

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Uplizna 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg inebilizumaba na 10 ml u koncentraciji od 10 mg/ml. Konačna koncentracija nakon razrijeđivanja iznosi 1,0 mg/ml.

Inebilizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 16,1 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina. Otopina ima pH vrijednost od približno 6,0 i osmolalnost od približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Uplizna indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s poremećajima iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) s pozitivnim serološkim nalazima na protutijelo (imunoglobulin G) protiv akvaporina 4 (AQP4-IgG) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju NMOSD-a i uz pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori radi liječenja mogućih teških reakcija kao što su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom.

Zbog mogućih reakcija na infuziju, bolesnika je potrebno pratiti tijekom infuzije i još najmanje jedan sat nakon završene infuzije (vidjeti dio 4.4).

Procjene prije primjene prve doze inebilizumaba

Prije početka liječenja potrebno je provesti:

- kvantitativno mjerenje imunoglobulina u serumu, broja B-stanica i kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
- testiranje na virus hepatitisa B (HBV) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

- testiranje na virus hepatitisa C (HCV) i liječenje infekcije HCV-om koje treba započeti prije početka liječenja inebilizumabom (vidjeti dio 4.4)
- procjenu prisutnosti aktivne tuberkuloze i testiranje na latentnu infekciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Sve imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima treba provesti prema smjernicama za imunizaciju najmanje 4 tjedna prije početka primjene inebilizumaba (vidjeti dio 4.4).

Ako se smatra da je imunogenost uzrokovala gubitak djelotvornosti, liječnik se treba voditi brojem B-stanica kao izravnom mjerom kliničkog utjecaja (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Početne doze

Preporučena udarna doza je 300 mg (3 bočice od 100 mg) primijenjenih intravenskom infuzijom, nakon koje 2 tjedna kasnije treba intravenskom infuzijom primijeniti sljedećih 300 mg.

Doze održavanja

Preporučena doza održavanja je 300 mg koja se intravenskom infuzijom primjenjuje svakih 6 mjeseci. Inebilizumab je namijenjen za kronično liječenje.

Odgodene ili propuštene doze

Ako se propusti infuzija inebilizumaba, dozu je potrebno primijeniti što prije, bez odgađanja do sljedeće planirane doze.

Premedikacija za reakcije povezane s infuzijom

Procjena infekcije

Prije svake infuzije inebilizumaba potrebno je utvrditi postoji li klinički značajna infekcija. U slučaju infekcije potrebno je odgoditi primjenu infuzije inebilizumaba dok se infekcija ne povuče.

Potrebna premedikacija

Premedikaciju kortikosteroidom (npr. intravenski primijenjen metilprednizolon u dozi od 80 do 125 mg ili ekvivalent) treba provesti otprilike 30 minuta prije svake infuzije inebilizumaba, a premedikaciju antihistaminikom (npr. peroralno primijenjen difenhidramin u dozi od 25 do 50 mg ili ekvivalent) i antipiretikom (npr. peroralno primijenjen paracetamol u dozi od 500 do 650 mg ili ekvivalent) treba provesti otprilike 30 - 60 minuta prije svake infuzije inebilizumaba (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim se ispitivanjima inebilizumab primjenjivao u 6 starijih bolesnika (u dobi ≥ 65 godina). Na temelju dostupnih ograničenih podataka smatra se da prilagodba doze nije potrebna u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Primjena inebilizumaba nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Međutim, prilagodba doze na temelju funkcije bubrega ili jetre nije potrebna jer se imunoglobulin (Ig) G monoklonska protutijela ne uklanjaju prvenstveno putem bubrega ili jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost inebilizumaba u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Bočice se ne smiju tresti.

Bočice treba čuvati u uspravnom položaju.

Pripremljena otopina primjenjuje se intravenski pomoću infuzijske pumpe, uz povećavanje brzine infuzije sve do njezinog završetka (otprilike 90 minuta) kao što je prikazano u tablici 1, kroz intravensku cjevčicu koja sadrži sterilni linijski filtar male sposobnosti vezanja proteina s porama od 0,2 ili 0,22 mikrona.

Tablica 1. Preporučena brzina primjene infuzije kada je razrijeđena u vrećici za intravensku infuziju od 250 ml

Protteklo vrijeme (minute)	Brzina infuzije (ml/h)
0 - 30	42
31 - 60	125
61 - završetak	333

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Teška aktivna infekcija, uključujući aktivnu kroničnu infekciju poput hepatitisa B
- Aktivna ili neliječena latentna tuberkuloza
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) u anamnezi
- Teško imunokompromitirano stanje
- Aktivne zloćudne bolesti

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s infuzijom i preosjetljivost

Inebilizumab može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti koje mogu uključivati glavobolju, mučninu, somnolenciju, dispneju, vrućicu, mialgiju, osip ili druge simptome. Reakcije povezane s infuzijom najčešće su se pojavile s prvom infuzijom, ali su opažene i tijekom kasnijih infuzija. Iako rijetke, ozbiljne reakcije na infuziju zabilježene su u kliničkim ispitivanjima inebilizumaba (vidjeti dio 4.8).

Prije infuzije

Prije infuzije potrebna je premedikacija kortikosteroidom (npr. intravenski primijenjen metilprednizolon u dozi 80 - 125 mg ili ekvivalent), antihistaminikom (npr. peroralno primijenjen difenhidramin u dozi 25 - 50 mg ili ekvivalent) i antipiretikom (npr. peroralno primijenjen paracetamol u dozi 500 - 650 mg ili ekvivalent) (vidjeti dio 4.2). Dvotjedni ciklus peroralne primjene kortikosteroida (zajedno s 1-tjednim postupnim smanjenjem doze kortikosteroida) proveden je na početku liječenja inebilizumabom u glavnom ispitivanju (vidjeti dio 5.1).

Tijekom infuzije

Bolesnika je potrebno pratiti zbog moguće pojave reakcija povezanih s infuzijom. Preporuke za liječenje reakcija na infuziju ovise o vrsti i težini reakcije. Kod životno opasnih reakcija na infuziju, potrebno je odmah trajno prekinuti liječenje i primijeniti odgovarajuće potporno liječenje. Kod reakcija na infuziju manje težine, liječenje može uključivati privremeni prekid infuzije, smanjenje brzine infuzije i/ili primjenu simptomatskog liječenja.

Nakon infuzije

Bolesnika je potrebno pratiti zbog moguće pojave reakcija na infuziju još najmanje jedan sat nakon završene infuzije.

Infekcije

Inebilizumab uzrokuje smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi i razina Ig koje se podudara s mehanizmom djelovanja deplecije B-stanica. Zabilježeno je i smanjenje broja neutrofila. Stoga inebilizumab može povećati sklonost infekcijama (vidjeti dio 4.8).

Prije početka primjene inebilizumaba potrebna je novija (tj. napravljena unutar 6 mjeseci) kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu krvnu sliku i imunoglobuline. Ujedno se preporučuje periodično provoditi procjene kompletne krvne slike uključujući diferencijalnu krvnu sliku i imunoglobuline tijekom liječenja i nakon prekida liječenja do oporavka broja B-stanica. Prije svake infuzije inebilizumaba potrebno je utvrditi postoji li klinički značajna infekcija. U slučaju infekcije, infuziju inebilizumaba treba odgoditi dok se infekcija ne povuče. Bolesnike treba upozoriti da svom liječniku što prije prijave simptome infekcije. Prekid liječenja treba uzeti u obzir ako se u bolesnika javi ozbiljna oportunistička infekcija ili rekurentne infekcije, ako razine Ig-a ukazuju na kompromitirani imunološki sustav.

Najčešće infekcije koje su tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja i otvorenog razdoblja zabilježene u bolesnika s NMOSD-om liječenih inebilizumabom, obuhvaćale su infekciju mokraćnog sustava (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), infekciju gornjih dišnih puteva (15,6 %), gripu (8,9 %) i bronhitis (6,7 %).

Ponovna aktivacija virusa hepatitisa B

Rizik od ponovne aktivacije virusa hepatitisa B (HBV) opažen je s drugim protutijelima za depleciju B-stanica. Bolesnici s kroničnom infekcijom HBV-om bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja inebilizumaba. Prije početka liječenja inebilizumabom treba obaviti testiranje na HBV u svih bolesnika. Inebilizumab se ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnim hepatitisom uzrokovanim HBV-om koji su pozitivni na površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg) ili protutijela na sržni antigen hepatitisa B (HBcAb). Bolesnici koji su kronični nositelji HBV-a [HBsAg+] trebaju se posavjetovati sa specijalistom za bolesti jetre prije početka i tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Virus hepatitisa C

Bolesnici pozitivni na virus hepatitisa C (HCV) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja inebilizumaba. Prije početka liječenja inebilizumabom potrebno je početno testiranje na HCV radi otkrivanja HCV-a i započinjanja liječenja HCV-a.

Tuberkuloza

Prije početka liječenja inebilizumabom bolesnike je potrebno procijeniti na postojanje aktivne tuberkuloze i testirati na latentnu infekciju. U slučaju bolesnika s aktivnom tuberkulozom ili pozitivnim testom na tuberkulozu koji prethodno nisu odgovarajuće liječeni, potrebno je prije početka liječenja inebilizumabom zatražiti savjet specijalista za infektivne bolesti.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML je oportunistička virusna infekcija mozga uzrokovana virusom John Cunningham (JCV) koja se obično javlja u imunokompromitiranih bolesnika i koja može dovesti do smrti ili teške onesposobljenosti. Infekcija JCV-om koja je dovela do PML-a opažena je u bolesnika liječenih drugim protutijelima za depleciju B-stanica.

U kliničkim ispitivanjima inebilizumaba jedan je ispitanik umro nakon razvoja novih lezija na mozgu za koje se nije mogla postaviti konačna dijagnoza. Međutim, diferencijalna je dijagnoza uključivala atipični napadaj NMOSD-a, PML ili akutni diseminirani encefalomijelitis.

Liječnici moraju obratiti pozornost na kliničke simptome ili nalaze oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) koji mogu upućivati na PML. Nalazi MR-a mogu biti očigledni prije kliničkih znakova ili simptoma. Tipični simptomi povezani s PML-om su različiti, napreduju u roku od nekoliko dana do nekoliko tjedana i obuhvaćaju progresivnu slabost jedne strane tijela ili nespretnost udova, smetnje vida te promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji koje dovode do konfuzije i promjena osobnosti.

Liječenje inebilizumabom treba obustaviti kod pojave prvog znaka ili simptoma koji upućuje na PML dok se PML ne isključi. Potrebno je razmotriti dodatnu procjenu, uključujući savjetovanje s neurologom, MR oslikavanje, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, testiranje cerebrospinalnog likvora na prisutnost DNA JC virusa i ponavljanje neuroloških procjena. Ako se PML potvrdi, liječenje inebilizumabom treba trajno prekinuti.

Kasna neutropenija

Zabilježeni su slučajevi kasne pojave neutropenije (vidjeti dio 4.8). Iako su neki slučajevi bili 3. stupnja, većina ih je bila 1. ili 2. stupnja. Slučajevi kasne pojave neutropenije zabilježeni su najmanje 4 tjedna nakon zadnje infuzije inebilizumaba. U bolesnika sa znakovima i simptomima infekcije preporučuje se mjerenje broja neutrofila u krvi.

Liječenje teško imunokompromitiranih bolesnika

Bolesnici teškog imunokompromitiranog stanja ne smiju se liječiti dok se njihovo stanje ne popravi (vidjeti dio 4.3).

Inebilizumab nije testiran zajedno s drugim imunosupresivima. Ako se kombinira s drugom terapijom imunosupresivima, u obzir je potrebno uzeti mogućnost povećanja imunosupresivnih učinaka.

Nisu ispitivani bolesnici s poznatom urođenom ili stečenom imunodeficijencijom, uključujući infekciju HIV-om ili splenektomiju.

Cijepljenja

Sve imunizacije treba provesti prema smjernicama za imunizaciju najmanje 4 tjedna prije početka primjene inebilizumaba. Nisu ispitane djelotvornost i sigurnost cijepljenja živim ili živim atenuiranim cjepivima nakon terapije inebilizumabom, pa se cijepljenje živim atenuiranim ili živim cjepivima ne preporučuje tijekom liječenja i do oporavka broja B-stanica.

Dojenčad čije su majke bile izložene inebilizumabu tijekom trudnoće ne smiju primiti živa ili živa atenuirana cjepiva dok se u dojenčeta ne potvrdi oporavak broja B-stanica. Deplecija B-stanica u te izložene dojenčadi može povećati rizike od primjene živih ili živih atenuiranih cjepiva. Prema potrebi, neživa se cjepiva mogu primijeniti i prije oporavka B-stanica i delecije razine Ig-a, ali uz moguće savjetovanje s odgovarajućim specijalistom kako bi se procijenilo je li postignut zaštitni imunosti odgovor.

Vrijeme oporavka broja B-stanica

Nije poznato potrebno vrijeme do oporavka broja B-stanica nakon primjene inebilizumaba. Deplecija B-stanica ispod donje granice normalnih vrijednosti održala se u 94 % bolesnika najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu inebilizumaba tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.6). Bolesnice treba upozoriti da obavijeste svojega liječnika ako su trudne ili planiraju zatrudnjeti dok primaju inebilizumab. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode koje dovode do stopa trudnoće nižih od 1 %) dok primaju lijek Uplizna i još 6 mjeseci nakon zadnje primjene lijeka Uplizna.

Zloćudne bolesti

Imunomodulatori mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Na temelju ograničenog iskustva s inebilizumabom kod NMOSD-a (vidjeti dio 4.8), čini se da trenutačni podaci ne upućuju na bilo kakav povećan rizik od zloćudnih bolesti. Međutim, trenutno se ne može isključiti mogući rizik za razvoj solidnih tumora.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 48,3 mg natrija po dozi, što odgovara 2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Za terapijska protutijela primarni je put eliminacije klirens putem retikuloendotelnog sustava. Enzimi citokroma P450, efluksne pumpe i mehanizmi vezanja za proteine nisu uključeni u klirens terapijskih protutijela. Stoga je potencijalni rizik od farmakokinetičkih interakcija između inebilizumaba i drugih lijekova nizak.

Cijepljenja

Djelotvornost i sigurnost cijepljenja živim ili živim atenuiranim cjepivima nakon terapije inebilizumabom nisu ispitane. Odgovor na cijepljenje može biti smanjen u slučaju deplecije B-stanica. Preporučuje se da bolesnici prime potrebna cjepiva prije početka terapije inebilizumabom (vidjeti dio 4.4).

Imunosupresivi

Inebilizumab je testiran i namijenjen za primjenu kao monoterapija za ovu indikaciju. Nema dostupnih podataka o sigurnosti ili djelotvornosti kombiniranja inebilizumaba s drugim imunosupresivima. U glavnom ispitivanju, svi su ispitanici prošli 2-tjedni ciklus liječenja peroralnim kortikosteroidima (uz 1-tjedno postupno smanjenje doze) nakon prve primjene inebilizumaba.

Istodobna primjena inebilizumaba s imunosupresivima, uključujući sistemske kortikosteroide, može povećati rizik od infekcije. Učinci inebilizumaba na B-stanice i imunoglobuline mogu se održati tijekom 6 mjeseci ili dulje nakon njegove primjene.

Kad se s primjenom inebilizumaba započinje nakon drugih imunosupresivnih terapija s produljenim imunološkim učincima ili kad se s drugim imunosupresivnim terapijama s produljenim imunološkim učincima započinje nakon inebilizumaba, treba uzeti u obzir trajanje i način djelovanja tih lijekova zbog potencijalnih aditivnih imunosupresivnih učinaka (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode koje dovode do stopa trudnoće nižih od 1 %) dok primaju lijek Uplizna i još 6 mjeseci nakon zadnje primjene lijeka Uplizna.

Trudnoća

Podaci o primjeni inebilizumaba u trudnica su ograničeni. Inebilizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo, a poznato je da imunoglobulini prelaze placentalnu barijeru. U dojenčadi čije su majke bile izložene drugim protutijelima za depleciju B-stanica tijekom trudnoće opažene su prolazna deplecija B-stanica u perifernoj krvi i limfocitopenija.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju. Međutim, pokazala su depleciju B-stanica u fetalnim jetrama potomaka (vidjeti dio 5.3).

Liječenje inebilizumabom treba izbjegavati tijekom trudnoće osim u slučaju da moguća korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus.

U slučaju izlaganja tijekom trudnoće može se očekivati deplecija B-stanica u novorođenčadi zbog farmakoloških svojstava lijeka i na temelju rezultata iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3). Nije poznato moguće trajanje deplecije B-stanica u dojenčadi koja je bila izložena inebilizumabu *in utero* i utjecaj deplecije B-stanica na sigurnost i učinkovitost cjepiva (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Posljedično tome, novorođenčad je potrebno nadzirati zbog moguće pojave deplecije B-stanica, a primjenu cjepiva sa živim virusima, kao što je cjepivo Bacillus Calmette-Guérin (BCG), treba odgoditi dok se broj B-stanica dojenčeta ne oporavi (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije ispitana primjena inebilizumaba u žena tijekom razdoblja dojenja. Nije poznato izlučuje li se inebilizumab u majčino mlijeko. U ljudi se izlučivanje IgG protutijela u mlijeko događa tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja te se ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije. Posljedično tome, tijekom tog kratkog razdoblja rizik po dojenče ne može se isključiti. Nakon toga, lijek Uplizna može se primjenjivati tijekom razdoblja dojenja ako za to postoji klinička potreba. Međutim, ako je bolesnica liječena lijekom Uplizna do nekoliko posljednjih mjeseci trudnoće, s dojenjem može započeti odmah nakon rođenja djeteta.

Plodnost

Podaci o učinku inebilizumaba na plodnost u ljudi su ograničeni, ali su ispitivanja na životinjama pokazala smanjenu plodnost. Nije poznat klinički značaj ovih nekliničkih nalaza (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Farmakološka aktivnost i dosad zabilježene nuspojave pokazuju da inebilizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih inebilizumabom tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja i otvorenog razdoblja, bile su: infekcija mokraćnog sustava (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %), infekcija gornjih dišnih puteva (15,6 %), artralgija (17,3 %) i bol u leđima (13,8 %).

Najčešće zabilježene ozbiljne nuspojave u bolesnika liječenih inebilizumabom tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja i otvorenog razdoblja, bile su: infekcije (11,1 %) (uključujući infekcije mokraćnog sustava (4,0 %), pneumoniju (1,8 %) i NMOSD (1,8 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkom ispitivanju inebilizumaba kod NMOSD-a navedene su u tablici 2 prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava, infekcija dišnog sustava, nazofaringitis, gripa	vrlo često
	pneumonija, celulitis, herpes zoster, sinusitis	često
	sepsa, supkutani apsces, bronhiolitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija, neutropenija, kasna neutropenija	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima	vrlo često
Pretrage	smanjene razine imunoglobulina	vrlo često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija povezana s infuzijom	vrlo često

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Inebilizumab može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom koje mogu uključivati glavobolju, mučninu, somnolenciju, dispneju, vrućicu, mialgiju, osip ili druge simptome. Svi su bolesnici primili premedikaciju. Reakcije na infuziju zabilježene su u 9,2 % bolesnika s NMOSD-om tijekom prvog ciklusa inebilizumaba, u usporedbi s 10,7 % bolesnika koji su primali placebo. Reakcije povezane s infuzijom najčešće su se javljale s prvom infuzijom, ali su opažene i tijekom kasnijih infuzija. Većina reakcija povezanih s infuzijom zabilježenih u bolesnika liječenih inebilizumabom bile su blage ili umjerene težine.

Infekcije

Infekcija je zabilježena u 74,7 % bolesnika s NMOSD-om liječenih inebilizumabom tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja i otvorenog razdoblja. Najčešće infekcije obuhvaćale su infekciju mokraćnog sustava (26,2 %), nazofaringitis (20,9 %) i infekciju gornjih dišnih puteva (15,6 %), gripu (8,9 %) i bronhitis (6,7 %). Ozbiljne infekcije koje su zabilježene u više od jednog bolesnika liječenog inebilizumabom bile su infekcija mokraćnog sustava (4,0 %) i pneumonija (1,8 %). Vidjeti dio 4.4 za mjere koje treba poduzeti u slučaju infekcije.

Oportunističke i ozbiljne infekcije

Tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja, pojava oportunističkih infekcija nije zabilježena ni u jednoj ispitivanoj skupini, dok je jedna infektivna nuspojava 4. stupnja (atipična pneumonija) zabilježena u bolesnika liječenog inebilizumabom. Tijekom otvorenog razdoblja, 2 su bolesnika liječena inebilizumabom (0,9 %) razvila oportunističku infekciju (od kojih jedna nije bila potvrđena), dok su 3 bolesnika liječena inebilizumabom (1,4 %) razvila infektivne nuspojave 4. stupnja. Vidjeti dio 4.4 za mjere koje treba poduzeti u slučaju infekcije.

Poremećaji vrijednosti laboratorijskih nalaza

Smanjene razine imunoglobulina

U skladu s mehanizmom djelovanja, prosječne razine imunoglobulina smanjivale su se s primjenom inebilizumaba. Na kraju randomiziranog kontroliranog razdoblja od 6,5 mjeseci, udio bolesnika s razinama ispod donje granice normalnih vrijednosti bio je sljedeći: IgA u 9,8 % bolesnika liječenih inebilizumabom i 3,1 % onih koji su primali placebo, IgE u 10,6 % bolesnika liječenih inebilizumabom i 12,5 % onih koji su primali placebo, IgG u 3,8 % bolesnika liječenih inebilizumabom i 9,4 % onih koji su primali placebo, i IgM u 29,3 % bolesnika liječenih inebilizumabom i 15,6 % onih koji su primali placebo. Prijavljena je jedna nuspojava smanjenih vrijednosti IgG-a (2. stupnja, tijekom otvorenog razdoblja). Udio bolesnika liječenih inebilizumabom s razinama IgG-a ispod donje granice normalnih vrijednosti u 1. godini bio je 7,4 %, a u 2. godini 9,9 %. S medijanom izloženosti od 3,2 godine, učestalost umjerenog smanjenja vrijednosti IgG-a (od 300 do < 500 mg/dl) bila je 14,2 %, a učestalost teškog smanjenja vrijednosti IgG-a (< 300 mg/dl) bila je 3,6 %.

Smanjen broj neutrofila

Nakon 6,5 mjeseci liječenja zabilježen je broj neutrofila između $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ (2. stupanj) u 7,5 % bolesnika liječenih inebilizumabom naspram 1,8 % bolesnika koji su primali placebo. Broj neutrofila između $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$ (3. stupanj) zabilježen je u 1,7 % bolesnika liječenih inebilizumabom naspram 0 % bolesnika koji su primali placebo. Neutropenija je uglavnom bila prolazna i nije bila povezana s ozbiljnim infekcijama.

Smanjen broj limfocita

Nakon 6,5 mjeseci liječenja smanjenje broja limfocita češće je zabilježeno u bolesnika liječenih inebilizumabom nego u bolesnika koji su primali placebo; broj limfocita između 500 i < 800/mm³ (2. stupanj) zabilježen je u 21,4 % bolesnika liječenih inebilizumabom naspram 12,5 % bolesnika koji su primali placebo. Broj limfocita između 200 i < 500/mm³ (3. stupanj) zabilježen je u 2,9 % bolesnika liječenih inebilizumabom naspram 1,8 % bolesnika koji su primali placebo. Ovaj nalaz odgovara mehanizmu djelovanja deplecije B-stanica jer su B-stanice podskupina populacije limfocita.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najveća doza inebilizumaba ispitana u bolesnika s autoimunim bolestima iznosila je 1200 mg primijenjena kao dvije intravenske infuzije od 600 mg u razmaku od 2 tjedna. Nuspojave su bile slične onima zabilježenim u glavnom kliničkom ispitivanju inebilizumaba.

Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja. Infuziju treba odmah prekinuti, a bolesnika pratiti zbog moguće pojave reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4). Bolesnika treba pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava i prema potrebi uvesti potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA47

Mehanizam djelovanja

Inebilizumab je monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na CD19, površinski antigen prisutan na pre-B i zrelih B-limfocitima, uključujući plazmablaste i neke plazma stanice. Nakon površinskog vezivanja na B-limfocite, inebilizumab potpomaže staničnu citolizu ovisnu o protutijelima i staničnu fagocitozu ovisnu o protutijelima. Smatra se da B-stanice igraju središnju ulogu u patogenezi NMOSD-a. Nije poznat točan mehanizam pomoću kojeg inebilizumab ostvaruje svoj terapijski učinak kod NMOSD-a, ali pretpostavlja se da to uključuje depleciju B-stanica i može uključivati supresiju sekrecije protutijela, prezentacije antigena, interakcije B-stanica i T-stanica i proizvodnje upalnih medijatora.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamika inebilizumaba procijenjena je testom na B-stanice pozitivne na CD20 jer inebilizumab može ometati test na B-stanice pozitivne na CD19. Liječenje inebilizumabom smanjuje broj B-stanica pozitivnih na CD20 u krvi do 8. dana nakon infuzije. U kliničkom ispitivanju provedenom u 174 bolesnika, tijekom 28 tjedana nakon početka liječenja broj B-stanica pozitivnih na CD20 smanjio se do 4. tjedna ispod donje granice normalnih vrijednosti u 100 % bolesnika liječenih inebilizumabom i zadržao se ispod donje granice normalnih vrijednosti u 94 % bolesnika. Nije poznato vrijeme do oporavka broja B-stanica nakon primjene inebilizumaba.

U glavnom ispitivanju provedenom u bolesnika s NMOSD-om, prevalencija protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) iznosila je 14,7 % na kraju otvorenog razdoblja, ukupna incidencija protutijela na lijek nastalih tijekom liječenja iznosila je 7,1 % (16 od 225), a uz liječenje

inebilizumabom broj vremenskih točaka s pojavom i pozitivnim titrom protutijela na lijek smanjivao se tijekom vremena. Čini se da status pozitivan na protutijela na lijek nema klinički značajan utjecaj na parametre farmakokinetike i farmakodinamike (B-stanica) i nije utjecao na dugoročni sigurnosni profil. Nije bilo očiglednog učinka statusa protutijela na lijek na ishod djelotvornosti. Međutim, utjecaj se ne može u potpunosti procijeniti s obzirom na malu incidenciju protutijela na lijek povezanu s liječenjem inebilizumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost inebilizumaba u liječenju NMOSD-a ispitana je u randomiziranom (3:1), dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih osoba s NMOSD-om s pozitivnim ili negativnim serološkim nalazima na AQP4-IgG. Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike koji su imali najmanje jedan akutni napadaj NMOSD-a u prethodnoj godini ili najmanje 2 napadaja u prethodne 2 godine koji su zahtijevali simptomatsku terapiju (npr. steroidima, izmjenom plazme, intravenskom primjenom imunoglobulina) i na proširenoj ljestvici statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Severity Scale*, EDSS) imali rezultat $\leq 7,5$ (bolesnici s rezultatom 8,0 bili su podobni za uključivanje u ispitivanje ako je bolesnik bio u dovoljnoj mjeri sposoban za sudjelovanje). Bolesnici su bili isključeni ako su prethodno bili liječeni terapijama imunosupresivama unutar intervala određenog za svaku takvu terapiju. Nisu bile dopuštene osnovne terapije imunosupresivama za prevenciju napadaja NMOSD-a. Dvotjedni ciklus peroralne primjene kortikosteroida (zajedno s 1-tjednim postupnim smanjenjem doze kortikosteroida) proveden na početku liječenja inebilizumabom u glavnom ispitivanju.

Bolesnici su bili liječeni intravenskim infuzijama inebilizumaba od 300 mg 1. i 15. dana ili odgovarajućim placebom, a zatim su praćeni tijekom razdoblja od najviše 197 dana ili do utvrđenog napadaja, nazvanog randomizirano kontrolirano razdoblje. Sve potencijalne napadaje procijenilo je zaslijepjeno, nezavisno stručno povjerenstvo za prosudbu koje je utvrdilo ispunjava li napadaj kriterije definirane planom ispitivanja. Kriteriji napadaja obuhvaćali su napadaje u svim područjima na koje je utjecao NMOSD (optički neuritis, mijelitis, mozak i moždano deblo) i uključivali su kriterije temeljene isključivo na značajnim kliničkim manifestacijama, kao i kriterije koji su primjenom MR-a proširili oskudnije kliničke nalaze (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3. Pregled kriterija za napadaj NMOSD-a definiranih planom ispitivanja

Područje	Reprezentativni simptomi	Samo klinički nalazi	Klinički PLUS radiološki nalazi
Optički živac	zamagljen vid gubitak vida bol u oku	8 kriterija na temelju promjena oštine vida ili relativnog aferentnog pupilarnog defekta	3 kriterija na temelju promjena oštine vida ili relativnog aferentnog pupilarnog defekta uz prisutnost odgovarajućih nalaza MR-a optičkog živca
Leđna moždina	dubok ili radikularni bol parestezija ekstremiteta slabost poremećaj funkcije sfinktera Lhermitteov znak (ne izoliran)	2 kriterija na temelju promjena rezultata za funkciju piramidalnog sustava, mokraćnog mjehura/crijeva, senzornu funkciju	2 kriterija na temelju promjena rezultata za funkciju piramidalnog sustava, mokraćnog mjehura/crijeva, senzornu funkciju PLUS odgovarajući nalazi MR-a leđne moždine
Moždano deblo	mučnina uporno povraćanje uporno štucanje drugi neurološki znakovi (npr. dvoslike, dizartrija, disfagija, vrtoglavica, okulomotorna pareza,	Nema	2 kriterija na temelju simptoma ili promjena rezultata za funkciju moždanog debla / malog mozga PLUS odgovarajući nalazi MR-a moždanog debla

Područje	Reprezentativni simptomi	Samo klinički nalazi	Klinički PLUS radiološki nalazi
	slabost, nistagmus, drugi poremećaj kranijalnog živca)		
Mozak	encefalopatija poremećaj funkcije hipotalamusa	Nema	1 kriterij na temelju promjena rezultata za cerebralnu/senzornu/piramidalnu funkciju PLUS odgovarajući nalazi MR-a mozga

Bolesnici koji su prema prosudbi stručnog povjerenstva imali napadaj tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja ili koji do pregleda 197. dana nisu imali napadaj, završili su sudjelovanje u randomiziranom kontroliranom razdoblju i mogli su se uključiti u razdoblje otvorenog ispitivanja te započeti ili nastaviti liječenje inebilizumabom.

U ispitivanje je uključeno ukupno 230 bolesnika od kojih je 213 bolesnika imalo pozitivne, a 17 bolesnika negativne serološke nalaze na AQP4-IgG; od njih je tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja ispitivanja 174 bolesnika bilo liječeno inebilizumabom, a 56 bolesnika primalo je placebo. Od 213 bolesnika koji su imali pozitivne serološke nalaze na AQP4-IgG, 161 bolesnik je bio liječen inebilizumabom, dok je 52 bolesnika primalo placebo tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja ispitivanja. Početni rezultati i rezultati djelotvornost prikazani su za bolesnike koji su imali pozitivne serološke nalaze na AQP4-IgG.

Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su izjednačene u obje ispitivane skupine (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4. Demografske karakteristike i početne vrijednosti bolesnika s NMOSD-om i pozitivnim serološkim nalazima na AQP4-IgG

Karakteristika	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Ukupno N = 213
Dob (godine), srednja vrijednost (standardna devijacija [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Dob \geq 65 godina, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Spol: muški, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Spol: ženski, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (EDSS), srednja vrijednost (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Trajanje bolesti (godine), srednja vrijednost (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Broj prethodnih relapsa: \geq 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Anualizirana stopa relapsa: srednja vrijednost (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Za napadaje NMOSD-a uvodila se simptomatska terapija prema potrebi. Svi bolesnici primili su premedikaciju prije primjene ispitivanog lijeka radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je vrijeme (dani) od 1. dana do pojave napadaja NMOSD-a prema procjeni stručnog povjerenstva, 197. dana ili ranije. Dodatne ključne mjere sekundarnog ishoda uključivale su pogoršanje od početnih vrijednosti na EDSS ljestvici na zadnjem posjetu tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja, promjenu od početne vrijednosti u rezultatu binokularne oštine vida niskog kontrasta mjerenu prikazom Landoltovih slomljenih prstenova niskog kontrasta na zadnjem posjetu tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja, kumulativne ukupne aktivne lezije na MR snimci (nove lezije pojačane gadolinijem ili nove/proširene T2 lezije) tijekom randomiziranog

kontroliranog razdoblja i broj hospitalizacija povezanih s NMOSD-om. Smatralo se da se bolesnikov rezultat na EDSS ljestvici pogoršao ako je ispunjen jedan od sljedećih kriterija: (1) pogoršanje od 2 ili više bodova u rezultatu na EDSS ljestvici za bolesnike s početnim rezultatom 0; (2) pogoršanje od 1 ili više bodova u rezultatu na EDSS ljestvici za bolesnike s početnim rezultatom od 1 do 5; (3) pogoršanje od 0,5 ili više bodova u rezultatu na EDSS ljestvici za bolesnike s početnim rezultatom od 5,5 ili više. Iako nije bio dostupan nijedan usporedni lijek tijekom otvorenog razdoblja, anualizirana stopa napadaja utvrđena je i za randomizirano i otvoreno liječenje.

Rezultati u bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na AQP4-IgG prikazani su u tablici 5 i na slici 1. U ovom je ispitivanju liječenje inebilizumabom statistički značajno smanjilo rizik od napadaja NMOSD-a utvrđenog prema prosudbi stručnog povjerenstva, u usporedbi s placebo (omjer hazarda: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 %-tno smanjenje rizika od napadaja NMOSD-a utvrđenog prema prosudbi stručnog povjerenstva) u bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na AQP4-IgG. U bolesnika s negativnim serološkim nalazima na AQP4-IgG nije zabilježena korist od liječenja.

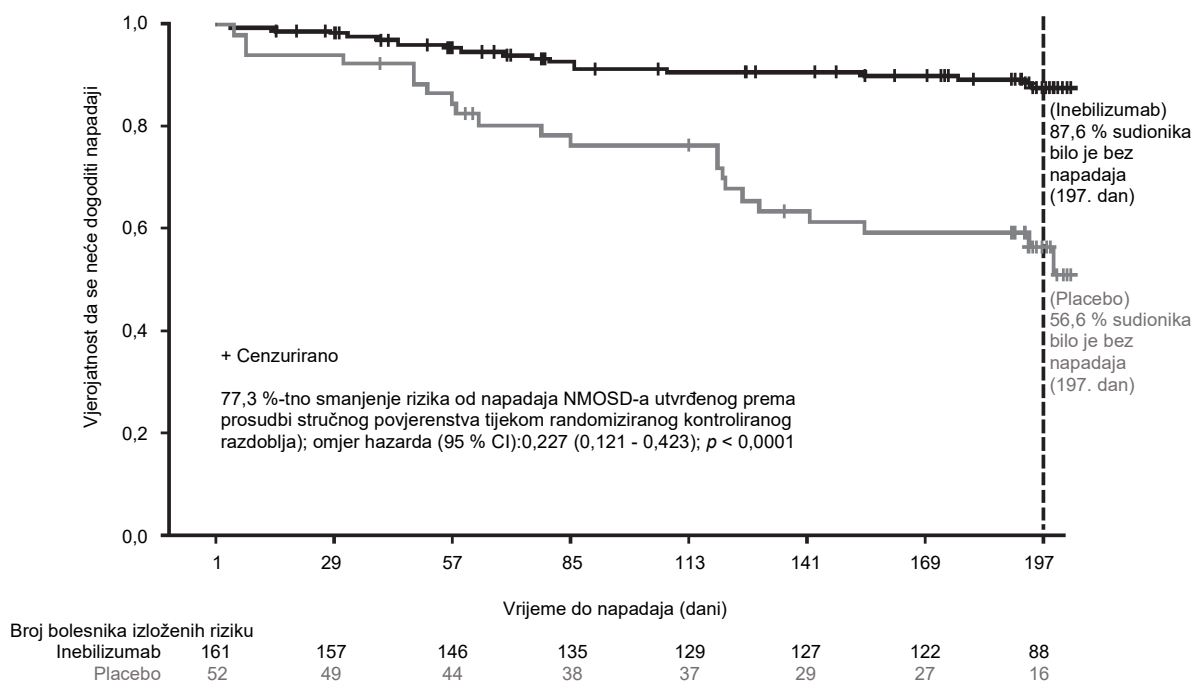
U skupini liječenoj inebilizumabom pogoršanje rezultata na proširenoj ljestvici statusa onesposobljenosti bilo je značajno manje nego ono zabilježeno u skupini liječenoj placebo (14,9 % naspram 34,6 % ispitanika). Nije bilo razlika u binokularnom rezultatu oštine vida niskog kontrasta između ispitivanih skupina. Srednji kumulativni broj ukupnih aktivnih lezija na MR snimci (1,7 naspram 2,3) i srednji kumulativni broj hospitalizacija povezanih s NMOSD-om (1,0 naspram 1,4) bili su značajno smanjeni u ispitivanoj skupini koja je primala inebilizumab.

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u glavnom ispitivanju provedenom u bolesnika s NMOSD-om i pozitivnim serološkim nalazima na AQP4-IgG

	Ispitivana skupina	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Vrijeme do napadaja utvrđenog prema prosudbi stručnog povjerenstva (mjera primarnog ishoda djelotvornosti)		
Broj (%) bolesnika s napadajem	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Omjer hazarda (95 % CI) ^a	0,227 (0,1214; 0,4232)	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	

^a Metoda Coxove regresije sa skupinom koja je primala placebo kao referentnom skupinom.

Slika 1. Kaplan Meierova krivulja vremena do prvog napadaja NMOSD-a utvrđenog prema prosudbi stručnog povjerenstva tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja u bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na AQP4-IgG



AQP4-IgG anti-akvaporin 4 imunoglobulin G; CI interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); NMOSD poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorders*).

U randomiziranom kontroliranom razdoblju i otvorenom razdoblju ispitivanja, analizirana stopa napadaja NMOSD-a utvrđenih prema prosudbi stručnog povjerenstva analizirana je kao mjera sekundarnog ishoda te je u bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na AQP4-IgG liječenih inebilizumabom rezultat iznosio 0,09.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja inebilizumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u NMOSD-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Inebilizumab se primjenjuje kao intravenska infuzija.

Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, procijenjeni tipični središnji i periferni volumen distribucije inebilizumaba iznosio je 2,95 l odnosno 2,57 l.

Biotransformacija

Inebilizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se razgrađuje pomoću proteolitičkih enzima koji su široko rasprostranjeni u tijelu.

Eliminacija

U odraslih bolesnika s NMOSD-om terminalni poluvijek eliminacije iznosio je približno 18 dana. Prema analizi populacijske farmakokinetike procijenjeni sistemski klirens inebilizumaba eliminacijom prvog reda iznosio je 0,19 l na dan. Pri niskim razinama farmakokinetičke izloženosti inebilizumab je po svojoj prilici bio podvrgnut klirensu posredovanom receptorom (CD19) koji se s vremenom smanjivao, vjerojatno zbog deplecije B-stanica uzrokovane liječenjem inebilizumabom.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Primjena inebilizumaba nije ispitana u adolescenata ili djece.

Starije osobe

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, dob nije utjecala na klirens inebilizumaba.

Spol, rasa

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da spol i rasa nemaju značajan učinak na klirens inebilizumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega na inebilizumab. Zbog velike molekulske mase i hidrodinamičke veličine IgG monoklonskog protutijela ne očekuje se da će se inebilizumab filtrirati glomerularnom filtracijom. Prema analizi populacijske farmakokinetike klirens inebilizumaba u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega bio je usporediv s onim u bolesnika s normalnom procijenjenom brzinom glomerularne filtracije.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja učinka oštećenja funkcije jetre na inebilizumab. U kliničkim ispitivanjima nijedan ispitanik s teškim oštećenjem funkcije jetre nije bio izložen inebilizumabu. IgG monoklonska protutijela ne uklanjaju se prvenstveno putem jetre te se stoga ne očekuje da će promjena funkcije jetre utjecati na klirens inebilizumaba. Na temelju analize populacijske farmakokinetike početni biomarkeri funkcije jetre (AST, ALP i bilirubin) nisu imali klinički značajan učinak na klirens inebilizumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Inebilizumab je procijenjen u kombiniranom ispitivanju plodnosti i embriofetalnog razvoja u ženki i mužjaka huCD19 Tg miševa pri intravenskim dozama od 3 i 30 mg/kg. Nije bilo učinka na embriofetalni razvoj, ali je zabilježeno smanjenje indeksa plodnosti povezano s liječenjem kod obje ispitivane doze. Nije poznat značaj ovog nalaza za ljude. Nadalje, došlo je do smanjenja u populacijama B-stanica na mjestu razvoja B-stanica u fetusa miševa koje su okotile životinje liječene inebilizumabom, u usporedbi s mladunčadi kontrolnih životinja, što upućuje na to da inebilizumab prolazi kroz placentu i smanjuje broj B-stanica.

Prikupljeni su samo oskudni toksikokinetički uzorci u kombiniranom ispitivanju plodnosti i embriofetalnog razvoja. Na temelju maksimalne koncentracije nakon prve doze (C_{max}), izloženost nakon primjene doza od 3 i 30 mg/kg u ženki huCD19 Tg miševa bila je povećana 0,4 puta odnosno 4 puta u odnosu na kliničku terapijsku dozu od 300 mg.

U ispitivanju prenatalnog/postnatalnog razvoja u transgeničnih miševa, primjena inebilizumaba u životinja majki od 6. gestacijskog dana do 20. dana laktacije dovela je do deplecije populacija B-stanica u mladunčadi 50. postnatalnog dana. Populacije B-stanica u mladunčadi oporavile su se do 357. postnatalnog dana. Imunološki odgovor na neoantigen u mladunčadi životinja liječenih

inebilizumabom smanjio se u odnosu na mladunčad kontrolnih životinja, što upućuje na oštećenje normalne funkcije B-stanica.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, otopina se prije početka infuzije može čuvati do 24 sata u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 4 sata na sobnoj temperaturi.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata u staklenoj bočici tipa 1 s čepom od elastomera i aluminijskim prstenom sa svijetlo sivom *flip-off* kapicom.
Veličina pakiranja od 3 bočice.

6.6 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Priprema otopine za infuziju

Prije početka intravenske infuzije pripremljena otopina za infuziju treba biti na sobnoj temperaturi između 20 °C i 25 °C.

Koncentrat treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Bočicu treba baciti ako je otopina zamučena, promijenila je boju ili sadrži pojedinačne strane čestice.

- Bočica se ne smije tresti.
- Bočicu treba čuvati u uspravnom položaju.

- Uzmite intravensku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Nemojte upotrijebiti druga otapala kako biste razrijedili inebilizumab jer njihova uporaba nije ispitana.
- Izvucite 10 ml lijeka Uplizna iz svake od 3 bočice koje se nalaze u kutiji i prenesite ukupno 30 ml u intravensku vrećicu od 250 ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu blagim preokretanjem. Ne tresite otopinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1602/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD, Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka UPLIZNA na tržište u svakoj državi članici MAH s nacionalnim nadležnim tijelom mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske kanale, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

MAH je dužan osigurati da u državi članici u kojoj je UPLIZNA stavljena na tržište svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati i upotrebljavati lijek UPLIZNA imaju pristup sljedećem edukacijskog paketu i/ili da im je on dostavljen:

- Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Što je inebilizumab i kako djeluje
- Što je poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)
- Informacije da liječenje inebilizumabom može povećati rizik od ozbiljnih infekcija, reaktivacije virusa, oportunističkih infekcija i PML-a
- Upozorenje da je obvezno potražiti medicinsku pomoć u slučaju znakova i simptoma infekcije i PML-a
- Upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo koje vrijeme, uključujući hitna stanja, da bolesnik prima inebilizumab
- Podatke za kontakt s liječnikom koji provodi liječenje/centrom

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Uplizna 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
inebilizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg inebilizumaba (10 mg/ml).

Nakon razrjeđivanja konačna koncentracija otopine koju treba infundirati iznosi 1,0 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80, natrijev klorid, trehaloza dihidrat i voda za injekcije.

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
3 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.
Mora se razrijediti prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.
Bočice čuvati u uspravnom položaju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Pripremljenu otopinu za infuziju primijenite odmah. Ako se ne primijeni odmah, otopina se prije početka infuzije može čuvati do 24 sata u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 4 sata na sobnoj temperaturi.

Datum bacanja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1602/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
STAKLENA BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Uplizna 100 mg sterilni koncentrat
inebilizumab
Za i.v. primjenu nakon razjediivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Nemojte protresati.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg/ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Uplizna 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju inebilizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Uplizna i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Uplizna
3. Kako se daje Uplizna
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Uplizna
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Uplizna i za što se koristi

Uplizna sadrži djelatnu tvar inebilizumab i pripada klasi lijekova koji se nazivaju monoklonska protutijela. To je protein koji cilja stanice poznate pod nazivom B-stanice, koje proizvode protutijela u imunološkom sustavu (prirodna obrana tijela).

Uplizna se koristi za smanjenje rizika od napadaja u odraslih osoba s rijetkom bolešću koja se zove poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optic spectrum disorder*, NMOSD) te zahvaća živce oka i leđnu moždinu. Smatra se da ta bolest nastaje zbog toga što imunološki sustav greškom napada živce u tijelu. Uplizna se daje bolesnicima s NMOSD-om čije B-stanice proizvode protutijela na akvaporin 4, protein koji igra važnu ulogu u funkcioniranju živaca.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Uplizna

Nemojte primiti lijek Uplizna

- ako ste **alergični na inebilizumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako bolujete od teške aktivne infekcije, poput hepatitisa B
- ako imate aktivnu ili neliječenu latentnu tuberkulozu
- ako ste prethodno imali progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML), manje čestu, ali ozbiljnu infekciju mozga koju uzrokuje virus
- ako Vam je rečeno da imate ozbiljnih problema sa svojim imunološkim sustavom
- ako imate rak.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Uplizna:

- ako imate ili mislite da imate infekciju
- ako ste ikad uzimali, uzimate ili planirate uzimati lijekove koji utječu na Vaš imunološki sustav ili druge terapije za NMOSD. Ti bi lijekovi mogli povećati rizik od infekcije.

- ako ste ikad imali **hepatitis B** ili ste nositelj virusa hepatitisa B
- ako ste nedavno primili cjepivo ili trebate primiti bilo kakva cjepiva. Sva potrebna cjepiva trebate primiti najmanje 4 tjedna prije nego što započnete liječenje lijekom Uplizna.

Reakcije povezane s infuzijom

Uplizna može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom koje mogu uključivati glavobolju, mučninu, pospanost, nedostatak zraka, vrućicu, bol u mišićima, osip ili druge simptome. Liječenje se može privremeno ili trajno prekinuti ako se pojave simptomi.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima jer nije ispitan u toj populaciji.

Drugi lijekovi i Uplizna

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća

Uplizna se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće jer lijek može proći kroz posteljicu i utjecati na dijete. Ako možete zatrudnjeti, morate neprekidno koristiti zaštitu od trudnoće (kontracepciju) kad počnete primati lijek Uplizna. Ako Vam liječnik preporuči prekid liječenja, nastavite koristiti kontracepciju do isteka 6 mjeseci nakon zadnje infuzije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lijek Uplizna u majčino mlijeko. Ako dojite, obratite se svom liječniku kako biste se posavjetovali o najboljem načinu hranjenja svojega djeteta ako započnete liječenje lijekom Uplizna.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Uplizna utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Uplizna sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 48 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj infuziji. To odgovara 2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se daje Uplizna

Uplizna se daje kapanjem (infuzijom) u venu pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s NMOSD-om.

Preporučena doza je 300 mg.

Dva tjedna nakon prve doze slijedi druga doza, a nakon toga se doza primjenjuje svakih 6 mjeseci.

Dobit ćete druge lijekove pola sata do sat vremena prije infuzije kako bi se smanjio rizik od nuspojava. Liječnik ili medicinska sestra će Vas nadzirati tijekom infuzije i još jedan sat nakon toga.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Prije liječenja liječnik će s Vama razgovarati o mogućim nuspojavama i objasniti Vam rizike i koristi lijeka Uplizna.

Ozbiljne nuspojave

Najozbiljnije nuspojave su reakcije povezane s infuzijom i infekcije (pogledajte dio 2). Te se nuspojave mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja pa čak i nakon završetka liječenja. Možda će Vam se u isto vrijeme pojaviti više od jedne nuspojave. Ako Vam se pojavi reakcija povezana s infuzijom ili infekcija, odmah nazovite ili posjetite svog liječnika.

Druge nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnog mjehura
- infekcija u nosu, grlu, sinusima i/ili plućima
- obična prehlada
- gripa
- bol u zglobovima
- bol u leđima
- smanjene koncentracije imunoglobulina

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- broj bijelih krvnih stanica manji od normalnog, ponekad se pojavi 4 tjedna ili više nakon zadnje doze lijeka Uplizna
- otečeni sinusi, što je obično uzrokovano infekcijom
- upala pluća (infekcija pluća)
- celulitis, potencijalno ozbiljna bakterijska kožna infekcija
- herpes zoster (bolan osip s mjehurićima na jednom dijelu tijela)
- reakcija na infuziju lijeka Uplizna (pogledajte dio „Reakcije povezane s infuzijom“ u prethodnom tekstu)

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- infekcija krvi (sepsa), neuobičajeno težak odgovor na infekciju
- progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), manje česta, ali ozbiljna infekcija mozga koju uzrokuje virus
- apsces (infekcija pod kožom, obično uzrokovana bakterijama)
- bronhiolitis, infekcija dišnih puteva uzrokovana virusom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Uplizna**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Uplizna sadrži

- Djelatna tvar je inebilizumab.
- Jedna bočica sadrži 100 mg inebilizumaba.
- Drugi sastojci su: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80, natrijev klorid, trehaloza dihidrat i voda za injekcije.

Kako lijek Uplizna izgleda i sadržaj pakiranja

Uplizna 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju bistra je do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina koja se isporučuje u jednoj kutiji koja sadrži 3 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irska

Proizvođač

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD, Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.