

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 ml koncentrata, ki vsebuje 100 mg inebilizumaba (koncentracija 10 mg/ml). Končna koncentracija po redčenju je 1,0 mg/ml.

Inebilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 16,1 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Raztopina ima pH-vrednost približno 6,0 in osmolalnost približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolezni v spektru optičnega nevromielitisa (NMOSD - neuromyelitis optica spectrum disorders)

Zdravilo Uplizna je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z NMOSD, ki so seropozitivni na anti-akvaporin-4 imunoglobulin G (AQP4-IgG) (glejte poglavje 5.1).

Z imunoglobulinom IgG4 povezana bolezen (IgG4-RD - immunoglobulin G4-related disease)

Zdravilo Uplizna je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivno IgG4-RD (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju NMOSD ali IgG4-RD in z dostopom do ustrezne medicinske podpore za obvladovanje morebitnih hudih reakcij, kot so resne reakcije, povezane z infundiranjem.

Bolnika je treba spremljati glede pojava reakcij na infundiranje med infundiranjem in še vsaj eno uro po zaključku infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Ocene pred prvim odmerkom inebilizumaba

Pred uvedbo zdravljenja je treba opraviti preiskave za

- kvantitativno določanje serumskih imunoglobulinov, število celic B in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko (glejte poglavji 4.3 in 4.4);
- presejanje za virus hepatitisa B (HBV) (glejte poglavji 4.3 in 4.4);
- presejanje za virus hepatitisa C (HCV) in začetek zdravljenja pred uvedbo zdravljenja z inebilizumabom (glejte poglavje 4.4);
- oceno aktivne tuberkuloze in testiranje na latentno okužbo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vse imunizacije z živimi ali živimi oslabljenimi cepivi je treba opraviti v skladu s smernicami za imunizacijo vsaj 4 tedne pred uvedbo inebilizumaba (glejte poglavje 4.4).

Če se domneva, da je izguba učinkovitosti posledica imunogenosti, mora zdravnik upoštevati število celic B kot neposredno merilo kliničnega učinka (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Začetni odmerki

Priporočeni polnilni odmerek je 300 mg (3 vial po 100 mg) v obliki intravenske infuzije, ki ji 2 tedna pozneje sledi druga intravenska infuzija s 300 mg inebilizumaba.

Vzdrževalni odmerki

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 300 mg v obliki intravenske infuzije vsakih 6 mesecev. Inebilizumab se uporablja za kronično zdravljenje.

Ker je IgG4-RD kronična bolezen, je treba zdravljenje po 52 tednih prilagoditi glede na aktivnost bolezni in v skladu s presojo zdravnika ter odločitvijo bolnika.

Zamujeni ali izpuščeni odmerki

Izpuščeno infuzijo inebilizumaba je treba dati čim prej, ne šele ob naslednjem načrtovanem odmerku.

Premedikacija za reakcije, povezane z infundiranjem

Ocena okužbe

Pred vsakim infundiranjem inebilizumaba je treba preveriti morebitno prisotnost klinično pomembne okužbe. V primeru okužbe je treba infundiranje inebilizumaba prestaviti, dokler se okužba ne pozdravi.

Potrebna premedikacija

Pred vsakim infundiranjem inebilizumaba mora bolnik približno 30 minut prej prejeti premedikacijo s kortikosteroidom (npr. metilprednizolonom 80–125 mg intravensko ali enakovredno) in približno 30–60 minut prej premedikacijo z antihistaminikom (npr. difenhidraminom 25–50 mg peroralno ali enakovredno) in antipiretikom (npr. paracetamolom 500–650 mg peroralno ali enakovredno) (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starostniki

V kliničnih študijah so inebilizumab dajali 42 starejšim bolnikom (starim ≥ 65 let). Na podlagi podatkov, ki so na voljo, pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic in jeter

Uporabe inebilizumaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter niso raziskali. Vendar prilagoditev odmerka na podlagi delovanja ledvic ali jeter ni potrebna, ker se monoklonska protitelesa imunoglobulina (Ig) G primarno ne izločajo po ledvični ali jetrni poti (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inebilizumaba pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.
Vial ne stresajte.
Viale shranjujte pokonci.

Pripravljeno raztopino je treba dati intravensko z infuzijsko črpalko z naraščajočo hitrostjo do konca (približno 90 min) skozi intravensko linijo, ki vsebuje notranji sterilni filter s porami velikosti 0,2 ali 0,22 mikrona z nizko vezavo beljakovin v skladu z razporedom v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočena hitrost infundiranja za dajanje razredčenega zdravila v 250-ml intravenski vrečki

Pretečeni čas (minute)	Hitrost infundiranja (ml/uro)
0–30	42
31–60	125
61–zaključek	333

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino (učinkovini, učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda aktivna okužba, vključno z aktivno kronično okužbo, kot je hepatitis B;
- aktivna ali nezdravljena latentna tuberkuloza;
- anamneza progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML);
- stanje hude imunske oslabiljenosti;
- aktivna maligna obolenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Navodila za bolnike ob predpisovanju zdravila

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Uplizna, je treba izročiti kartico za bolnika, ki vključuje informacije o tem, da zdravljenje z inebilizumabom lahko poveča tveganje za okužbe, vključno z resnimi okužbami, reaktivacijo virusa, oportunističnimi okužbami in progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), ter informacije o tem, kako v primeru pojava znakov in simptomov okužbe in PML čim prej poiskati zdravniško pomoč.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije, povezane z infundiranjem, in preobčutljivost

Inebilizumab lahko povzroči z infundiranjem povezane reakcije in preobčutljivostne reakcije, ki lahko vključujejo glavobol, navzeo, somnolenco, dispnejo, zvišano telesno temperaturo, mialgijo, izpuščaj, palpitacije ali druge simptome. Reakcije, povezane z infundiranjem, so bile najpogostejše pri prvem infundiranju, vendar so jih opazili tudi med nadaljnjimi infundiranjmi. Čeprav redko, so se v kliničnih preskušanjih inebilizumaba pojavile resne reakcije na infundiranje (glejte poglavje 4.8).

Pred infundiranjem

Bolnik mora prejeti premedikacijo s kortikosteroidom (npr. metilprednizolonom 80–125 mg intravensko ali enakovredno), antihistaminikom (npr. difenhidraminom 25–50 mg peroralno ali enakovredno) in antipiretikom (npr. paracetamolom 500–600 mg peroralno ali enakovredno) (glejte poglavje 4.2).

Med infundiranjem

Bolnika je treba spremljati glede reakcij, povezanih z infundiranjem. Priporočila za obravnavo reakcij zaradi infundiranja so odvisna od vrste in resnosti reakcije. Pri reakcijah na infundiranje, ki ogrožajo življenje, je treba zdravljenje takoj in trajno prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Pri manj hudih reakcijah na infundiranje lahko zdravljenje vključuje začasno prekinitev infundiranja, zmanjšanje hitrosti infundiranja in/ali uporabo simptomatskega zdravljenja.

Po infundiranju

Bolnika je treba spremljati glede reakcij na infundiranje vsaj eno uro po zaključku infundiranja.

Okužbe

Inebilizumab povzroči zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi in ravni Ig v skladu z mehanizmom delovanja deplecije celic B. Poročali so tudi o zmanjšanju števila nevtrofilcev. Zato lahko inebilizumab poveča dovzetnost za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo inebilizumaba je treba pridobiti novejšo (tj. staro največ 6 mesecev) celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in imunoglobulini. Občasno med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja se do replacije B-celic priporoča tudi ocena celotne krvne slike, vključno z diferencialno krvno sliko in imunoglobulini. Pred vsakim infundiranjem inebilizumaba je treba preveriti morebitno prisotnost klinično pomembne okužbe. V primeru okužbe je treba infundiranje inebilizumaba prestaviti, dokler se okužba ne pozdravi. Bolnikom je treba naročiti, da zdravniku takoj poročajo o simptomih okužbe. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti, če se pri bolniku razvije resna oportunistična okužba ali ponavljajoče se okužbe, če ravni Ig kažejo na oslabilen imunski sistem.

Najpogostejše okužbe, o katerih so poročali bolniki z NMOSD, zdravljeni z inebilizumabom, v randomiziranem kontroliranem obdobju (RCP, randomized-controlled period) in odprtem obdobju (OLP, open-label period), so vključevale okužbo sečil (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), okužbo zgornjih dihal (15,6 %), gripo (8,9 %) in bronhitis (6,7 %). V obdobju RCP in OLP so bile pri bolnikih z IgG4-RD, zdravljenih z inebilizumabom, najpogostejše okužbe, o katerih so poročali, okužbe zgornjih dihal (10,7 %), nazofaringitis (9,8 %), okužbe sečil (8,9 %) in gripa (6,3 %).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Opazili so tveganje za reaktivacijo HBV z drugimi protitelesi, ki povzročajo deplecijo celic B. Bolniki s kroničnim HBV so bili izključeni iz kliničnih preskušanj z inebilizumabom. Pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalni test za HBV. Inebilizumaba se ne sme dajati bolnikom z aktivnim hepatitisom zaradi HBV, ki so pozitivni na površinski antigen hepatitisa B (HBsAg, hepatitis B surface antigen) ali protitelesa proti jedrnemu antigenu hepatitisa B (HBcAb, hepatitis B core antibody). Bolniki, ki so kronični prenašalci HBV [HBsAg+], se morajo

pred začetkom zdravljenja in med njim posvetovati s strokovnjakom za bolezni jeter (glejte poglavje 4.3).

Virus hepatitis C

Bolniki, pozitivni na HCV, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj z inebilizumabom. Za določitev in uvedbo zdravljenja je pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom potrebno izhodiščno presejanje za HCV.

Tuberkuloza

Pred uvedbo inebilizumaba je treba bolnike oceniti za aktivno tuberkulozo in testirati na latentno okužbo. Pri bolnikih z aktivno tuberkulozo ali pozitivnim presejalnim testom za tuberkulozo brez anamneze ustreznega zdravljenja se je treba pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom posvetovati s strokovnjaki za nalezljive bolezni.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je oportunistična virusna okužba možganov, ki jo povzroča virus John Cunningham (JCV) in se običajno pojavi pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom in lahko povzroči smrt ali hudo invalidnost. Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi protitelesi, ki povzročajo deplecijo celic B, so opazili okužbo z JCV, ki je povzročila PML.

V kliničnih preskušanjih inebilizumaba ni bilo potrjenih primerov PML. V kliničnih preskušanjih inebilizumaba je ena oseba (preskušanje pri bolnikih z NMOSD) umrla zaradi razvoja novih možganskih lezij, za katere ni bilo mogoče postaviti dokončne diagnoze. Vendar pa je diferencialna diagnoza vključevala atipični napad NMOSD, PML ali akutni diseminirani encefalomyelitis.

Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome ali izvide slikanja z magnetno resonanco (MRS), ki lahko kažejo na PML. Spremembe so na MRS lahko vidne pred kliničnimi znaki ali simptomi. Običajni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, napredujejo v dneh do tednih in vključujejo progresivno šibkost na eni strani telesa ali okornost okončin, motnje vida ter spremembe v razmišljanju, spominu in orientaciji, ki vodijo do zmedenosti in osebnostnih sprememb.

Ob prvem znaku ali simptomu, ki kaže na PML, je treba zdravljenje z inebilizumabom ustaviti, dokler se ne izključi PML. Razmisliti je treba o nadaljnji oceni, vključno s posvetovanjem z nevrologom, slikanjem z magnetno resonanco, po možnosti s kontrastnim sredstvom, testiranjem cerebrospinalne tekočine za virusno DNK JC in ponovnimi nevrološkimi ocenami. Če je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje z inebilizumabom prekiniti.

Pozna nevtropenija

Poročali so o primerih pozne nevtropenije (glejte poglavje 4.8). Čeprav so bili nekateri primeri 3. stopnje, je bila večina primerov 1. ali 2. stopnje. O primerih pozne nevtropenije so poročali vsaj 4 tedne po zadnji infuziji inebilizumaba. Pri bolnikih z znaki in simptomi okužbe se priporoča merjenje krvnih nevtrofilcev.

Zdravljenje bolnikov s hudo imunsko oslabljenostjo

Bolnikov s hudo imunsko oslabljenostjo se ne sme zdraviti, dokler se stanje ne popravi (glejte poglavje 4.3).

Inebilizumaba niso preskušali skupaj z drugimi imunosupresivi. Če se ga kombinira z drugim imunosupresivnim zdravljenjem, je treba upoštevati možnost povečanja imunosupresivnih učinkov.

Bolnikov z znano prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo, vključno z okužbo s HIV ali splenektomijo, niso preučevali.

Cepjenja

Vse imunizacije je treba opraviti v skladu s smernicami za imunizacijo vsaj 4 tedne pred uvedbo inebilizumaba. Učinkovitost in varnost cepljenja z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi po zdravljenju z inebilizumabom nista bili raziskani, prav tako cepljenje z živimi, oslavljenimi ali živimi cepivi ni priporočljivo med zdravljenjem in do replacije celic B.

Dojenčkov mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene inebilizumabu, se ne sme cepiti z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi, preden se potrdi, da se je število celic B pri dojenčku obnovilo. Deplecija celic B pri tako izpostavljenih dojenčkih lahko poveča tveganje zaradi živih ali živih oslavljenih cepiv. Neživa cepiva se lahko dajo pred okrevanjem po deplekciji ravni celic B in Ig, kot je indicirano, vendar je treba razmisliti o posvetovanju s kvalificiranim strokovnjakom, da se oceni, ali je bil vzpostavljen zaščitni imunski odziv.

Čas do replacije celic B

Čas do replacije celic B po dajanju inebilizumaba ni znan (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost

Kot previdnostni ukrep se je uporabi inebilizumaba med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, bolje izogibati (glejte poglavje 4.6). Bolnice je treba poučiti, da morajo obvestiti svojega zdravstvenega delavca, če so noseče ali nameravajo zanositi med jemanjem inebilizumaba. Ženske v rodni dobi morajo med prejemanjem zdravila Uplizna in 6 mesecev po zadnji uporabi zdravila Uplizna uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode, ki povzročijo manj kot 1-odstotno stopnjo nosečnosti).

Malignosti

Imunomodulatorji lahko povečajo tveganje za malignosti. Na podlagi omejenih izkušenj z inebilizumabom pri NMOSD in IgG4-RD (glejte poglavje 4.8) se zdi, da trenutni podatki ne kažejo na povečano tveganje za malignost. Vendar pa v tem trenutku ni mogoče izključiti možnega tveganja za razvoj solidnih tumorjev.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 48,3 mg natrija na odmerak, kar je enako 2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Primarna pot izločanja terapevtskih protiteles je očistek prek retikuloendotelnega sistema. Encimi citokroma P450, izlivne črpalke in mehanizmi vezave beljakovin niso vključeni v očistek terapevtskih protiteles. Zato je morebitno tveganje farmakokinetičnih interakcij med inebilizumabom in drugimi zdravili majhno.

Cepjenja

Učinkovitost in varnost cepljenja z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi po zdravljenju z inebilizumabom nista bili raziskani. Odziv na cepljenje je lahko oslavljen, ko so celice B izčrpane. Pred začetkom zdravljenja z inebilizumabom se priporoča, da se bolnika v celoti imunizira (glejte poglavje 4.4).

Imunosupresivi

Podatkov o varnosti ali učinkovitosti kombiniranja inebilizumaba z drugimi imunosupresivi ni na voljo. V osrednji študiji pri bolnikih z NMOSD so v obdobju RCP vsi preiskovanci po prvem dajanju inebilizumaba prejeli 2-tedenski cikel peroralnih kortikosteroidov (in dodatno 1-tedensko zmanjševanje odmerka). V osrednji študiji pri bolnikih z IgG4-RD so preiskovanci v obdobju RCP ob uvedbi inebilizumaba prejeli enak odmerek glukokortikoidov (GK), nato pa so začeli s predhodno določenim zmanjševanjem odmerka do ukinitve zdravljenja ob koncu 8 tednov (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba inebilizumaba z imunosupresivi, vključno s sistemskimi kortikosteroidi, lahko poveča tveganje za okužbo. Učinki inebilizumaba na celice B in imunoglobuline lahko trajajo 6 mesecev ali dlje po dajanju.

Pri uvedbi inebilizumaba po drugih terapijah z imunosupresivi s podaljšanim učinkom na imunski sistem ali pri uvedbi drugih imunosupresivnih terapij s podaljšanim učinkom po inebilizumabu je treba upoštevati trajanje in način delovanja teh zdravil zaradi potencialnih aditivnih imunosupresivnih učinkov (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med prejemanjem zdravila Uplizna in 6 mesecev po zadnji uporabi zdravila Uplizna uporabljati učinkovito kontracepcijo (metode, ki povzročijo manj kot 1-odstotno stopnjo nosečnosti).

Nosečnost

Podatki o uporabi inebilizumaba pri nosečnicah so omejeni. Inebilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1; za imunoglobuline je znano, da prehajajo skozi placentalno bariero. Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene drugim protitelesom, ki povzročajo deplecijo celic B, so poročali o prehodni depleciji perifernih celic B in limfocitopeniji.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, vendar so pokazale deplecijo celic B v jetrih ploda potomca (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenju z inebilizumabom se je treba med nosečnostjo izogibati, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Zaradi farmakoloških lastnosti zdravila in ugotovitev iz študij na živalih se v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo pri novorojenčkih lahko pričakuje deplecija celic B (glejte poglavje 5.3). Ravni celic B pri dojenčkih po materini izpostavljenosti inebilizumabu v kliničnih preskušanjih niso preučevali. Potencialno trajanje deplecije celic B pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni inebilizumabu v maternici, in vpliv deplecije celic B na varnost in učinkovitost cepiv nista znana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Zato je treba novorojenčke spremljati zaradi deplecije celic B, cepljenja z živimi virusnimi cepivi, kot je cepivo Bacillus Calmette-Guérin (BCG), pa je treba prestaviti do obnovitve števila celic B pri dojenčku (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Uporaba inebilizumaba pri ženskah med dojenjem ni bila raziskana. Ni znano, ali se inebilizumab izloča v materino mleko. Pri človeku pride do izločanja protiteles IgG v mleko v prvih dneh po rojstvu, zatem se koncentracija kmalu zelo zmanjša.

Posledično v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka. Če je klinično potrebno, se zdravilo Uplizna lahko uporablja med dojenjem. Če pa je bila bolnica do zadnjih mesecev nosečnosti zdravljena z zdravilom Uplizna, lahko z dojenjem začne takoj po rojstvu.

Plodnost

Podatki o učinku inebilizumaba na plodnost pri ljudeh so omejeni; vendar so študije na živalih pokazale zmanjšano plodnost. Klinični pomen teh predkliničnih izsledkov ni znan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Farmakološka aktivnost in neželeni učinki, poročani do danes, kažejo na to, da inebilizumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, o katerih so v randomiziranem kontroliranem obdobju (RCP) in odprtem obdobju (OLP) poročali najpogosteje, so bili okužba sečil (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), okužba zgornjih dihal (15,6 %), artralgiya (17,3 %), bolečine v hrbtu (13,8 %) in limfopenija (10,7 %).

Resni neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, o katerih so najpogosteje poročali v obdobju RCP in OLP, so bili okužbe (11,1 %) (vključno z okužbami sečil (4,0 %) in pljučnico (1,8 %)) ter NMOSD (1,8 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja po zdravljenju z inebilizumabom, so navedeni v preglednici 2 glede na naslednje kategorije pogostosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z inebilizumabom, vključno pri bolnikih z NMOSD in IgG4-RD, in v obdobju trženja

Organski sistemi po MedDRA	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil, okužba dihal, nazofaringitis, gripa,	pljučnica, celulitis, herpes zoster, sinusitis,	sepsa, subkutani absces, bronhiolitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija*,	nevtropenija, pozna nevtropenija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgiya, bolečine v hrbtu,	mialgiya	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija	
Preiskave	znižano število imunoglobulinov		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	reakcija, povezana z infundiranjem		

*Limfopenija vključuje zmanjšano število limfocitov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infundiranjem

Inebilizumab lahko povzroči z infundiranjem povezane reakcije, ki lahko vključujejo glavobol, navzeo, somnolenco, dispnejo, zvišano telesno temperaturo, mialgijo, izpuščaj, palpitacije ali druge simptome. Vsi bolniki so prejeli premedikacijo. Reakcije, povezane z infundiranjem, so opazili pri 9,2 % bolnikov z NMOSD med prvim ciklom inebilizumaba, v primerjavi z 10,7 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Z infundiranjem povezane reakcije na inebilizumab so v obdobju RCP opazili pri 7,4 % bolnikov z IgG4-RD, v primerjavi s 14,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Reakcije, povezane z infundiranjem, so bile najpogostejše pri prvem infundiranju, vendar so jih opazili tudi med nadaljnjimi infundiranjmi. Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, je bila blagih ali zmernih.

Okužbe

V kliničnih preskušanjih so o okužbi poročali pri 74,7 % bolnikov z NMOSD in 70,5 % bolnikov z IgG4-RD, zdravljenih z inebilizumabom, v obdobju RCP in obdobju OLP. Najpogostejše okužbe pri bolnikih z NMOSD so bile okužbe sečil (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), okužbe zgornjih dihal (15,6 %), gripa (8,9 %) in bronhitis (6,7 %). Resne okužbe, o katerih je poročal več kot en bolnik z NMOSD, zdravljen z inebilizumabom, so bile okužbe sečil (4,0 %) in pljučnica (1,8 %). Najpogostejše okužbe pri bolnikih z IgG4-RD so bile okužbe zgornjih dihal (10,7 %), nazofaringitis (9,8 %), okužbe sečil (8,9 %) in gripa (6,3 %). Resna okužba, o kateri je poročal več kot en bolnik z IgG4-RD, zdravljen z inebilizumabom, je bila pljučnica (1,8 %). Za ukrepe v primeru okužbe glejte poglavje 4.4.

Oportunistične in resne okužbe

V študiji pri bolnikih z NMOSD med obdobjem RCP ni prišlo v nobeni skupini zdravljenja do oportunističnih okužb, pri enem bolniku, zdravljenem z inebilizumabom, pa se je pojavil en sam neželeni učinek okužbe 4. stopnje (atipična pljučnica). Med obdobjem OLP sta imela 2 bolnika, zdravljeni z inebilizumabom (0,9 %) oportunistično okužbo (ena ni bila potrjena), 3 bolniki, zdravljeni z inebilizumabom (1,4 %), pa so imeli neželeni učinek okužbe 4. stopnje. Za ukrepe v primeru okužbe glejte poglavje 4.4. V študiji pri bolnikih z IgG4-RD so med obdobjem RCP in obdobjem OLP 3 bolniki, zdravljeni z inebilizumabom (2,7 %), imeli oportunistično okužbo (v vseh treh primerih okužba s herpesom zostrom, ki ni bila resna).

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav

Znižane ravni imunoglobulinov

V skladu z mehanizmom delovanja inebilizumaba so se povprečne ravni imunoglobulina z uporabo inebilizumaba zmanjšale. V študiji pri bolnikih z NMOSD je bil ob koncu 6,5-mesečnega obdobja RCP delež bolnikov z ravnmi pod spodnjo normalno mejo, kot sledi: IgA 9,8 % za inebilizumab in 3,1 % za placebo, IgE 10,6 % za inebilizumab in 12,5 % za placebo; IgG 3,8 % za inebilizumab in 9,4 % za placebo; ter IgM 29,3 % za inebilizumab in 15,6 % za placebo. Poročali so o enem neželenem učinku zmanjšanja ravni IgG (2. stopnje v obdobju OLP). Delež bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, z ravnmi IgG pod spodnjo normalno vrednostjo je bil v 1. letu 7,4 % in v 2. letu 9,9 %. Pri povprečni izpostavljenosti 3,2 leta je bila pogostnost zmernega zmanjšanja ravni IgG (300 do < 500 mg/dl) 14,2 %, pogostnost hudega zmanjšanja ravni IgG (<300 mg/dl) pa 3,6 %. V študiji pri bolnikih z IgG4-RD se je skupna raven imunoglobulinov od izhodišča do konca 12-mesečnega obdobja RCP zmanjšala za približno 12 % pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 21-% povečanjem pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, se je raven imunoglobulina G (IgG) od izhodišča v povprečju zmanjšala za približno 9 %, raven imunoglobulina M (IgM) pa za 32 %, medtem ko se je raven IgG pri bolnikih, zdravljenih s placebom, povečala za 26 %, raven IgM pa za približno 3 %.

Zmanjšano število nevtrofilcev

V študiji pri bolnikih z NMOSD so po 6,5 meseca zdravljenja število nevtrofilcev med $1,0-1,5 \times 10^9/l$ (2. stopnja) opazili pri 7,5 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Število nevtrofilcev med $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (3. stopnja) so opazili pri 1,7 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 0 % bolnikov, zdravljenih s placebom. V študiji pri bolnikih z IgG4-RD so med 12-mesečnim obdobjem RCP število nevtrofilcev med $1,0-1,5 \times 10^9/l$ opazili pri 7,5 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi s 3 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Število nevtrofilcev med $0,5-1,0 \times 10^9/l$ so opazili pri 0 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Nevtropenija je bila na splošno prehodna in ni bila povezana z resnimi okužbami.

Zmanjšano število limfocitov

V študiji pri bolnikih z NMOSD so med 6,5-mesečnim zdravljenjem zmanjšano število limfocitov pogosteje opazili pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom: števila limfocitov med $500-< 800/mm^3$ (2. stopnja) so opazili pri 21,4 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 12,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Števila limfocitov med $200-< 500/mm^3$ (3. stopnje) so opazili pri 2,9 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi z 1,8 % bolnikov, zdravljenih s placebom. V študiji pri bolnikih z IgG4-RD so med 12-mesečnim zdravljenjem v obdobju RCP zmanjšano število limfocitov pogosteje opazili pri bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom: števila limfocitov med $500-< 800/mm^3$ (2. stopnja) so opazili pri 26,9 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, in pri enakem deležu bolnikov, zdravljenih s placebom. Števila limfocitov med $200-< 500/mm^3$ (3. stopnje) so opazili pri 10,4 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, v primerjavi s 3,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Ti izsledki so skladni z mehanizmom delovanja deplecije celic B, saj so celice B podskupina populacije limfocitov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišji odmerek inebilizumaba, ki so ga testirali pri avtoimunih bolnikih, je bil 1200 mg, apliciran v dveh intravenskih infuzijah po 600 mg, v razmaku 2 tednov. Neželeni učinki so bili podobni tistim, ki so jih opazili v ključni klinični študiji inebilizumaba.

V primeru prevelikega odmerjanja ni specifičnega protisredstva; infundiranje je treba takoj prekiniti in bolnika opazovati glede reakcij, povezanih z infundiranjem (glejte poglavje 4.4). Bolnika je treba skrbno spremljati glede simptomov neželenih učinkov in uvesti potrebno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AG10

Mehanizem delovanja

Inebilizumab je monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na CD19, na celični površini prisoten antigen na pred-B in zrelih limfocitih B, vključno s plazmoblasti in nekaterimi plazmatkami. Po celični vezavi na limfocite B inebilizumab podpira od protiteles odvisno celično citolizo (ADCC,

antibody-dependent cellular cytotoxicity) in od protiteles odvisno celično fagocitozo (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis). Predvideva se, da imajo celice B osrednjo vlogo v patogenezi NMOSD in IgG4-RD. Natančen mehanizem, s katerim inebilizumab doseže svoje terapevtske učinke pri teh boleznih, ni znan, domneva pa se, da vključuje deplecijo celic B in lahko tudi supresijo izločanja protiteles, prisotnost antigena, interakcijo celice B–celice T in nastajanje vnetnih mediatorjev.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamika inebilizumaba je bila ocenjena z vsebnostjo za celice B CD20+, saj lahko inebilizumab vpliva na vsebnost celic B CD19+. Zdravljenje z inebilizumabom zmanjša število celic B CD20+ v krvi do 8 dni po infundiranju. V klinični študiji s 174 bolniki z NMOSD se je število celic B CD20+ pri 100 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, po 4 tednih zmanjšalo pod spodnjo normalno mejo in je pri 94 % bolnikov ostalo pod spodnjo normalno mejo 28 tednov po začetku zdravljenja. V klinični študiji z 68 bolniki z IgG4-RD se je pri 6-mesečnem intervalu zdravljenja število celic B CD20+ pri 100 % bolnikov, zdravljenih z inebilizumabom, po 2 tednih zmanjšalo pod spodnjo normalno mejo in je pri 82 % oz. 79 % bolnikov ostalo pod spodnjo normalno mejo 26 oz. 52 tednov. Čas do replacije celic B po dajanju inebilizumaba ni znan.

V obdobju RCP kliničnih študij inebilizumaba pri bolnikih z NMOSD in IgG4-RD so protitelesa proti zdravilu (ADA, anti-drug antibodies), ki so se pojavila med zdravljenjem, opazili pri 2,9 % oz. 8,8 % bolnikov. Pokazalo se je, da pozitiven status ADA nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetične in farmakodinamične parametre (celic B) in ne vpliva na dolgoročni profil varnosti. Očitnega učinka statusa ADA na izid učinkovitosti ni bilo; vendar vpliva ni mogoče povsem oceniti zaradi nizke incidence ADA, povezane z zdravljenjem z inebilizumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Bolezni v spektru optičnega nevromielitisa (NMOSD)

Učinkovitost inebilizumaba za zdravljenje NMOSD so preučili v randomiziranem (3 : 1), dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih z AQP4-IgG-seropozitivnim ali seronegativnim NMOSD. Študija je vključevala bolnike, ki so v preteklem letu doživeli vsaj en akutni napad NMOSD ali vsaj 2 napada v zadnjih 2 letih, ki sta zahtevala uporabo reševalnega zdravljenja (npr. steroidi, izmenjava plazme, intravenski imunoglobulin), in so imeli rezultat po razširjeni lestvici resnosti invalidnosti (EDSS, Expanded Disability Severity Scale) $\leq 7,5$ (bolniki z oceno 8,0 so bili upravičeni, če je bil bolnik razumno sposoben sodelovati). Bolniki so bili izključeni, če so bili predhodno zdravljeni z imunosupresivnimi terapijami v intervalu, določenem za vsako tako terapijo. Osnovne terapije z imunosupresivi za preprečevanje napadov NMOSD niso bile dovoljene. Na začetku zdravljenja z inebilizumabom je bil v ključni študiji uporabljen 2-tedenski cikel peroralnih kortikosteroidov (plus 1-tedensko zmanjševanje odmerka).

Bolnike so zdravili z intravenskimi infuzijami inebilizumaba 300 mg 1. dan in 15. dan ali ustreznim placebom, nato pa jih spremljali 197 dni oz. do potrjenega napada, kar se imenuje randomizirano kontrolirano obdobje (RCP, randomized-controlled period). Vse potencialne napade je ocenila slepa, neodvisna komisija za presojo (AC, Adjudication Committee), ki je ugotovila, ali napad izpolnjuje merila, opredeljena v protokolu. Merila za napad so prepoznavala napade na vseh področjih, na katere vpliva NMOSD (optični nevritis, mielitis, možgani in možgansko deblo) in so vključevala merila, ki temeljijo izključno na bistvenih kliničnih manifestacijah, ter merila, ki so z uporabo MRS vključila tudi manj opazne klinične izsledke (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Pregled s protokolom opredeljenih meril za napad NMOSD

Domena	Reprezentativni simptomi	Le klinični izsledki	Klinični IN radiološki izsledki
Optični živec	zamegljen vid izguba vida bolečina v očesu	8 meril na podlagi sprememb ostrine vida ali relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD)	3 merila na podlagi sprememb ostrine vida ali RAPD in prisotnosti zadevnih izsledkov za optični živec na MRS
Hrbtenjača	globoka ali radikularna bolečina parestezija okončin šibkost disfunkcija sfinktra Lhermittov znak (ne izolirano)	2 merili na podlagi sprememb rezultata piramidne funkcije, funkcije sečnega mehurja/črevesja ali senzorične funkcije	2 merili na podlagi sprememb rezultata piramidne funkcije, funkcije sečnega mehurja/črevesja ali senzorične funkcije IN ustreznih izsledkov za hrbtenjačo na MRS
Možgansko deblo	navzea neobvladljivo bruhanje neobvladljivo kolcanje drugi nevrološki znaki (npr. dvojni vid, dizartrija, disfagija, vrtoglavica, okulomotorična paraliza, šibkost, nistagmus, druge nenormalnosti lobanjskih živcev)	nič od tega	2 merili na podlagi simptomov ali sprememb rezultata funkcije možganskega debla/cerebelarne funkcije IN ustreznih izsledkov za možgansko deblo na MRS
Možgani	encefalopatija disfunkcija hipotalamusa	nič od tega	1 merilo na podlagi sprememb rezultata cerebralne/senzorične/piramidne funkcije IN ustreznih izsledkov za možgane na MRS

Bolniki, ki so imeli v obdobju RCP napad, ki ga je določila AC, ali ki so obisk na 197. dan končali brez napada, so izstopili iz obdobja RCP in imeli možnost, da se vključijo v obdobje OLP in začnejo ali nadaljujejo zdravljenje z inebilizumabom.

Vključenih je bilo skupaj 230 bolnikov: 213 bolnikov z AQP4-IgG, ki so bili vključeni, je bilo seropozitivnih bolnikov, 17 pa je bilo seronegativnih bolnikov; v obdobju RCP študije je bilo 174 bolnikov zdravljenih z inebilizumabom, 56 bolnikov pa je bilo zdravljenih s placebom. Med 213 AQP4-IgG-seropozitivnimi bolniki jih je bilo v obdobju RCP študije 161 zdravljenih z inebilizumabom, 52 pa jih je bilo zdravljenih s placebom. Izhodiščni rezultati in rezultati učinkovitosti so predstavljeni za AQP4-IgG-seropozitivne bolnike.

Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med 2 skupinama zdravljenja uravnotežene (glejte preglednico 4).

Preglednica 4. Izhodiščne demografske in izhodiščne značilnosti za bolnike z AQP4-IgG-seropozitivnim NMOSD

Značilnost	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Celokupno N = 213
Starost (leta): povprečje (standardni odklon [SO])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Starost ≥ 65 let, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Spol: Moški, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)

Značilnost	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Celokupno N = 213
Spol: Ženski, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Razširjena lestvica resnosti invalidnosti (EDSS, Expanded disability status scale): povprečje (SO)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Trajanje bolezni (v letih): povprečje (SO)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Število predhodnih relapsov: ≥ 2 , n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Letna stopnja relapsov: povprečje (SO)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Po potrebi se je za napade NMOSD uvedlo reševalno zdravljenje. Vsi bolniki so pred dajanjem preiskovanega zdravila prejeli premedikacijo za zmanjšanje tveganja za reakcije, povezane z infundiranjem.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas (v dnevih) od 1. dneva do pojava napada NMOSD, ki ga je določila AC, na 197. dan ali prej. Dodatni ključni ukrepi za sekundarne opazovane dogodke so vključevali poslabšanje EDSS od izhodišča ob zadnjem obisku v obdobju RCP, spremembo rezultata binokularne ostrine vida z nizkim kontrastom od izhodiščne vrednosti, merjeno z nizkokontrastnim Landoltovim kolobarjastim optotipom prekinjenih obročev ob zadnjem obisku v obdobju RCP, kumulativno skupno število aktivnih MRS-lezij (nove lezije, okrepljene z gadolinijem ali nove/povečane lezije T2) v obdobju RCP in število bolnišničnih hospitalizacij, povezanih z NMOSD. Kot poslabšanje rezultata EDSS pri bolniku se je štelo, če je bilo izpolnjeno eno od naslednjih meril: (1) poslabšanje rezultata EDSS za 2 ali več točk pri bolnikih z izhodiščno oceno 0; (2) poslabšanje rezultata EDSS za 1 ali več točk pri bolnikih z izhodiščno oceno od 1 do 5; (3) poslabšanje rezultata EDSS za 0,5 točke ali več pri bolnikih z izhodiščno oceno 5,5 ali več. Čeprav med obdobjem OLP ni bila na voljo primerjava, je bila določena letna stopnja napadov tako v obdobju randomiziranega kot odprtega zdravljenja.

Rezultati pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih so predstavljeni v preglednici 5 in na sliki 1. V tej študiji je zdravljenje z inebilizumabom statistično značilno zmanjšalo tveganje za napad NMOSD, ki ga je določila AC, v primerjavi z zdravljenjem s placebom (razmerje tveganja: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3-% zmanjšanje tveganja za napad NMOSD, ki ga je določila AC) pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih. Pri AQP4-IgG-seronegativnih bolnikih niso opazili koristi od zdravljenja.

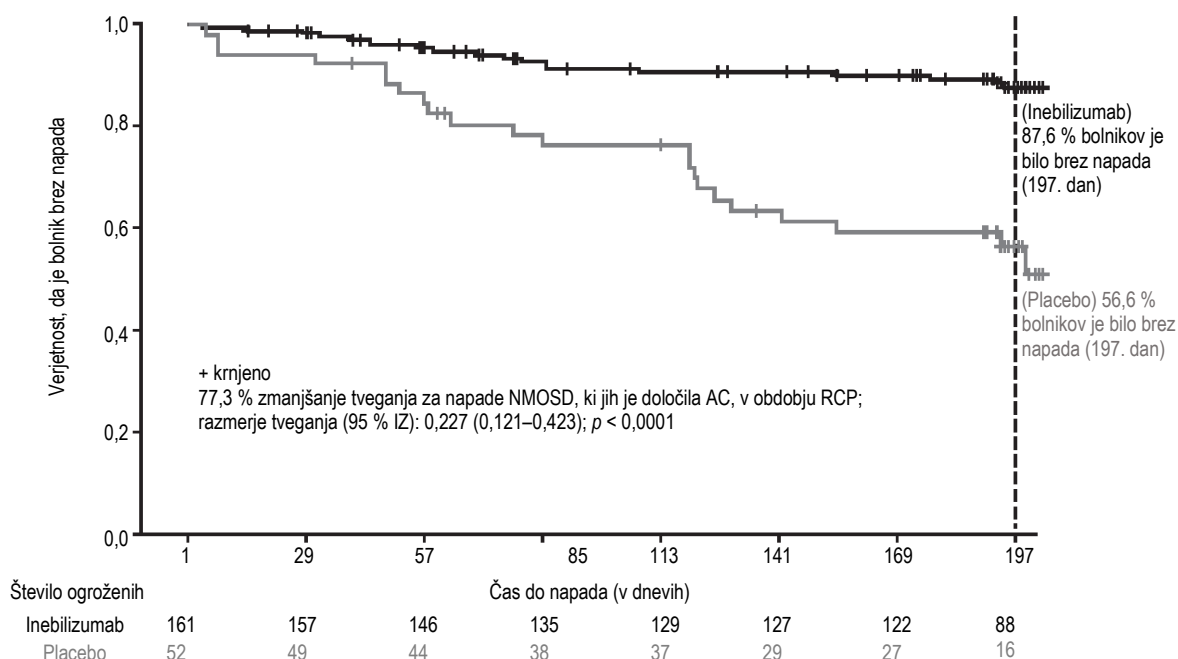
V skupini z inebilizumabom je bilo poslabšanje EDSS značilno manjše kot pri skupini s placebom (14,9 % v primerjavi s 34,6 % preiskovancev). Med krakoma študije ni bilo razlik v rezultatu binokularne ostrine vida z nizkim kontrastom. Povprečno kumulativno število skupnih aktivnih lezij, vidnih z magnetno resonanco (1,7 v primerjavi z 2,3) in povprečno kumulativno število hospitalizacij, povezanih z NMOSD (1,0 v primerjavi z 1,4), sta se v študijski skupini z inebilizumabom zmanjšali.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v osrednjem preskušanju bolnikov z AQP4-IgG-seropozitivnim NMOSD

	Skupina zdravljenja	
	placebo N = 52	inebilizumab N = 161
Čas do napada, ki ga je določila komisija za presojo (primarni opazovani dogodek učinkovitosti)		
Število (%) bolnikov z napadom	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Razmerje tveganja (95-% IZ) ^a	0,227 (0.1214, 0.4232)	
Vrednost p^a	< 0,0001	

^a Coxova regresijska metoda, s placebom kot referenčno skupino.

Slika 1. Kaplan-Meierjev graf časa do prvega napada NMOSD, ki ga je določila AC, v obdobju RCP pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih



AC = komisija za presojo (adjudication committee); AQP4-IgG = anti-akvaporin-4 imunoglobulin G (anti-aquaporin-4 immunoglobulin G); IZ = interval zaupanja; NMOSD = bolezen v spektru optičnega nevromielitisa (neuromyelitis optica spectrum disorders); RCP = randomizirano kontrolirano obdobje (randomised control period).

V obdobju RCP in obdobju OLP je bil rezultat letne stopnje napadov NMOSD, ki jih je določila AC, analiziran kot sekundarni opazovani dogodek; pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih, zdravljenih z inebilizumabom, je bil rezultat 0,09.

Z imunoglobulinom IgG4 povezana bolezen (IgG4-RD)

Učinkovitost inebilizumaba za zdravljenje IgG4-RD so preučili v enem randomiziranem (1 : 1), dvojno slepem, multicentričnem, 52-tedenskem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 135 odraslih bolnikov z aktivno IgG4-RD. Bolniki so imeli aktivno bolezen, določeno s kliničnimi, slikovnimi, laboratorijskimi ali biopsijskimi značilnostmi, za katero je bilo po presoji zdravnika potrebno zdravljenje. Primerni bolniki so imeli novo diagnosticirano ali ponavljajočo se IgG4-RD, zaradi katere je bilo ob presejanju potrebno zdravljenje z glukokortikoidi (GK); poleg tega so imeli potrjeno anamnezo prizadetosti organov kadar koli med potekom bolezni ter so izpolnjevali razvrstitvena merila 2019 ACR/EULAR.

Vse morebitne zagone bolezni v času študije je ocenil raziskovalec in pozneje pregledala slepa, neodvisna komisija za presojo, ki je ugotovila, ali zagon izpolnjuje enega ali več v protokolu opredeljenih diagnostičnih meril za zagon, značilen za organe. Zagon bolezni je bil opredeljen kot pojav novih znakov ali simptomov/poslabšanje znakov ali simptomov, ki jih je potrdila komisija za presojo, raziskovalec pa je presodil, da je upravičeno zdravljenje. Zahtevana je bila odsotnost alternativnih diagnoz.

Bolniki so prejeli 300-mg i.v. odmerek inebilizumaba ali placeba 1., 15. in 183. dan obdobja RCP. Bolniki so v času randomizacije prejeli enak odmerek glukokortikoidov (GK) (enakovreden 20 mg prednizona na dan), nato pa so začeli s predhodno določenim zmanjševanjem odmerka po 5 mg na dan vsaka 2 tedna, do ukinitve zdravljenja ob koncu 8 tednov. Uporaba GK med preskušanjem je bila dovoljena za zdravljenje zagonov IgG4-RD in za druge namene, vključno s premedikacijo za raziskovalno zdravljenje, največ 2-tedenskim peroralnim zdravljenjem z GK ali z odmerkom do 2,5 mg prednizona ali enakovrednega zdravila na dan za zdravljenje insuficience nadledvične žleze.

Sočasna uporaba bioloških in nebioloških imunosupresivov med preskušanjem ni bila dovoljena. Bolniki, ki so zaključili obdobje RCP, so imeli možnost vključitve v obdobje OLP in uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja z inebilizumabom.

227 bolnikov je bilo pregledanih glede primernosti za vključitev. Izmed 135 vključenih bolnikov z IgG4-RD je bilo 68 bolnikov randomiziranih za prejemanje inebilizumaba, 67 pa je bilo randomiziranih za prejemanje placeba. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti bolnikov z IgG4-RD v obdobju RCP so bile med skupinama zdravljenja uravnotežene (glejte preglednico 6). Čeprav med obdobjem OLP ni bila na voljo primerjava, so opredelili zdravljene zagone, ki jih je potrdila komisija za presojo, v obdobju odprtega zdravljenja.

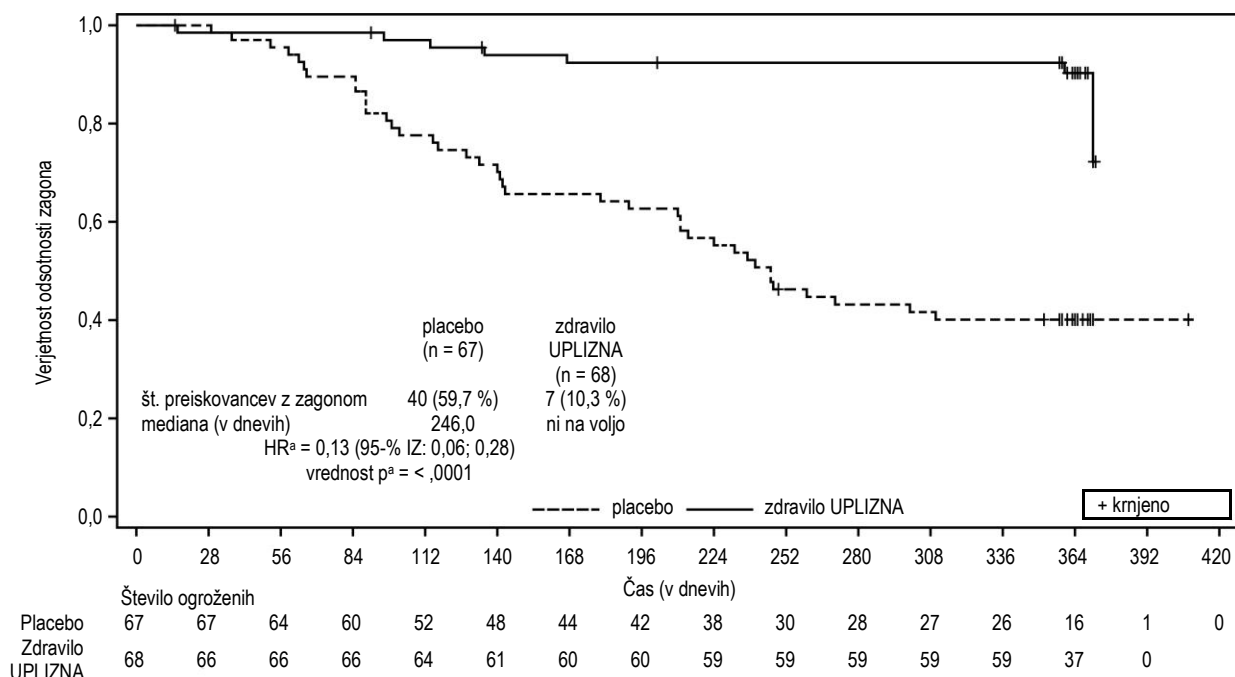
Preglednica 6. Demografske in izhodiščne značilnosti za bolnike z IgG4-RD

Značilnost	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68	Celokupno N = 135
Starost (leta): povprečje (standardni odklon [SO])	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Starost ≥ 65 let, n (%)	21 (31,3 %)	21 (30,9 %)	42 (31,1 %)
Spol: Moški, n (%)	49 (73,1 %)	39 (57,4 %)	88 (65,2 %)
Trajanje bolezni (v letih): povprečje (SO)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Manifestacija Ig-G4 Novo diagnosticirana	31 (46,3 %)	31 (45,6 %)	62 (45,9 %)
Ocena po razvrstitvenih merilih ACR/EULAR Povprečje (SO)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Predhodno zdravljenje IgG4-RD brez glukokortikoidov Da	20 (29,9 %)	17 (25,0 %)	37 (27,4 %)
Izhodiščni rezultat indeksa bolnikov z IgG4-RD, ki so se odzivali na zdravljenje Povprečje (SO)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Rezultati pri bolnikih z IgG4-RD so predstavljeni na sliki 2 in v preglednici 7.

Študija je dosegla primarni opazovani dogodek učinkovitosti, čas do prvega zdravljenega zagona IgG4-RD, ki ga je potrdila komisija za presojo; ta čas je bil daljši v skupini z inebilizumabom v primerjavi s skupino s placebom (razmerje tveganj: 0,13; $p < 0,0001$; glejte sliko 2). Prav tako so bili doseženi ključni sekundarni opazovani dogodki, ki so bili statistično značilni (glejte preglednico 7).

Slika 2. Primarni opazovani dogodek - Kaplan-Meierjev graf časa do prvega zdravljenega zagona IgG4-RD, ki ga je potrdila komisija za presojo, v randomiziranem kontroliranem obdobju



^a. Na podlagi Coxove regresijske metode, s placebom kot referenčno skupino.

GRH2676 v2

Podatki bolnikov, ki niso zaključili obdobja RCP in v obdobju RCP niso imeli zdravljenega zagona, ki ga je potrdila komisija za presojo, so bili krnjeni ob ukinitvi zdravljenja.

Preglednica 7. Ključni rezultati sekundarne učinkovitosti pri bolnikih z IgG4-RD

	Skupina zdravljenja	
	zdravilo Uplizna N = 68	placebo N = 67
Letna stopnja zagonov za zdravljene zagone IgG4-RD, ki jih je potrdila komisija za presojo	0,10	0,71
Razmerje stopenj (95-% IZ) ^a	0,14 (0,06; 0,31)	
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Delež preiskovancev, ki so dosegli popolno remisijo brez zdravljenja in zagonov bolezni v 52. tednu^b	39 (57,4 %)	15 (22,4 %)
Razmerje obov (95-% IZ) ^c	4,68 (2,21; 9,91)	
Vrednost p ^c	< 0,0001	
Delež preiskovancev, ki so dosegli popolno remisijo brez kortikosteroidov in zagonov bolezni v 52. tednu^d	40 (58,8 %)	15 (22,4 %)
Razmerje obov (95-% IZ) ^c	4,96 (2,34; 10,52)	
Vrednost p ^c	< 0,0001	

^a Ocenjeno iz negativne binomske regresije, s placebom kot referenčno skupino.

^b Opredeljeno kot odsotnost očitne aktivnosti bolezni (IgG4-RD RI = 0 ali po presoji raziskovalca) v 52. tednu, odsotnost zagona, ki bi ga potrdila komisija za presojo, v obdobju RCP in odsotnost zdravljenja za nadzor zagona ali bolezni, razen potrebnega 8-tedenskega zmanjševanja odmerka GK.

^c Na podlagi logističnega regresijskega modela, s placebom kot referenčno skupino.

^d Opredeljeno kot odsotnost očitne aktivnosti bolezni (IgG4-RD RI = 0 ali po presoji raziskovalca) v 52. tednu, odsotnost zagona, ki bi ga potrdila komisija za presojo, v obdobju RCP in odsotnost zdravljenja s kortikosteroidi za nadzor zagona ali bolezni, razen potrebnega 8-tedenskega zmanjševanja odmerka GK.

Povprečna (SO) skupna uporaba GK za nadzor bolezni IgG4-RD na bolnika v obdobju RCP je bila manjša v skupini z inebilizumabom v primerjavi s skupino s placebom, s povprečno vrednostjo (SO) 118,25 (438,97) mg zdravila, enakovrednega prednizonu, v primerjavi s 1384,53 (1723,26) mg zdravila, enakovrednega prednizonu. Povprečna (SO) vsakodnevna uporaba GK v obdobju RCP na bolnika, ki je uporabljal GK, je bila 3,34 (2,09) mg zdravila, enakovrednega prednizonu, v skupini z inebilizumabom v primerjavi s 5,97 (4,20) mg zdravila, enakovrednega prednizonu, v skupini s placebom. Povprečna (SO) skupna uporaba GK v obdobju RCP na bolnika, ki je uporabljal GK, je bila 1148,71 (877,92) mg zdravila, enakovrednega prednizonu, v skupini z inebilizumabom v primerjavi z 2208,65 (1707,56) mg zdravila, enakovrednega prednizonu, v skupini s placebom.

Razpoložljivi podatki iz obdobja OLP, v katerem so bolniki še naprej prejeli inebilizumab, podpirajo trajen učinek zdravljenja z inebilizumabom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z inebilizumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri NMOSD in IgG4-RD (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Inebilizumab se daje v obliki intravenskega infundiranja. V študiji pri bolnikih z NMOSD je bila povprečna največja koncentracija 108 µg/ml (300 mg, drugi odmerek 15. dan), kumulativna površina pod krivuljo (AUC, area under the curve) v 26-tedenskem obdobju zdravljenja, v katerem so bolniki z NMOSD prejeli dve intravenski aplikaciji v razmiku 2 tednov, pa je bila 2980 µg×d/ml. V študiji pri bolnikih z IgG4-RD je bila povprečna največja koncentracija 127 µg/ml (300 mg, drugi odmerek 15. dan), kumulativna vrednost AUC v 52-tedenskem obdobju zdravljenja, v katerem so bolniki z IgG4-RD prejeli dve intravenski aplikaciji v razmiku 2 tednov in nato še tretji odmerek v 26. tednu, pa je bila 4290 µg×d/m.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je ocenjen običajni osrednji in periferni volumen porazdelitve inebilizumaba 2,95 l oz. 2,57 l.

Biotransformacija

Inebilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, ki se razgradi s proteolitičnimi encimi, ki so široko porazdeljeni v telesu.

Izločanje

Pri odraslih bolnikih z NMOSD in IgG4-RD je bil končni razpolovni čas izločanja približno 18 dni. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je ocenjeni sistemski očistek za pot prvega prehoda inebilizumaba 0,19 l/dan. Pri nizkih ravneh farmakokinetične izpostavljenosti se je inebilizumab verjetno izločil s posredovanjem receptorja (CD19), kar se s časom zmanjša, verjetno zaradi deplecije celic B zaradi zdravljenja z inebilizumabom.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Inebilizumaba niso preučili pri mladostnikih ali otrocih.

Starostniki

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost ni vplivala na očistek inebilizumaba.

Spol, rasa

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da spol in rasa nimata vpliva na očistek inebilizumaba.

Ledvična okvara

Formalnih kliničnih študij za raziskavo učinka ledvične okvare na inebilizumab niso izvedli. Zaradi velike molekulske mase in hidrodinamične velikosti monoklonskega protitelesa IgG ni pričakovati, da bi se inebilizumab filtriral skozi glomerule. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil očistek inebilizumaba pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare primerljiv z bolniki z normalno ocenjeno stopnjo glomerularne filtracije.

Jetrna okvara

Formalnih kliničnih študij za raziskavo učinka jetrne okvare na inebilizumab niso izvedli. V kliničnih študijah preiskovanci s hudo jetrno okvaro inebilizumabu niso bili izpostavljeni. Monoklonska protitelesa IgG se primarno ne izločajo skozi jetra, zato ni pričakovati, da bi sprememba delovanja jeter vplivala na očistek inebilizumaba. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize izhodiščni biomarkerji jetrne funkcije (vrednosti AST, ALP in bilirubin) niso imeli klinično pomembnega učinka na očistek inebilizumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Inebilizumab so ovrednotili v kombinirani študiji plodnosti in razvoja zarodka in ploda pri samicah in samcih miši huCD19 Tg pri intravenskih odmerkih 3 in 30 mg/kg. Učinka na razvoj zarodka in ploda ni bilo, vendar pa so pri obeh testiranih odmerkih opazili z zdravljenjem povezano zmanjšanje indeksa plodnosti. Pomen tega izsledka pri ljudeh ni znan. Dodatno se je pri zarodkih miši, rojenih živalim, ki so bile zdravljene z inebilizumabom, pojavilo zmanjšanje populacije celic B na mestu razvoja celic B v primerjavi s potomci kontrolnih živali, kar kaže, da inebilizumab prehaja skozi posteljico in povzroča deplecijo celic B.

V kombinirani študiji plodnosti in razvoja zarodka in ploda so bili zbrani le redki toksikokinetični vzorci; na podlagi največje koncentracije prvega odmerka (C_{max}) sta bila pri samicah miši huCD19 Tg večkratnika izpostavljenosti pri 3 in 30 mg/kg 0,4-kratnik oziroma 4-kratnik za klinični terapevtski odmerek 300 mg.

V prenatalni/postnatalni študiji razvoja transgenih miši je dajanje inebilizumaba materam od 6. dneva gestacije do 20. dneva laktacije povzročilo populacije z deplecijo celic B pri potomcih na 50. dan po kotitvi. Populacije celic B pri potomcih so se obnovile do 357. dne po kotitvi. Imunski odziv na neoantigen pri potomcih živali, zdravljenih z inebilizumabom, je bil zmanjšan v primerjavi s potomci kontrolnih živali, kar kaže na poslabšanje normalne funkcije celic B.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidin klorid monohidrat
natrijev klorid
trehaloza dihidrat
polisorbat 80 [E433]
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Rok uporabnosti po redčenju

Pripravljeno raztopino za infundiranje je treba dati takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, jo je mogoče pred začetkom infundiranja do 24 ur hraniti v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrata v viali iz stekla tipa 1 z zamaškom iz elastomera in sivo odtržno (flip-off) aluminijasto zaporko.

Velikost pakiranja 3 viale.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Priprava raztopine za infundiranje

Pred začetkom intravenskega infundiranja je treba pripravljeno raztopino za infundiranje ogreti na sobno temperaturo med 20 °C in 25 °C.

Koncentrat je treba vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Če je raztopina motna, obarvana ali če vsebuje majhne trde delce, je treba vialo zavreči.

- Vialo se ne sme stresati.
- Vialo je treba shranjevati pokonci.

- Vzemite intravensko vrečko, ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za redčenje inebilizumaba ne uporabljajte drugih vehiklov, ker njihova uporaba ni bila preizkušena.
- Odvzemite 10 ml zdravila Uplizna iz vsake od 3 vial v škatli in prenesite skupaj 30 ml v 250-ml intravensko vrečko. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem. Raztopine ne stresajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1602/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. april 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila Uplizna na trg s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Uplizna trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in uporabljali zdravilo Uplizna, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv oziroma imeli dostop do njega:

- **kartica za bolnika**

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- informacije o tem, da zdravljenje z inebilizumabom lahko poveča tveganje za okužbe, vključno z resnimi okužbami, reaktivacijo virusa, oportunističnimi okužbami in PML;
- opozorilo, da je treba v primeru pojava znakov in simptomov okužbe in PML čim prej poiskati zdravniško pomoč;
- opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, vključno z urgentnimi primeri, da bolnik prejema inebilizumab;
- kontaktne podatke lečečega zdravnika/ustanove;
- napotilo na navodilo za uporabo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
inebilizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 10-ml viala vsebuje 100 mg inebilizumaba (10 mg/ml).

Po razredčenju je končna koncentracija raztopine za infundiranje 1,0 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Histidin, histidin klorid monohidrat, polisorbit 80, natrijev klorid, trehaloza dihidrat in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
3 viale

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Pred uporabo razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.
Viale shranjujte pokonci.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po redčenju:

Priljubljeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, jo je mogoče pred začetkom infundiranja do 24 ur hraniti v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi.

Datum uporabnosti:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaštite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1602/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

STEKLENA VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Uplizna 100 mg sterilni koncentrat
inebilizumab
Za i.v. uporabo po redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje inebilizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo izročil kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Uplizna in med njim.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Uplizna in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Uplizna
3. Kako se daje zdravilo Uplizna
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Uplizna
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Uplizna in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Uplizna vsebuje učinkovino inebilizumab in sodi v razred zdravil, imenovana monoklonska protitelesa. To je beljakovina, ki cilja na celice, ki proizvajajo protitelesa v imunskem sistemu (naravna obramba telesa), imenovane celice B.

Zdravilo Uplizna se uporablja za zdravljenje odraslih z:

- boleznimi v spektru optičnega nevromielitisa (NMOSD, neuromyelitis optic spectrum disorder), tj. redko boleznijo, ki vpliva na živce v očesu in hrbtenjači. Predvidevajo, da je ta bolezen posledica napadov imunskega sistema na živce v telesu. Zdravilo Uplizna se daje bolnikom z NMOSD, katerih celice B proizvajajo protitelesa proti akvaporinu-4, beljakovini, ki ima pomembno vlogo pri delovanju živcev.
- imunoglobulinom IgG4 povezano boleznijo (IgG4-RD, immunoglobulin G4-related disease), tj. redko boleznijo, ki prizadene več organov v telesu. Bolezen se pojavi, ker imunski sistem napada lastna tkiva v telesu. Bolniki z IgG4-RD imajo lahko visoke ravni določene vrste protitelesa, imenovanega IgG4. Celice B, ki proizvajajo IgG4, se kopičijo v prizadetih tkivih in prispevajo k poškodbam organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Uplizna

Ne uporabljajte zdravila Uplizna

- če ste **alergični na inebilizumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hudo aktivno okužbo, kot je hepatitis B;
- če imate aktivno ali nezdravljeno latentno tuberkulozo;

- če imate anamnezo progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy), občasne, vendar resne okužbe možganov, ki jo povzroča virus;
- če so vam povedali, da imate hude težave z imunskim sistemom;
- če imate raka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Uplizna, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate ali menite, da imate okužbo;
- ste kdaj jemali, jemljete ali nameravate jemati zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem, ali druga zdravila za vašo bolezen. Ta zdravila lahko povečajo tveganje za okužbo;
- ste kadar koli imeli **hepatitis B** ali ste nosilec virusa hepatitisa B;
- ste kadar koli imeli **hepatitis C** ali ste nosilec virusa hepatitisa C;
- ste se nedavno cepili ali načrtujete katero koli cepljenje. Vsa potrebna cepiva morate prejeti vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z zdravilom Uplizna.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Zdravilo Uplizna lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem, ki lahko vključujejo glavobol, siljenje na bruhanje (slabost), zaspanost, težko dihanje, zvišano telesno temperaturo, bolečine v mišicah, izpuščaj, palpitacije ali druge simptome. Če se pojavijo simptomi, bo mogoče treba zdravljenje prekiniti ali ustaviti.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smemo dajati otrokom in mladostnikom, ker pri tej populaciji ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Uplizna

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Uplizna se med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj lahko zdravilo prehaja skozi posteljico in vpliva na otroka. Če lahko zanosite, morate neprekinjeno uporabljati zaščito pred zanositvijo (kontracepcijo), ko začnete prejemati zdravilo Uplizna. Če vam zdravnik priporoča prekinitev zdravljenja, s kontracepcijo nadaljujte še 6 mesecev po zadnji infuziji.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Uplizna prehaja v materino mleko. Če dojite, se posvetujte z zdravstvenim delavcem o najboljšem načinu hranjenja otroka, če se začnete zdraviti z zdravilom Uplizna.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Uplizna vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Uplizna vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 48 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vsako infuzijo. To je enako 2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Uplizna

Zdravilo Uplizna se daje v obliki kapalne infuzije (infundiranje) v veno pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z vašo boleznijo.

Priporočeni odmerek je 300 mg.

Prvemu odmerku po 2 tednih sledi drugi odmerek, temu pa sledi odmerek vsakih 6 mesecev.

Pol ure do eno uro pred infundiranjem boste prejeli druga zdravila, da se zmanjša tveganje za neželene učinke. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala med infundiranjem in eno uro po njem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pred zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih ter razložil tveganja in koristi zdravila Uplizna.

Resni neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinki so reakcije, povezane z infundiranjem, in okužbe (glejte poglavje 2). Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja. Lahko se pojavi več neželenih učinkov hkrati. Če imate reakcijo ali okužbo, povezano z infundiranjem, takoj pokličite ali obiščite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečnega mehurja,
- okužba nosu, žrela, sinusov in/ali pljuč,
- prehlad,
- gripa,
- bolečina v sklepih,
- bolečine v hrbtu,
- znižane ravni imunoglobulinov.
- zmanjšano število limfocitov (vrsta belih krvničk) v krvi (limfopenija),
- reakcija na infundiranje zdravila Uplizna (glejte zgoraj: Reakcije, povezane z infundiranjem).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število nevtrofilcev (vrsta belih krvničk) v krvi, kar se včasih pojavi 4 tedne ali več po zadnjem odmerku zdravila Uplizna (nevtropenija, pozna nevtropenija),
- otekli sinusi, običajno zaradi okužbe,
- pljučnica (okužba pljuč),
- celulitis, potencialno resna bakterijska okužba kože,
- pasavec (herpes zoster, boleč izpuščaj z mehurji na enem delu telesa),
- bolečine v mišicah (mialgija),
- zvišana telesna temperatura (pireksija).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužba krvi (sepsa), nenavadno hud odziv na okužbo,
- progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), občasna, a resna okužba možganov, ki jo povzroča virus,
- absces (okužba pod kožo, ki jo običajno povzročajo bakterije),
- bronhiolitis, okužba dihal, ki jo povzroča virus.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Uplizna

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite trde delce ali obarvanje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Uplizna

- Učinkovina je inebilizumab.
- Ena viala vsebuje 100 mg inebilizumaba.
- Druge sestavine so histidin, histidin klorid monohidrat, polisorbit 80, natrijev klorid, trehaloza dihidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Uplizna in vsebina pakiranja

Zdravilo Uplizna 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, dobavljena v eni škatli s 3 vialami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Proizvajalec

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co. Dublin

A96 F2A8

Irska

Proizvajalec

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O ZAHTEVKU ZA ENOLETNO TRŽNO ZAŠČITO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.