rádiologické nálezy
Optický nerv	Rozmazané videnie Strata videnia Bolesť oka	8 kritérií na základe zmien v zrakovej ostrosti alebo relatívnom aferentnom pupilárnom deficite (RAPD)	3 kritériá na základe zmien v zrakovej ostrosti alebo RAPD plus prítomnosť zodpovedajúcich nálezov MR na optickom nerve
Miecha	Hlboká alebo radikulárna bolesť Parestézia končatiny Slabosť Dysfunkcia zvierača Lhermittov príznak (nie v izolácii)	2 kritériá na základe zmien v skóre funkcie pyramídálnych nervov, močového mechúra/čriev alebo senzorickej funkcie	2 kritériá na základe zmien v skóre funkcie pyramídálnych nervov, močového mechúra/čriev alebo senzorickej funkcie PLUS zodpovedajúce nálezy MR na mieche
Mozgový kmeň	Nauzea Neovládateľné vracanie Neovládateľné čkanie Iné neurologické prejavy (napr. dvojité videnie, dyzartria, dysfágia, vertigo, okulomotorická obrna, slabosť, nystagmus, iná abnormalita kraniálnych nervov)	Žiadne	2 kritériá na základe príznakov alebo zmien v skóre funkcie mozgového kmeňa/mozočku PLUS zodpovedajúce nálezy MR na mozgovom kmeni
Mozog	Encefalopatia Hypotalamická dysfunkcia	Žiadne	1 kritérium na základe zmien v skóre funkcie mozgu/senzorickej funkcie/funkcie pyramídálnych nervov PLUS zodpovedajúce nálezy MR na mozgu

Pacienti, u ktorých sa vyskytol atak určený AC počas RCP alebo ktorí absolvovali návštevu v 197. deň bez ataku, vystúpili z RCP a mali možnosť zaradiť sa do OLP a začať liečbu inebilizumabom alebo v nej pokračovať.

Celkovo bolo zaradených 230 pacientov: 213 zaradených pacientov bolo séropozitívnych a 17 pacientov bolo séronegatívnych na AQP4-IgG, 174 pacientov bolo liečených inebilizumabom a 56 pacientov bolo užívajúcich placebo v RCP štúdie. Z 213 pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG bolo 161 pacientov liečených inebilizumabom a 52 pacientov bolo užívajúcich placebo v RCP štúdie. Východiskové výsledky a výsledky účinnosti sú uvedené pre pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v týchto 2 liečebných skupinách vyvážené (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4. Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s NMOSD séropozitívnych na AQP4-IgG

Charakteristika	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Celkovo N = 213
Vek (roky): priemer (štandardná odchýlka [<i>standard deviation</i> , SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Vek ≥ 65 rokov, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Pohlavie: Muži, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Pohlavie: Ženy, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Rozšírená stupnica stavu postihnutia (EDSS): priemer (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Trvanie ochorenia (roky): priemer (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Počet predchádzajúcich relapsov: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Anualizovaná miera relapsov: priemer (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Podľa potreby bola začatá záchranná liečba atakov NMOSD. Všetci pacienti boli pred podaním skúšaného lieku premedikovaní na zníženie rizika reakcií súvisiacich s infúziou.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol čas (dni) od 1. dňa do nástupu ataku NMOSD určeného AC v 197. deň alebo skôr. Ďalšie kľúčové sekundárne ukazovatele zahŕňali zhoršenie EDSS oproti východiskovej hodnote pri poslednej návšteve počas RCP, zmenu oproti východiskovej hodnote v binokulárnom skóre zrakovej ostrosti pri nízkom kontraste meranom pomocou nízko kontrastnej Landoltovej schémy s nalomenými prstencami v tvare C pri poslednej návšteve počas RCP, kumulatívne celkové aktívne lézie na MR (nové gadolínium zvýraznené lézie alebo nové/zväčšujúce sa T2 lézie) počas RCP a počet hospitalizácií súvisiacich s NMOSD. U pacienta sa za zhoršenie skóre EDSS považovalo, ak bolo splnené jedno z nasledujúcich kritérií: 1) zhoršenie o 2 alebo viac bodov v skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre 0, 2) zhoršenie o 1 alebo viac bodov v skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre 1 až 5, 3) zhoršenie o 0,5 bodu alebo viac v skóre EDSS u pacientov s východiskovým skóre 5,5 alebo vyšším. Hoci počas OLP nebol k dispozícii žiadny komparátor, určila sa anualizovaná miera atakov pre randomizovanú aj otvorenú liečbu.

Výsledky u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 1. V tejto štúdii liečba inebilizumabom štatisticky významne znížila riziko ataku NMOSD určeného AC v porovnaní s užívaním placeba (pomer rizika: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 % zníženie rizika ataku NMOSD určeného AC) u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG. U pacientov séronegatívnych na AQP4-IgG sa nepozoroval žiadny prínos liečby.

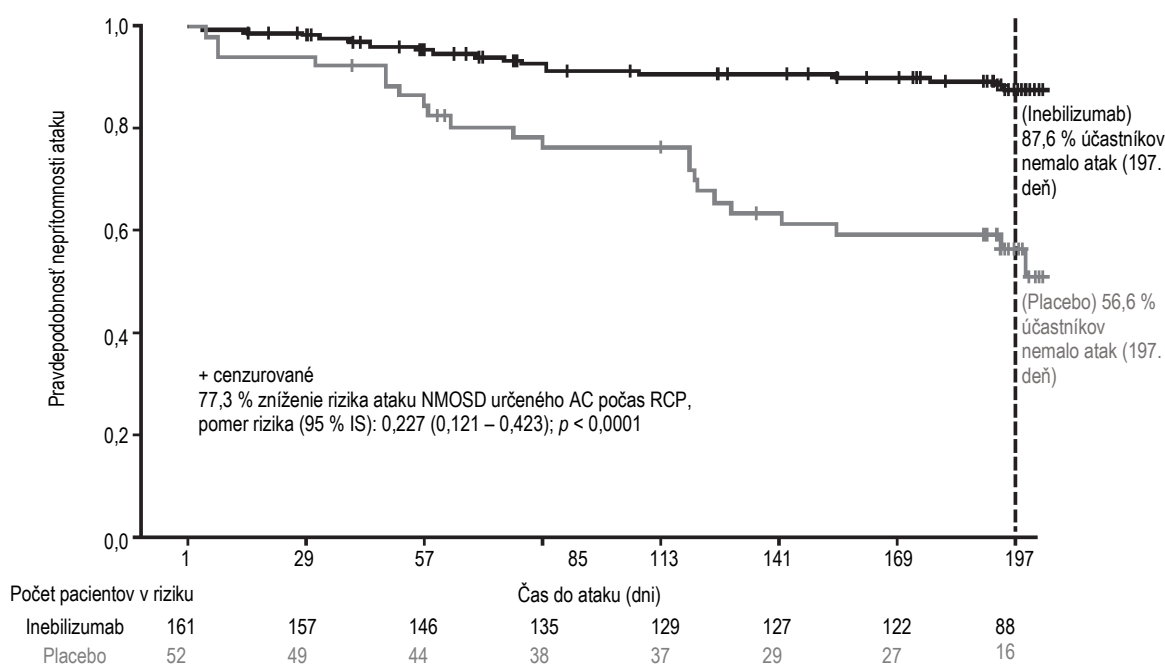
V skupine s inebilizumabom bolo zhoršenie EDDS významne nižšie ako v skupine s placebom (14,9 % oproti 34,6 % účastníkov). Medzi skupinami štúdie sa nepozorovali žiadne rozdiely v binokulárnom skóre zrakovej ostrosti pri nízkom kontraste. Priemerný kumulatívny počet celkových aktívnych lézií na MR (1,7 oproti 2,3) a priemerný kumulatívny počet hospitalizácií súvisiacich s NMOSD (1,0 oproti 1,4) boli nižšie v skupine štúdie s inebilizumabom.

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti v hlavnom skúšaní pri NMOSD séropozitívnom na AQP4-IgG

	Liečebná skupina	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Čas do ataku určeného rozhodovacou komisiou (primárny ukazovateľ účinnosti)		
Počet (%) pacientov s atakom	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Pomer rizika (95 % IS) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
Hodnota p ^a	< 0,0001	

^a Coxova regresná metóda s placebom ako referenčnou skupinou.

Obrázok 1. Kaplanov-Meierov graf času do prvého ataku NMOSD určeného AC počas RCP u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG



AC = rozhodovacia komisia, AQP4-IgG = imunoglobulín G proti akvaporínu-4, IS = interval spoľahlivosti, NMOSD = spektrum ochorení neuromyelitis optica, RCP = randomizované kontrolné obdobie.

Počas RCP a OLP sa anuálizovaná miera atakov NMOSD určených AC analyzovala ako sekundárny ukazovateľ a u pacientov séropozitívnych na AQP4-IgG liečených inebilizumabom bol výsledok 0,09.

Imunoglobulín G4 asociované ochorenie (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)

Účinnosť inebilizumabu pri liečbe IgG4-RD sa skúmala v randomizovanom (1 : 1), dvojito zaslepenom, multicentrickom, 52-týždňovom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 135 dospelých pacientov s aktívnym IgG4-RD. Pacienti mali aktívne ochorenie, definované klinickými, zobrazovacími, laboratórnymi charakteristikami alebo charakteristikami z biopsie a vyžadovala sa u nich liečba na základe posúdenia lekára. Vhodní pacienti mali novo diagnostikované alebo opakujúce sa ochorenie IgG4-RD, ktoré pri skriningu vyžadovalo liečbu glukokortikoidmi (GK), u ktorých sa kedykoľvek v priebehu ochorenia potvrdilo orgánové postihnutie a spĺňali klasifikačné kritériá 2019 ACR/EULAR.

Všetky potenciálne vzplanutia počas štúdie posúdil skúšajúci a následne ich zhodnotila zaslepená, nezávislá rozhodovacia komisia, ktorá určila, či vzplanutie spĺňalo jedno alebo viaceré z protokolom definovaných kritérií pre diagnostiku vzplanutia špecifického pre príslušný orgán. Vzplanutie

ochorenia sa definovalo ako nové/zhoršujúce sa prejavy alebo príznaky, ktoré skúšajúci pozitívne zhodnotil a odôvodnil potrebu ich liečby. Vyžadovala sa absencia alternatívnych diagnóz.

Pacienti dostali 300 mg i.v. inebilizumabu alebo placebo v 1., 15. a 183. deň RCP. Pacienti dostávali v čase randomizácie jednotnú dávku glukokortikoidov (GK) (ekvivalent 20 mg prednizónu na deň) a následne začali vopred špecifikované znížovanie o 5 mg na deň po každých 2 týždňoch až do prerušenia liečby na konci 8. týždňa. Použitie GK počas skúšania bolo povolené pri liečbe vzplanutí IgG4-RD a na iné účely zahŕňajúce premedikáciu pre skúšanú liečbu, perorálnu liečbu GK až do 2 týždňov alebo pri dávke prednizónu alebo ekvivalentu až do 2,5 mg na deň na liečbu nadobličkovej nedostatočnosti. Súbežné použitie biologických a nebiologických imunosupresív bolo počas skúšania zakázané. Pacienti, ktorí dokončili RCP, mali možnosť zaradiť sa do OLP a začať alebo pokračovať v liečbe inebilizumabom.

Na účely zistenia vhodnosti podstúpilo skríning 227 pacientov. Zo 135 zaradených pacientov s IgG4-RD bolo 68 pacientov randomizovaných do skupiny s inebilizumabom a 67 bolo randomizovaných do skupiny s placebom. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli počas RCP u pacientov s IgG4-RD v týchto liečebných skupinách vyvážené (pozri tabuľku 6). Hoci nebol počas OLP k dispozícii žiadny komparátor, počas otvoreného obdobia liečby sa stanovili liečené vzplanutia a vzplanutia určené AC.

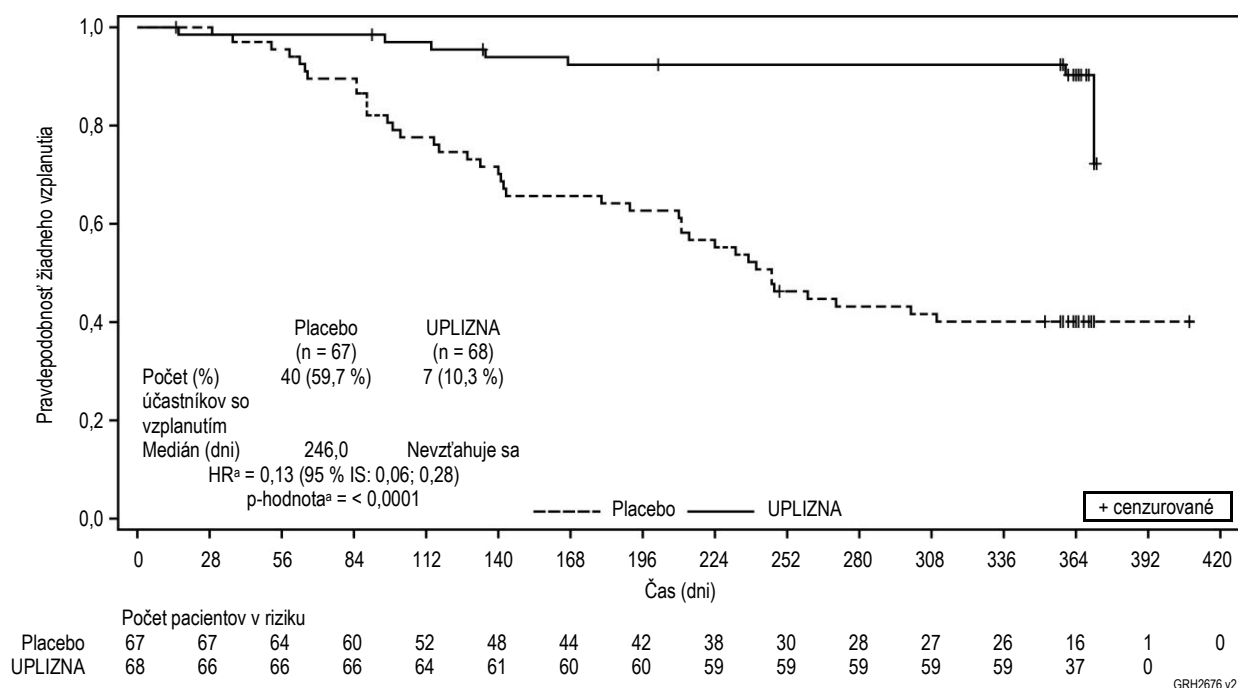
Tabuľka 6. Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s IgG4-RD

Charakteristika	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68	Celkovo N = 135
Vek (roky): priemer (štandardná odchýlka [SD])	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Vek ≥ 65 rokov, n (%)	21 (31,3 %)	21 (30,9 %)	42 (31,1 %)
Pohlavie: muži, n (%)	49 (73,1 %)	39 (57,4 %)	88 (65,2 %)
Trvanie ochorenia (roky): priemer (SD)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Prejav Ig-G4 Novo diagnostikované	31 (46,3 %)	31 (45,6 %)	62 (45,9 %)
Skóre podľa kritérií klasifikácie ACR/EULAR Priemer (SD)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Predchádzajúca iná liečba IgG4-RD ako glukokortikoidmi Áno	20 (29,9 %)	17 (25,0 %)	37 (27,4 %)
Východiskové skóre podľa indexu respondéra s IgG4-RD Priemer (SD)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Výsledky u pacientov s IgG4-RD sú uvedené na obrázku 2 a v tabuľke 7.

Štúdia splnila primárny koncový ukazovateľ účinnosti, čas do prvého liečeného a AC určeného vzplanutia IgG4-RD, ktorý bol dlhší v skupine s inebilizumabom v porovnaní so skupinou s placebom (pomer rizík: 0,13; $p < 0,0001$; pozri obrázok 2). Splnili sa aj kľúčové sekundárne koncové ukazovatele so štatistickým významom (pozri tabuľku 7).

Obrázok 2. Primárny koncový ukazovateľ – Kaplan-Meierov graf času do prvého liečeného a AC určeného vzplanutia IgG4-RD počas randomizovaného kontrolovaného obdobia



^a Na základe Coxovej regresnej metódy s placebom ako referenčnou skupinou.

Pacienti, ktorí nedokončili RCP a u ktorých nebolo liečené a AC určené vzplanutie počas RCP, boli v čase ukončenia liečby cenzurovaní.

Tabuľka 7. Výsledky kľúčových sekundárnych ukazovateľov účinnosti u pacientov s IgG4-RD

	Liečebná skupina	
	Uplizna N = 68	Placebo N = 67
Anualizovaná miera vzplanutí pre liečené vzplanutia a AC určené vzplanutia IgG4-RD	0,10	0,71
Miera výskytu (95 % IS) ^a	0,14 (0,06; 0,31)	
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Podiel účastníkov, ktorí dosiahli úplnú remisiu bez liečby a bez vzplanutia v 52. týždni^b	39 (57,4 %)	15 (22,4 %)
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) ^c	4,68 (2,21; 9,91)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Podiel účastníkov, ktorí dosiahli úplnú remisiu bez kortikoidov a bez vzplanutia v 52. týždni^d	40 (58,8 %)	15 (22,4 %)
Miera pravdepodobnosti (95 % IS) ^c	4,96 (2,34; 10,52)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	

^a Odhadované z negatívnej binomickej regresie s placebom ako referenčnou skupinou.

^b Definované ako nedostatok zjavnej aktivity ochorenia (IgG4-RD RI = 0 alebo rozhodnutie skúšajúceho) v 52. týždni, bez vzplanutia určeného AC počas RCP a bez liečby vzplanutia alebo kontroly ochorenia, s výnimkou požadovaného 8-týždňového znížovania dávky GK.

^c Na základe logistického regresného modelu s placebom ako referenčnou skupinou.

^d Definované ako nedostatok zjavnej aktivity ochorenia (IgG4-RD RI = 0 alebo rozhodnutie skúšajúceho) v 52. týždni, bez vzplanutia určeného AC počas RCP a bez kortikoidovej liečby vzplanutia alebo kontroly ochorenia, s výnimkou požadovaného 8-týždňového znížovania dávky GK.

Priemer (SD) celkového použitia GK na kontrolu ochorenia IgG4-RD na jedného pacienta bol nižší v skupine s inebilizumabom v porovnaní so skupinou s placebom, s priemerom (SD) 118,25 (438,97) mg ekvivalentu prednizónu oproti 1 384,53 (1 723,26) mg ekvivalentu prednizónu počas RCP, v uvedenom poradí. Priemer (SD) denného použitia GK počas RCP na jedného pacienta užívajúceho GK predstavoval 3,34 (2,09) mg ekvivalentu prednizónu v skupine s inebilizumabom oproti 5,97 (4,20) mg ekvivalentu prednizónu v skupine s placebom. Priemer (SD) celkového použitia GK počas RCP na jedného pacienta užívajúceho GK bol 1 148,71 (877,92) mg ekvivalentu prednizónu v skupine s inebilizumabom oproti 2 208,65 (1 707,56) mg ekvivalentu prednizónu v skupine s placebom.

Dostupné údaje z OLP, kedy pacienti pokračovali v používaní inebilizumabu, podporujú pretrvávajúci účinok liečby inebilizumabom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s inebilizumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre NMOSD a IgG4-RD (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Inebilizumab sa podáva ako intravenózna infúzia. V štúdii NMOSD bola priemerná maximálna koncentrácia 108 µg/ml (300 mg, druhá dávka v 15. deň) a kumulatívna plocha pod krivkou (*cumulative area under the curve*, AUC) 26-týždňového obdobia liečby, počas ktorého dostali pacienti s NMOSD dve intravenózne podané dávky s 2-týždňovým odstupom, predstavovala 2 980 µg×d/ml. V štúdii IgG4-RD bola priemerná maximálna koncentrácia 127 µg/ml (300 mg, druhá dávka v 15. deň) a kumulatívna AUC 52-týždňového obdobia liečby, počas ktorého dostali pacienti s IgG4-RD dve intravenózne podané dávky s 2-týždňovým odstupom, po ktorých nasledovala tretia dávka v 26. týždni, ktorá predstavovala 4 290 µg×d/ml.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadovaný typický centrálny objem distribúcie inebilizumabu 2,95 l, a periférny objem distribúcie inebilizumabu 2,57 l.

Biotransformácia

Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1, ktorú rozkladajú proteolytické enzýmy bežne prítomné v tele.

Eliminácia

U dospelých pacientov s NMOSD a IgG4-RD bol terminálny polčas eliminácie približne 18 dní. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadovaný systémový klírens inebilizumabu pre eliminačnú dráhu prvého rádu 0,19 l/deň. Pri nízkych úrovniach farmakokinetickej expozície inebilizumab pravdepodobne podliehal odstraňovaniu sprostredkovanému receptorom (CD19), ktoré sa znižovalo s časom zrejme v dôsledku deplécie B-buniek pri liečbe inebilizumabom.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Inebilizumab sa neskúmal u dospievajúcich ani u detí.

Starší ľudia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vek neovplyvnil klírens inebilizumabu.

Pohlavie, rasa

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že pohlavie ani rasa nemali významný vplyv na klírens inebilizumabu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie na preskúmanie vplyvu poruchy funkcie obličiek na inebilizumab. Vzhľadom na veľkú molekulovú hmotnosť a hydrodynamickú veľkosť monoklonálnej protilátky IgG sa neočakáva, že sa inebilizumab bude filtrovať cez glomerulus. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol klírens inebilizumabu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek porovnateľný s pacientmi s normálnou odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie na preskúmanie vplyvu poruchy funkcie pečene na inebilizumab. V klinických štúdiách neboli nijakí účastníci so závažnou poruchou funkcie pečene vystavení inebilizumabu. Monoklonálne protilátky IgG sa neodstraňujú primárne pečeňou, preto sa neočakáva, že zmena vo funkcii pečene ovplyvní klírens inebilizumabu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemali východiskové biomarkery funkcie pečene (AST, ALP a bilirubín) klinicky významný vplyv na klírens inebilizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Inebilizumab sa hodnotil v kombinovanej štúdii fertility a embryofetálneho vývinu u samíc a samcov myší huCD19 Tg pri intravenózných dávkach 3 a 30 mg/kg. Nepozoroval sa žiadny účinok na embryofetálny vývin, v oboch testovaných dávkach sa však pozorovalo zníženie indexu fertility súvisiace s liečbou. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy. Ďalej sa pozorovalo zníženie populácií B-buniek v mieste vývinu B-buniek u plodov myší narodených zvieratám liečeným inebilizumabom v porovnaní s potomstvom kontrolných zvierat, z čoho vyplýva, že inebilizumab prechádza cez placentu a spôsobuje depléciu B-buniek.

V kombinovanej štúdii fertility a embryofetálneho vývinu bolo odobratých len málo toxikokinetických vzoriek. Na základe maximálnej koncentrácie prvej dávky (C_{max}) bola expozícia u samíc myší huCD19 Tg pri dávkach 3 mg/kg 0,4-násobná a pri dávkach 30 mg/kg 4-násobná oproti klinickej terapeutickému dávke 300 mg.

V štúdii prenatálneho/postnatálneho vývinu u transgénnych myší viedlo podávanie inebilizumabu matkám od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie k deplécii populácií B-buniek u potomstva v 50. deň po narodení. Populácie B-buniek u potomstva sa obnovili do 357. dňa po narodení. Imunitná odpoveď na neoantigén u potomstva zvierat liečených inebilizumabom bola znížená v porovnaní s potomstvom kontrolných zvierat, čo naznačuje poruchu normálnej funkcie B-buniek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
histidínium-chlorid, monohydrát
chlorid sodný
trehalóza, dihydrát
polysorbát 80 [E433]
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Čas použiteľnosti po riedení

Pripravený infúzny roztok sa má podať okamžite. Ak sa nepodá okamžite, pred začatím infúzie ho uchovávať do 24 hodín v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri izbovej teplote.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovou zátkou a hmlovo sivým odklápacím hliníkovým viečkom.

Veľkosť balenia: po 3 injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Príprava infúzneho roztoku

Pred začatím intravenózne infúzie má byť pripravený infúzny roztok pri izbovej teplote od 20 °C do 25 °C.

Koncentrát je potrebné vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice alebo zmenu zafarbenia. Ak je roztok zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje cudzie častice, injekčnú liekovku je potrebné zlikvidovať.

- Injekčnou liekovkou sa nemá triasť.
- Injekčnú liekovku je potrebné uchovávať vo vzpriamenej polohe.

- Zaobstarajte intravenózný vak obsahujúci 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Na riedenie inebilizumabu nepoužívajte iné riediace roztoky, pretože ich použitie nebolo testované.
- Natiahnite 10 ml Uplizny z každej z 3 injekčných liekoviek, ktoré sa nachádzajú v škatuli, a preneste celkovo 30 ml do 250 ml intravenózneho vaku. Zriedený roztok zamiešajte jemným prevrátením. Roztokom netraste.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1602/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/EC a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Uplizna na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s príslušnou národnou kompetentnou autoritou na obsahu a forme edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia v každom členskom štáte, v ktorom je liek Uplizna uvedený na trh, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať liek Uplizna, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíku/bol im poskytnutý:

- **Karta pacienta**

Karta pacienta má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Informáciu, že liečba inebilizumabom môže zvýšiť riziko infekcií vrátane závažných infekcií, vírusovej reaktivácie, oportúnnych infekcií a PML
- Upozornenie na vyhľadanie včasnej lekárskej starostlivosti v prípade prejavov a príznakov infekcie a PML
- Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí kedykoľvek liečia pacienta vrátane pohotovostných podmienok, že pacient užíva inebilizumab
- Kontaktné údaje ošetrojúceho lekára/centra
- Križový odkaz na písomnú informáciu pre používateľa

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok
inebilizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg inebilizumabu (10 mg/ml).

Konečná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať formou infúzie, je po riedení 1,0 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Histidín, histidínium-chlorid monohydrát, polysorbát 80, chlorid sodný, trehalóza dihydrát a voda na injekcie.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
3 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie.

Pred použitím sa musí riediť.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Netraste.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vzpriamenej polohe.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po riedení:

Prípravený infúzny roztok podajte okamžite. Ak sa nepodá okamžite, pred začatím infúzie ho uchovávať do 24 hodín v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri izbovej teplote.

Dátum likvidácie:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1602/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE SKLENENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Uplizna 100 mg sterilný koncentrát
inebilizumab
Na i.v. použitie po riedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Netraste.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 mg/ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok inebilizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám poskytne kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie týkajúce sa bezpečnosti, ktoré musíte pred liečbou a počas liečby Upliznou poznať.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Uplizna a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Uplizna
3. Ako sa podáva Uplizna
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Upliznu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Uplizna a na čo sa používa

Uplizna obsahuje liečivo inebilizumab a patrí do triedy liekov nazývaných monoklonálne protilátky. Ide o bielkovinu, ktorá cieľi na bunky v imunitnom systéme (prirodzená obrana tela) vytvárajúce protilátky, nazývané B-bunky.

Uplizna sa používa na liečbu dospelých s nasledovnými ochoreniami:

- spektrum ochorení neuromyelitis optica (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), zriedkavé ochorenie, ktoré postihuje nervy oka a miechy. Predpokladá sa, že toto ochorenie je spôsobené tým, že imunitný systém omylom útočí na nervy v tele. Uplizna sa podáva pacientom s NMOSD, ktorých B-bunky vytvárajú protilátky proti akvaporínu-4, bielkovine, ktorá hrá dôležitú úlohu vo funkcii nervov.
- imunoglobulín G4 asociované ochorenie (*immunoglobulin G4-related disease*, IgG4-RD), zriedkavé ochorenie, ktoré ovplyvňuje viaceré orgány v tele. Toto ochorenie vzniká v dôsledku poškodzovania vlastných tkanív tela imunitným systémom. Pacienti s IgG4-RD môžu mať vysoké hladiny špecifického typu protilátky nazývaného IgG4. V postihnutých tkanivách sa hromadia B-bunky produkujúce IgG4, čo prispieva k poškodeniu orgánov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Uplizna

Nepoužívajte Upliznu

- ak ste **alergický na inebilizumab** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak trpíte závažnou aktívnou infekciou, ako je hepatitída B,
- ak máte aktívnu alebo neliečenú latentnú tuberkulózu,

- ak máte v anamnéze progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML), čo je menej častá, ale závažná infekcia mozgu spôsobená vírusom,
- ak vám bolo povedané, že máte závažné problémy s imunitným systémom,
- ak máte rakovinu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaná Uplizna, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte infekciu alebo si myslíte, že máte infekciu,
- ste niekedy užívali, užívate alebo plánujete užívať lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, alebo iné liečby pre vaše ochorenie. Tieto lieky by u vás mohli zvýšiť riziko infekcie,
- ste niekedy mali **hepatitídu B** alebo ste nosičom vírusu hepatitídy B,
- ste niekedy mali **hepatitídu C** alebo ste nosičom vírusu hepatitídy C,
- ste nedávno podstúpili očkovanie alebo máte naplánované akékoľvek očkovania. Akékoľvek potrebné očkovacie látky by ste mali dostať aspoň 4 týždne predtým, ako začnete liečbu Upliznou.

Reakcie súvisiace s infúziou

Uplizna môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy, pocit nevoľnosti (nauzeu), ospalosť, dýchavičnosť, horúčku, bolesť svalov, vyrážku, palpitácie (búšenie srdca) alebo iné príznaky. Ak sa objavia príznaky, liečba sa môže prerušiť alebo zastaviť.

Deti a dospelí

Tento liek sa nemá podávať deťom a dospelým, pretože nebol skúmaný v tejto populácii.

Iné lieky a Uplizna

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Gravidita

Uplizna sa nemá používať počas tehotenstva, pretože liek môže prechádzať cez placentu a ovplyvniť dieťa. Ak môžete otehotnieť, od začiatku podávania Uplizny musíte nepretržite používať antikoncepciu. Ak vám lekár odporučí zastaviť liečbu, používajte antikoncepciu ešte 6 mesiacov po poslednej infúzii.

Dojčenie

Nie je známe, či Uplizna prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte a začnete liečbu Upliznou, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti o najlepšom spôsobe výživy pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Uplizna ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Uplizna obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 48 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej infúzii. To sa rovná 2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa podáva Uplizna

Uplizna sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s vašim ochorením.

Odporúčaná dávka je 300 mg.

Po prvej dávke nasleduje po 2 týždňoch druhá dávka a potom sa dávka podáva každých 6 mesiacov.

Pol hodinu až hodinu pred infúziou vám budú podané ďalšie lieky na zníženie rizika vedľajších účinkov. Lekár alebo zdravotná sestra vás budú sledovať počas infúzie a hodinu po nej.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár sa pred liečbou s vami porozpráva o možných vedľajších účinkoch a vysvetlí vám riziká a prínosy Uplizny.

Závažné vedľajšie účinky

Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú reakcie súvisiace s infúziou a infekcie (pozri časť 2). Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo dokonca po skončení vašej liečby. Môže sa u vás vyskytnúť viac ako jeden vedľajší účinok súčasne. Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou alebo infekcia, okamžite zavolajte svojmu lekárovi alebo ho navštívte.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia močového mechúra,
- infekcia v nose, hrdle, nosových dutinách a/alebo pľúcach,
- prechladnutie,
- chrípka,
- bolesť kĺbov,
- bolesť chrbta,
- znížená hladina imunoglobulínov.
- nižší počet lymfocytov (druh bielych krviniek) v krvi, ako je normálne (lymfopénia),
- reakcia na infúziu Uplizny (pozri „Reakcie súvisiace s infúziou“ vyššie).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nižší počet neutrofilov (druh bielych krviniek) v krvi, ako je normálne, ktorý sa niekedy vyskytne 4 týždne alebo viac po poslednej dávke Uplizny (neutropénia, neutropénia s neskorým nástupom),
- opuchnuté nosové dutiny zvyčajne spôsobené infekciou,
- pneumónia (infekcia pľúc),
- celulitída, potenciálne závažná bakteriálna infekcia kože,
- pásový opar (*herpes zoster*, bolestivá pľuzgierovitá vyrážka v jednej časti tela),
- bolesť svalov (myalgia),
- horúčka (pyrexia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcia v krvi (sepsa), nezvyčajne silná odpoveď na infekciu,
- progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), menej častá, ale závažná infekcia mozgu spôsobená vírusom,
- absces (infekcia pod kožou, zvyčajne spôsobená baktériami),
- bronchiolitída, infekcia dýchacích ciest spôsobená vírusom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Uplizna

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchováajte v mrazničke.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete častice a zmenu zafarbenia.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Uplizna obsahuje

- Liečivo je inebilizumab.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg inebilizumabu.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid monohydrát, polysorbát 80, chlorid sodný, trehalóza dihydrát a voda na injekcie.

Ako vyzerá Uplizna a obsah balenia

Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok je číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až svetložltý roztok dodávaný ako jedna škatuľa obsahujúca 3 injekčné liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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, filiaal
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.