

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uplizna 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg inebilizumabu w 10 ml, co daje stężenie 10 mg/ml. Końcowe stężenie po rozcieńczeniu wynosi 1,0 mg/ml.

Inebilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinowanego DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 16,1 mg sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. Wartość pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 280 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*), którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu NMOSD, z dostępem do odpowiedniego zaplecza medycznego wspomagającego postępowanie kliniczne w razie ewentualnego wystąpienia ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z infuzją.

Pacjenta należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.4).

Badania i oceny przed podaniem pierwszej dawki inebilizumabu

Przed rozpoczęciem leczenia należy:

- wykonać ilościowe oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy, oznaczenie liczby limfocytów B oraz pełną morfologię krwi z rozmazem (patrz punkty 4.3 i 4.4)

- wykonać badanie przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) (patrz punkty 4.3 i 4.4)
- wykonać badanie przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wdrożyć odpowiednie leczenie przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem (patrz punkt 4.4)
- przeprowadzić ocenę w kierunku czynnej gruźlicy oraz wykonać badanie w kierunku utajonego zakażenia (patrz punkty 4.3 i 4.4)

W przypadku żywych szczepionek lub żywych szczepionek atenuowanych wszystkie immunizacje należy wykonać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania inebilizumabu (patrz punkt 4.4).

W razie podejrzenia, że przyczyną zmniejszenia skuteczności jest immunogenność, w ocenie wpływu klinicznego lekarz powinien kierować się liczbą limfocytów B jako bezpośrednią jego miarą (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Dawki początkowe

Zalecana dawka nasycająca to 300 mg (3 fiołki po 100 mg) podawane w infuzji dożylniej, a następnie, dwa tygodnie później, kolejne 300 mg podawane w infuzji dożylniej.

Dawki podtrzymujące

Zalecana dawka podtrzymująca to 300 mg podawane w infuzji dożylniej co 6 miesięcy. Inebilizumab jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Opóźnienie podania lub pominięcie dawki

W razie pominięcia infuzji inebilizumabu należy ją podać tak szybko, jak to możliwe i nie opóźniać jej podania do czasu kolejnej planowanej dawki.

Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z infuzją

Ocena pod kątem zakażenia

Przed każdą infuzją inebilizumabu należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje klinicznie istotne zakażenie. W przypadku zakażenia należy odłożyć infuzję inebilizumabu do momentu ustąpienia infekcji.

Wymagana premedykacja

Na około 30 minut przed każdą infuzją inebilizumabu należy zastosować premedykację kortykosteroidem (np. metylprednizolonem w dawce 80–125 mg dożylnie lub równoważnej), a na około 30–60 minut przed każdą infuzją inebilizumabu podać antyhistaminę (np. difenhydraminę w dawce 25–50 mg doustnie lub równoważnej) oraz lek przeciwgorączkowy (np. paracetamol w dawce 500–650 mg doustnie lub równoważnej) (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Inebilizumab podano 6 pacjentom w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w badaniach klinicznych. Na podstawie ograniczonych dostępnych danych dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano stosowania inebilizumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani wątroby. Jednakże dostosowywanie dawki w zależności od czynności tych narządów nie jest uzasadnione, ponieważ usuwanie przez nerki lub wątrobę nie stanowi głównej drogi wydalania przeciwciał monoklonalnych w klasie immunoglobulin (Ig) G (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inebilizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Fiolek nie należy wstrząsać.

Fiolki należy przechowywać w pozycji pionowej.

Przygotowany roztwór należy podawać dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, ze zwiększającą się szybkością infuzji do momentu jej zakończenia (przez około 90 minut), przez linię dożylną zawierającą jałowy wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrona wiążący niskocząsteczkowe białka, zgodnie z harmonogramem przedstawionym w tabeli 1.

Tabela 1. Zalecana szybkość infuzji produktu po rozcieńczeniu w worku do infuzji dożylnych o objętości 250 ml

Czas od rozpoczęcia infuzji (minuty)	Szybkość infuzji (ml/h)
0–30	42
31–60	125
61 do zakończenia infuzji	333

Instrukcja rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie aktywne zakażenie, w tym aktywne przewlekłe zakażenie, takie jak wirusowe zapalenie wątroby typu B
- Aktywna lub nieleczona utajona gruźlica
- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) w wywiadzie
- Ciężki niedobór odporności
- Aktywna choroba nowotworowa

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości

Inebilizumab może wywoływać reakcje związane z infuzją oraz reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować ból głowy, nudności, senność, duszność, gorączkę, ból mięśni, wysypkę lub inne objawy. Reakcje związane z infuzją występowały najczęściej w trakcie pierwszej infuzji, ale były także obserwowane podczas kolejnych infuzji. W badaniach klinicznych inebilizumabu występowały ciężkie reakcje związane z infuzją, chociaż rzadko (patrz punkt 4.8).

Przed infuzją

Należy zastosować premedykację kortykosteroidem (np. metylprednizolonem w dawce 80–125 mg dożylnie lub równoważnej), antyhistaminą (np. difenhydraminą w dawce 25–50 mg doustnie lub równoważnej) i lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem w dawce 500–650 mg doustnie lub równoważnej) (patrz punkt 4.2). W ramach badania głównego na początku leczenia inebilizumabem zastosowano 2-tygodniowy cykl leczenia doustnymi kortykosteroidami (plus okres 1 tygodnia obejmujący zmniejszanie dawki) (patrz 5.1).

Podczas infuzji

Pacjenta należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją. Zalecenia dotyczące postępowania w razie ich wystąpienia zależą od rodzaju reakcji i ich stopnia nasilenia. W przypadku zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy natychmiast całkowicie zaprzestać leczenia i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające. W przypadku niezbyt ciężkich reakcji związanych z infuzją postępowanie może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leczenia objawowego.

Po infuzji

Pacjenta należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji.

Zakażenia

Inebilizumab powoduje zmniejszenie liczby limfocytów oraz obniżenie stężenia Ig we krwi obwodowej, zgodne z mechanizmem działania powodującym deplecję limfocytów B. Zgłaszano także przypadki zmniejszenia liczby neutrofilii. W związku z tym inebilizumab może zwiększać podatność na zakażenia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem należy uzyskać wyniki ostatniego badania (tj. wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczania stężenia immunoglobulin. Zaleca się także okresowe wykonywanie badania morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczanie stężenia immunoglobulin w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu do czasu odtworzenia się (replecji) limfocytów B. Przed każdą infuzją inebilizumabu należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje klinicznie istotne zakażenie. W razie zakażenia należy odłożyć infuzję inebilizumabu do momentu jego ustąpienia. Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu. W razie wystąpienia u pacjenta ciężkiego zakażenia oportunistycznego lub nawracających zakażeń przy stężeniach Ig wskazujących na niedobór odporności należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Zakażenia najczęściej zgłaszane przez leczonych inebilizumabem pacjentów z NMOSD podczas kontrolowanego badania z randomizacją (RCP, ang. *randomised controlled period*) oraz badania otwartego (OLP, ang. *open-label period*) obejmowały: zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), grypę (8,9%) oraz zapalenie oskrzeli (6,7%).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Przypadki reaktywacji HBV obserwowano podczas stosowania innych przeciwciał powodujących deplecję limfocytów B. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych inebilizumabu. Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem wszystkich pacjentów należy poddać badaniu przesiewowemu w kierunku HBV. Inebilizumabu nie należy podawać pacjentom z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, którzy uzyskali dodatni wynik badania na obecność powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb).

Pacjenci będący przewlekłymi nosicielami wirusa HBV [HBsAg+] powinni skonsultować się z hepatologiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 4.3).

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu C

Pacjenci zakażeni HCV zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych inebilizumabu. Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem wymagane jest wykonanie badania przesiewowego w kierunku HCV w celu wykrycia obecności wirusa i rozpoczęcia leczenia HCV.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem pacjentów należy poddać ocenie w kierunku aktywnej gruźlicy oraz badaniu w kierunku utajonej gruźlicy. Pacjenci z aktywną gruźlicą lub dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku gruźlicy, którzy nie byli wcześniej poddawani odpowiedniemu leczeniu, przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem powinni skonsultować się ze specjalistami chorób zakaźnych.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

PML to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zazwyczaj występuje u pacjentów z niedoborem odporności i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. U pacjentów leczonych innymi przeciwciałami powodującymi deplecję limfocytów B obserwowano przypadki zakażenia JCV powodującego PML.

W badaniach klinicznych inebilizumabu jeden uczestnik zmarł po wystąpieniu nowych zmian w mózgu, w przypadku których nie można było ustalić jednoznacznego rozpoznania. W diagnostyce różnicowej brano jednak pod uwagę atypowy rzut NMOSD, PML lub ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia.

Lekarze powinni zwracać baczną uwagę na objawy kliniczne lub zmiany wykryte w badaniu obrazowym metodą rezonansu magnetycznego (MRI), mogące sugerować PML. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe. Typowe objawy przypisywane PML są zróżnicowane, narastają w ciągu kilku dni do kilku tygodni i obejmują postępujące osłabienie siły mięśniowej po jednej stronie ciała lub niezborność kończyn, zaburzenia wzroku oraz zaburzenia myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości.

Po wystąpieniu pierwszego objawu przedmiotowego lub podmiotowego sugerującego PML należy wstrzymać leczenie inebilizumabem do momentu wykluczenia PML. Należy rozważyć przeprowadzenie dalszej oceny obejmującej konsultację z neurologiem, badanie MRI, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC, jak również powtórzenie badań neurologicznych. W przypadku potwierdzenia PML należy zaprzestać stosowania inebilizumabu.

Późna neutropenia

Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku (patrz punkt 4.8). Choć niektóre przypadki miały nasilenie 3. stopnia, większość przypadków było o nasileniu 1. lub 2. stopnia. Przypadki neutropenii o późnym początku zgłaszano po co najmniej 4 tygodniach od podania ostatniej infuzji inebilizumabu. U pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe oraz podmiotowe zakażenia, zaleca się oznaczenie neutrofilii we krwi.

Leczenie pacjentów z ciężkim niedoborem odporności

Nie wolno podawać inebilizumabu pacjentom z ciężkim niedoborem odporności do czasu jego ustąpienia (patrz punkt 4.3).

Nie badano stosowania inebilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Stosując go w skojarzeniu z inną terapią immunosupresyjną, należy rozważyć możliwość wzmożenia działania immunosupresyjnego.

Nie prowadzono badań u pacjentów ze stwierdzonym wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, w tym z zakażeniem HIV lub po splenektomii.

Szczepionki

Wszystkie immunizacje należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania inebilizumabu. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami lub żywymi szczepionkami atenuowanymi po leczeniu inebilizumabem i nie zaleca się szczepień żywymi szczepionkami ani żywymi szczepionkami atenuowanymi w trakcie leczenia oraz do czasu odtworzenia się (replecji) limfocytów B.

Niemowlętom, których matki przyjmowały inebilizumab w okresie ciąży, nie należy podawać żywych szczepionek ani żywych szczepionek atenuowanych przed potwierdzeniem u niemowlęcia powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych. Deplecja limfocytów B u tych narażonych niemowląt może zwiększyć ryzyko związane z przyjęciem żywych szczepionek lub żywych szczepionek atenuowanych. Szczepionki inaktywowane, jak wskazano, można podawać przed powrotem liczby limfocytów B i stężenia Ig do wartości prawidłowych po deplecji, lecz należy rozważyć konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby ocenić, czy nastąpiła ochronna odpowiedź immunologiczna.

Czas do odtworzenia się (replecji) limfocytów B

Czas do odtworzenia się (replecji) limfocytów B po podaniu inebilizumabu jest nieznan. Spadek liczby limfocytów B poniżej granicy normy utrzymywał się przez co najmniej 6 miesięcy po leczeniu u 94% pacjentów

Ciąża

Dla zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania inebilizumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Należy poinstruować pacjentki, że jeśli są w ciąży lub planują zajść w ciążę w trakcie stosowania inebilizumabu, powinny poinformować o tym swojego lekarza. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję (metody o współczynniku zawadności poniżej 1%) w trakcie stosowania produktu Uplizna oraz przez 6 miesięcy po podaniu jego ostatniej dawki.

Nowotwory złośliwe

Stosowanie immodulacyjnych produktów leczniczych może zwiększać ryzyko nowotworów złośliwych. Na podstawie ograniczonego doświadczenia związanego ze stosowaniem inebilizumabu w leczeniu NMOSD (patrz punkt 4.8) nie wydaje się, aby obecne dane sugerowały istnienie zwiększonego ryzyka nowotworów złośliwych. Nie można jednak wykluczyć ryzyka powstania nowotworów litych.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 48,3 mg sodu na dawkę, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Główną drogą eliminacji przeciwciał terapeutycznych jest układ siateczkowo-śródbłonkowy. Enzymy cytochromu P450, pompy efluksowe oraz mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w

klirensie przeciwciał terapeutycznych. W związku z tym ewentualne ryzyko interakcji farmakokinetycznych między inebilizumabem z innymi produktami leczniczymi jest małe.

Szczepionki

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami ani żywymi szczepionkami atenuowanymi po leczeniu inebilizumabem. Odpowiedź na szczepionkę podaną w czasie trwania deplecji limfocytów B może być upośledzona. Zaleca się, aby pacjenci poddali się immunizacji przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem (patrz punkt 4.4).

Leki immunosupresyjne

Inebilizumab został przebadany i w rekomendowanym wskazaniu przeznaczony jest do stosowania w monoterapii. Nie ma dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inebilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W ramach badania głównego wszyscy uczestnicy zostali poddani 2-tygodniowemu cyklowi leczenia doustnymi kortykosteroidami (plus okres 1 tygodnia obejmujący zmniejszanie dawki) po pierwszym podaniu inebilizumabu.

Jednoczesne stosowanie inebilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, może zwiększyć ryzyko zakażeń. Działanie inebilizumabu na limfocyty B oraz immunoglobuliny może utrzymywać się przez 6 miesięcy lub dłużej po jego podaniu.

Rozpoczynając leczenie inebilizumabem po leczeniu innymi lekami immunosupresyjnymi o przedłużonym działaniu na układ odpornościowy lub rozpoczynając inne terapie immunosupresyjne o przedłużonym działaniu na układ odpornościowy po leczeniu inebilizumabem, należy wziąć pod uwagę czas trwania oraz sposób działania tych produktów leczniczych ze względu na potencjalne addytywne działanie immunosupresyjne (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję (metody o współczynniku zawadności poniżej 1%) w trakcie leczenia produktem Uplizna oraz przez 6 miesięcy po podaniu jego ostatniej dawki.

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania inebilizumabu u kobiet w ciąży. Inebilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, a wiadomo, że immunoglobuliny przenikają przez łożysko. Zgłaszano przypadki przemijającej deplecji limfocytów B we krwi obwodowej oraz limfocytopenii u niemowląt, których matki przyjmowały w okresie ciąży przeciwciała powodujące deplecję limfocytów B.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej, wykazały jednak deplecję limfocytów B w wątrobie płodowej u potomstwa (patrz punkt 5.3).

Należy unikać leczenia inebilizumabem w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

W przypadku ekspozycji w okresie ciąży można oczekiwać deplecji limfocytów B u noworodków w związku z farmakologicznymi właściwościami produktu oraz obserwacjami pochodzącymi z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u niemowląt narażonych *in utero* na inebilizumab, jak również wpływ deplecji limfocytów B na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionek nie są znane (patrz punkty 4.4 i 5.1). W związku z tym

noworodki powinny być monitorowane pod kątem deplecji limfocytów B, a szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy, takie jak szczepionka Bacillus Calmette-Guérin (BCG), powinny być odroczone do czasu powrotu liczby limfocytów B u niemowlęcia do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie badano stosowania inebilizumabu u kobiet w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy inebilizumab przenika do mleka ludzkiego. U ludzi przeciwciała IgG przenikają do mleka przez pierwsze kilka dni po urodzeniu, a ich stężenie wkrótce ulega zmniejszeniu.

W efekcie, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Po tym czasie produkt Uplizna może być stosowany w trakcie karmienia piersią, gdy wymaga tego stan kliniczny. Jednakże, jeśli pacjentka była leczona produktem Uplizna do ostatnich miesięcy ciąży, karmienie piersią można rozpocząć zaraz po urodzeniu.

Płodność

Dostępne są ograniczone dane dotyczące wpływu inebilizumabu na płodność u ludzi, jednak badania na zwierzętach wykazały zmniejszoną płodność. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nieklinicznych nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aktywność farmakologiczna inebilizumabu oraz zgłoszone do tej pory jego działania niepożądane sugerują, że inebilizumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas RCP, jak i OLP obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6), ból stawów (17,3%) oraz ból pleców (13,8%).

Ciężkie działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas RCP, jak i OLP obejmowały zakażenia (11,1%) [w tym zakażenia dróg moczowych (4,0%)] zapalenie płuc (1,8%) oraz NMOSD (1,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych dotyczących stosowania inebilizumabu w leczeniu NMOSD wymieniono w tabeli 2 według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, grypa	Bardzo często
	Zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie zatok	Często
	Posocznica, ropień podskórny, zapalenie oskrzelików	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, neutropenia, późna neutropenia,	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców,	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia immunoglobulin	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	Bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Inebilizumab może wywoływać reakcje związane z infuzją, w tym ból głowy, nudności, senność, duszność, gorączkę, ból mięśni, wysypkę lub inne objawy. Wszyscy pacjenci otrzymali premedykację. Reakcje związane z infuzją zaobserwowano u 9,2% pacjentów z NMOSD podczas pierwszego cyklu leczenia inebilizumabem w porównaniu z 10,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Reakcje związane z infuzją występowały najczęściej podczas pierwszej infuzji, ale były także obserwowane podczas kolejnych infuzji. Większość ze zgłoszonych reakcji związanych z infuzją u pacjentów leczonych inebilizumabem miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zakażenia

74,7% pacjentów z NMOSD leczonych inebilizumabem zgłosiło wystąpienie zakażenia podczas RCP oraz OLP. Najczęściej zgłaszane zakażenia obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), grypę (8,9%) oraz zapalenie oskrzeli (6,7%). Ciężkie zakażenia zgłoszone przez więcej niż jednego pacjenta leczonego inebilizumabem obejmowały zakażenie dróg moczowych (4,0%) i zapalenie płuc (1,8%). Postępowanie w razie wystąpienia zakażenia, patrz punkt 4.4.

Oportunistyczne i ciężkie zakażenia

Podczas RCP nie wystąpiły żadne zakażenia oportunistyczne w żadnej grupie leczenia, a u jednego pacjenta leczonego inebilizumabem wystąpiło pojedyncze zakażenie niepożądane o nasileniu 4. stopnia (atypowe zapalenie płuc). Podczas OLP u 2 pacjentów leczonych inebilizumabem (0,9%) wystąpiło zakażenie oportunistyczne (niepotwierdzone u jednego z pacjentów) oraz u 3 pacjentów leczonych inebilizumabem (1,4%) wystąpiło zakażenie niepożądane o nasileniu 4. stopnia. Postępowanie w razie wystąpienia zakażenia, patrz punkt 4.4.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia immunoglobulin

Zgodnie z mechanizmem działania produktu leczniczego w trakcie stosowania inebilizumabu średnie stężenia immunoglobulin uległy zmniejszeniu. Pod koniec RCP trwającego 6,5 miesiąca odsetek pacjentów ze stężeniami poniżej dolnej granicy normy wynosił: IgA 9,8% w grupie przyjmującej inebilizumab i 3,1% w grupie przyjmującej placebo; IgE: 10,6% w grupie przyjmującej inebilizumab i 12,5% w grupie przyjmującej placebo; IgG: 3,8% w grupie przyjmującej inebilizumab i 9,4% w grupie przyjmującej placebo oraz IgM: 29,3% w grupie przyjmującej inebilizumab i 15,6% w grupie przyjmującej placebo. Zgłoszono jeden przypadek działania niepożądanego, którym było zmniejszenie stężenia IgG (2. stopnia nasilenia, podczas OLP). Odsetek pacjentów leczonych inebilizumabem ze stężeniem IgG poniżej dolnej granicy normy po 1. roku wynosił 7,4%, a po 2. roku – 9,9%. Przy medianie czasu narażenia wynoszącej 3,2 roku częstość występowania umiarkowanego zmniejszenia stężenia IgG (od 300 do < 500 mg/dl) wynosiła 14,2%, a częstość występowania znacznego zmniejszenia stężenia IgG (< 300 mg/dl) wynosiła 3,6%.

Zmniejszenie liczby neutrofilii

Po 6,5 miesiącach leczenia stwierdzono liczbę neutrofilii wynoszącą $1,0-1,5 \times 10^9/l$ (2. stopień nasilenia) u 7,5% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Przypadki liczby neutrofilii wynoszącej $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (3. stopień nasilenia) zaobserwowano u 1,7% pacjentów leczonych inebilizumabem w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo. Neutropenia była zwykle przejściowa i nie wiązała się z ciężkimi zakażeniami.

Zmniejszenie liczby limfocytów

Po 6,5 miesiącach leczenia obserwowano przypadki zmniejszenia liczby limfocytów, częściej u pacjentów leczonych inebilizumabem niż u pacjentów otrzymujących placebo: liczbę limfocytów wynoszącą $500-< 800/mm^3$ (2. stopień nasilenia) zaobserwowano u 21,4% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 12,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Liczbę limfocytów wynoszącą $200-< 500/mm^3$ (3. stopień nasilenia) stwierdzono u 2,9% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwacje te są zgodne z mechanizmem działania powodującym deplecję limfocytów B, ponieważ limfocyty B stanowią podzbiór populacji limfocytów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Najwyższa dawka inebilizumabu, której stosowanie badano u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną, wynosiła 1200 mg, podawane w dwóch infuzjach dożylnych po 600 mg z dwutygodniowym odstępem. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych w głównym badaniu klinicznym inebilizumabu.

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania; infuzję należy natychmiast przerwać, a pacjenta obserwować pod kątem reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4). Pacjenta należy dokładnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i w razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA47

Mechanizm działania

Inebilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z CD19, powierzchniowym antygenem komórkowym obecnym na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B, w tym plazmoblastach i niektórych plazmocytach. Po związaniu z limfocytami B na powierzchni komórek inebilizumab wspiera cytolizę komórkową zależną od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) oraz fagocytozę zależną od przeciwciał (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*). Uważa się, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w patogenezie NMOSD. Dokładny mechanizm, za pomocą którego inebilizumab wywiera terapeutyczne działanie w przypadku NMOSD, nie jest znany, jednak przypuszczalnie polega on na deplecji limfocytów B i może obejmować hamowanie wydzielania przeciwciał, prezentację antygeny, interakcję między limfocytami B i T oraz wytwarzanie mediatorów zapalnych.

Działanie farmakodynamiczne

Oceny farmakodynamiki inebilizumabu dokonano za pomocą oznaczenia limfocytów B CD20+, ponieważ inebilizumab może zakłócać oznaczenie limfocytów B CD19+. Leczenie inebilizumabem powoduje zmniejszenie liczby limfocytów B CD20+ we krwi w ciągu 8 dni po infuzji. W badaniu klinicznym obejmującym 174 pacjentów liczba limfocytów B CD20+ uległa zmniejszeniu do poziomu poniżej dolnej granicy normy w ciągu 4 tygodni u 100% pacjentów leczonych inebilizumabem i utrzymała się poniżej dolnej granicy normy u 94% pacjentów przez 28 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Czas do odtworzenia się (replecji) limfocytów B po podaniu inebilizumabu jest nieznan.

W badaniu głównym u pacjentów z NMOSD częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych (ADA, ang. *anti-drug antibodies*) wynosiła 14,7% pod koniec OLP (OLP, ang. *open-label period*) całkowita częstość występowania ADA w trakcie leczenia wynosiła 7,1% (16 z 225), a liczba

punktów czasowych z obecnością ADA oraz ich miano zmniejszały się w miarę trwania leczenia inebilizumabem. Obecność ADA nie miała klinicznie istotnego wpływu na parametry PK i PD (limfocyty B) ani na profil długoterminowego bezpieczeństwa. Status ADA nie miał wyraźnego wpływu na wynik w odniesieniu do skuteczności, jednak nie można tego w pełni ocenić ze względu na małą częstość występowania ADA w związku z leczeniem inebilizumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność inebilizumabu w leczeniu NMOSD badano w randomizowanym (w stosunku 3:1) badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem dorosłych pacjentów z NMOSD, seropozytywnych lub seronegatywnych wobec AQP4-IgG. Badanie obejmowało pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden ostry rzut NMOSD w poprzednim roku lub co najmniej dwa rzuty w ciągu poprzednich 2 lat, które wymagały zastosowania terapii ratunkowej (np. steroidy, wymiana osocza, dożylna immunoglobulina), i którzy uzyskali wynik w rozszerzonej skali oceny stanu niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Severity Scale*) wynoszący $\leq 7,5$ (pacjenci z wynikiem 8,0 kwalifikowali się, jeśli byli w stanie uczestniczyć w badaniu). Pacjenci byli wyłączeni z udziału, jeśli wcześniej stosowali terapie immunosupresyjne w przedziale czasowym określonym dla każdej takiej terapii. Podstawowe terapie immunosupresyjne w celu zapobiegania wystąpieniu rzutu NMOSD były niedozwolone. Na początku leczenia inebilizumabem w ramach badania głównego zastosowano 2-tygodniowy cykl leczenia doustnymi kortykosteroidami (plus okres 1 tygodnia obejmujący zmniejszanie dawki).

Pacjenci byli leczeni inebilizumabem w dawce 300 mg podawanej w infuzjach dożylnych w dniu 1. i w dniu 15. lub otrzymywali odpowiadające mu placebo, po czym następowała obserwacja przez okres do 197 dni lub do momentu wystąpienia orzeczonego rzutu, co określano jako okres kontrolowanego badania z randomizacją (RCP). Wszystkie potencjalne rzuty oceniła zaślepiona, niezależna komisja orzekająca (AC, ang. *Adjudication Committee*), która decydowała, czy dany rzut spełniał kryteria określone w protokole. W kryteriach rzutów mieściły się rzuty we wszystkich domenach, których dotyczy NMOSD (zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego, mózg i pnia mózgu), i obejmowały kryteria oparte wyłącznie na znaczących objawach klinicznych, jak również kryteria wzmagające znaczenie mniej istotnych obserwacji klinicznych przy użyciu MRI (patrz tabela 3).

Tabela 3. Przegląd określonych w protokole kryteriów dla rzutu NMOSD

Domena	Typowe objawy	Wyłącznie obserwacje kliniczne	Obserwacje kliniczne i wyniki badań radiologicznych
Nerw wzrokowy	Niewyraźne widzenie Utrata wzroku Ból oka	8 kryteriów bazujących na zmianach ostrości widzenia lub względnym dośrodkowym defekcie źrenicznym (RAPD, ang. <i>relative afferent pupillary defect</i>)	3 kryteria bazujące na zmianach ostrości widzenia lub RAPD oraz odnośne wyniki badania MRI nerwu wzrokowego
Rdzeń kręgowy	Ból głęboki lub korzeniowy Parestezje kończyn Osłabienie Zaburzenia czynności zwieraczy Objaw Lhermitte'a (nie jeśli występuje w odosobnieniu)	2 kryteria w oparciu o zmiany w wynikach oceny czynnościowej układu piramidowego, pęcherza/jelit lub integracji sensorycznej	2 kryteria w oparciu o zmiany w wynikach oceny czynnościowej układu piramidowego, pęcherza/jelit lub integracji sensorycznej ORAZ odnośne wyniki badania MRI rdzenia kręgowego

Domena	Typowe objawy	Wyłącznie obserwacje kliniczne	Obserwacje kliniczne i wyniki badań radiologicznych
Pień mózgu	Nudności Uporczywe wymioty Uporczywa czkawka Inne przedmiotowe objawy neurologiczne (np. podwójne widzenie, dyzartria, dysfagia, zawroty głowy, porażenie nerwu okoruchowego, osłabienie, oczopląs, inne zaburzenia nerwów czaszkowych)	Brak	2 kryteria w oparciu o objawy lub zmiany w wynikach oceny czynnościowej pnia mózgu/mózdzku ORAZ odnośne wyniki badania MRI pnia mózgu
Mózg	Encefalopatia Zaburzenia czynności podwzgórza	Brak	1 kryterium w oparciu o zmiany w wynikach oceny czynnościowej mózgu/integracji sensorycznej/układu piramidowego ORAZ odnośne wyniki badania MRI mózgu

Pacjenci, u których na podstawie oceny AC w RCP wystąpił rzut lub u których nie wystąpił rzut przed odbyciem wizyty w dniu 197., zakończyli RCP i mieli możliwość wzięcia udziału w OLP oraz rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia inebilizumabem.

Łącznie włączono 230 pacjentów: 213 pacjentów było seropozytywnych, a 17 pacjentów było seronegatywnych wobec AQP4-IgG; 174 pacjentów leczono inebilizumabem, a 56 pacjentów otrzymywało placebo w okresie RCP badania. Spośród 213 pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG 161 pacjentów leczono inebilizumabem, a 52 pacjentów otrzymywało placebo w okresie RCP badania. Przedstawiono wyniki wyjściowe oraz dotyczące skuteczności dla pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna oraz charakterystyka choroby były zrównoważone w 2 grupach leczenia (patrz tabela 4).

Tabela 4. Charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów z NMOSD, seropozytywnych wobec AQP4-IgG

Charakterystyka	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Ogółem N = 213
Wiek (lata): średnia [odchylenie standardowe (SD)]	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Wiek \geq 65 lat, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Płeć: Mężczyźni, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Płeć: Kobiety, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Rozszerzona skala oceny stanu niepełnosprawności (EDSS): średnia (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Czas trwania choroby (lata): średnia (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Liczba uprzednich nawrotów: \geq 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Odsetek nawrotów w ujęciu rocznym: średnia (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

W razie potrzeby rozpoczynano stosowanie terapii ratunkowej rzutu NMOSD. Wszyscy pacjenci otrzymali premedykację przed podaniem badanego produktu, aby ograniczyć ryzyko reakcji związanych z infuzją.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas (dni) od dnia 1. do początku potwierdzonego przez AC rzutu NMOSD w dniu 197. lub wcześniej. Do dodatkowych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: pogorszenie wyniku w skali EDSS od punktu wyjściowego do ostatniej wizyty podczas RCP, zmiana w obocznym wyniku testu wrażliwości na kontrast na podstawie tablicy z optotypami C-Landolta (ang. *Landolt C Broken Rings Chart*) od punktu wyjściowego do ostatniej wizyty podczas RCP, skumulowana łączna liczba aktywnych zmian w badaniu MRI (nowe zmiany wykazujące wzmocnienie po podaniu gadolinowego środka kontrastowego lub nowe/powiększające się zmiany w obrazach T2) podczas RCP oraz liczba pobytów w szpitalu związanych z NMOSD. Uznawano, że u pacjenta występuje pogorszenie wyniku EDSS, jeśli spełnione było jedno z następujących kryteriów: (1) pogorszenie wyniku EDSS o 2 lub więcej punktów w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym 0; (2) pogorszenie wyniku EDSS o 1 lub więcej punktów w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym od 1 do 5; (3) pogorszenie wyniku EDSS o 0,5 punktu lub więcej w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym 5,5 lub powyżej. Mimo iż w OLP nie było komparatora, określono odsetek rzutów w ujęciu rocznym zarówno w odniesieniu do leczenia randomizowanego, jak i leczenia prowadzonego w warunkach otwartej próby.

Tabela 5 i rysunek 1 przedstawiają wyniki odnoszące się do pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG. W tym badaniu leczenie inebilizumabem spowodowało statystycznie istotne ograniczenie ryzyka rzutu NMOSD potwierdzonego przez AC w porównaniu z placebo (hazard względny: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3% zmniejszenie ryzyka rzutu NMOSD potwierdzonego przez AC) u pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG. Nie zaobserwowano korzyści z leczenia u pacjentów seronegatywnych wobec AQP4-IgG.

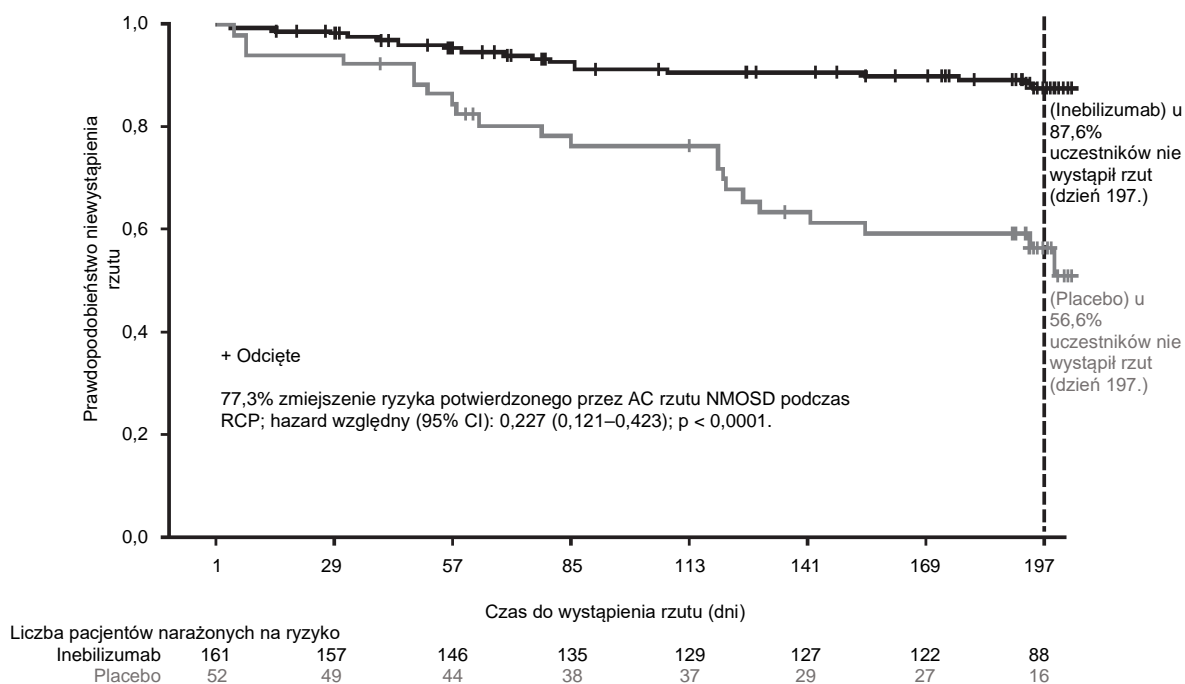
W grupie leczonej inebilizumabem odsetek pacjentów z pogorszeniem wyniku w skali EDSS był znacznie mniejszy niż w grupie otrzymującej placebo (14,9% w porównaniu z 34,6% pacjentów). Grupy nie różniły się pod względem obuocznego wyniku testu wrażliwości na kontrast. Średnia skumulowana łączna liczba aktywnych zmian w badaniu MRI (1,7 w porównaniu z 2,3) oraz średnia skumulowana liczba hospitalizacji związanych z NMOSD (1,0 w porównaniu z 1,4) były mniejsze w grupie leczonej inebilizumabem.

Tabela 5. Wyniki skuteczności uzyskane w głównym badaniu pacjentów z NMOSD, seropozytywnych wobec AQP4-IgG

	Grupa leczenia	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Czas do potwierdzonego przez komisję orzekającą rzutu (pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności)		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpił rzut	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Hazard względny (95% CI) ^a	0,227 (0,1214; 0,4232)	
wartość p ^a	< 0,0001	

^a Metoda regresji Coxa, z grupą otrzymującą placebo jako grupą odniesienia.

Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do wystąpienia potwierdzonego przez AC rzutu NMOSD podczas RCP u pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG



AC = komisja orzekająca; AQP4-IgG = przeciwciała przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G; CI = przedział ufności; NMOSD = choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego; RCP = okres kontrolowanego badania z randomizacją

W ramach drugorzędowego punktu końcowego dokonano analizy w celu określenia odsetka potwierdzonych przez AC rzutów NMOSD w ujęciu rocznym, które wystąpiły podczas RCP i OLP u pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG, leczonych inebilizumabem. Odsetek ten wynosił 0,09.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań inebilizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu NMOSD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Inebilizumab jest podawany w infuzji dożyłnej.

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej szacunkowa typowa centralna i obwodowa objętość dystrybucji inebilizumabu wynosiła, odpowiednio, 2,95 l i 2,57 l.

Metabolizm

Inebilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które jest rozkładane przez enzymy proteolityczne rozpowszechnione w organizmie.

Eliminacja

U dorosłych pacjentów z NMOSD okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 18 dni. Określony w populacyjnej analizie farmakologicznej szacowany ogólnoustrojowy klirens inebilizumabu drogą eliminacji pierwszego rzędu wynosił 0,19 l/dobę. Przy niskim poziomie narażenia farmakokinetycznego inebilizumab podlegał prawdopodobnie klirensowi zależnemu od

receptora (CD19), który zmniejszał się z czasem, przypuszczalnie na skutek deplecji limfocytów B spowodowanej leczeniem inebilizumabem.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania inebilizumabu u młodzieży ani dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakologicznej wiek nie miał wpływu na klirens inebilizumabu.

Płeć, rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na klirens inebilizumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na działanie inebilizumabu. W związku z dużą masą cząsteczkową oraz wielkością hydrodynamiczną przeciwciała monoklonalnego IgG nie oczekuje się, aby inebilizumab podlegał filtracji przez kłębuszki nerkowe. Określony w populacyjnej analizie farmakokinetycznej klirens inebilizumabu u pacjentów z różnymi stopniami nasilenia zaburzeń czynności nerek był porównywalny do tego u pacjentów z prawidłowym szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na działanie inebilizumabu. W badaniach klinicznych inebilizumabu nie podawano pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wydalanie przez wątrobę nie stanowi głównej drogi wydalania przeciwciał monoklonalnych IgG; w związku z tym nie oczekuje się, aby zmiany w czynności wątroby miały wpływ na klirens inebilizumabu. Na podstawie populacyjnych badań farmakokinetycznych wyjściowe wartości biomarkerów czynności wątroby (AST, ALP i bilirubina) nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens inebilizumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W połączonym badaniu dotyczącym płodności oraz rozwoju zarodkowego i płodowego u myszy transgeniczných huCD19 oceniano stosowanie inebilizumabu w dawkach dożylnych wynoszących 3 i 30 mg/kg mc. Nie wykazano wpływu na rozwój zarodkowy ani płodowy, jednakże stwierdzono związane z leczeniem zmniejszenie wartości wskaźnika płodności przy stosowaniu obu badanych dawek. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane. Ponadto stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B w miejscu wytwarzania limfocytów B u płodów myszy, których matki otrzymywały inebilizumab, w porównaniu z potomstwem zwierząt w grupie kontrolnej, co sugeruje, że inebilizumab przenika przez łożysko i powoduje deplecję limfocytów B.

W połączonym badaniu dotyczącym płodności oraz rozwoju zarodkowego i płodowego pobrano tylko pojedyncze próbki to badań toksykokinetycznych; na podstawie maksymalnego stężenia po podaniu pierwszej dawki (C_{max}) narażenie stanowiące wielokrotność 3 i 30 mg/kg mc. u samic myszy transgeniczných huCD19 było odpowiednio 0,4-krotnie i 4-krotnie większe dla klinicznej dawki terapeutycznej wynoszącej 300 mg.

W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego u transgeniczných myszy podawanie inebilizumabu matkom od 6. dnia ciąży do 20. dnia okresu laktacji powodowało zmniejszenie liczby limfocytów B u potomstwa w 50. dniu od urodzenia. Liczba limfocytów B u potomstwa powróciła do

wartości prawidłowych do dnia 357. Odpowiedź immunologiczna na neoantygen u potomstwa zwierząt leczonych inebilizumabem była słabsza w porównaniu z odpowiedzią u zwierząt z grupy kontrolnej, co sugerowało upośledzenie funkcji limfocytów B.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sodu chlorek
Trehalozy dwuwodnian
Polisorbat 80 [E433]
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

5 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu

Roztwór do infuzji należy podać natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie został podany natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze pokojowej przed rozpoczęciem infuzji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z tworzywa elastomerycznego oraz aluminiowym kapslem typu flip-off w kolorze mglistoszarym.
Opakowanie zawiera 3 fiołki.

6.6 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przygotowanie roztworu do infuzji

Przed rozpoczęciem infuzji dożylniej przygotowany roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową od 20°C do 25°C.

Koncentrat należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera pojedyncze obce cząstki stałe.

- Fiolki nie należy wstrząsać.
- Fiolkę należy przechowywać w pozycji pionowej.
- Przygotować worek do infuzji dożylnych zawierający 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie należy używać innych rozcieńczalników do rozcieńczania inebilizumabu, ponieważ nie badano ich stosowania.
- Pobrać 10 ml produktu Uplizna z każdej z 3 fiolek znajdujących się w pudełku tekturowym i przenieść łącznie 30 ml produktu do worka do infuzji dożylnych o pojemności 250 ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór, delikatnie odwracając worek. Nie wstrząsać roztworu.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1602/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwiecień 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2024

Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.