

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Uplizna 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje inebilizumabum 100 mg v 10 ml v koncentraci 10 mg/ml. Konečná koncentrace po naředění je 1,0 mg/ml.

Inebilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka produkovaná linií ovariálních buněk čínského křečička technologií rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 16,1 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 280 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Uplizna je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neuromyelitis optica a poruchami jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou séropozitivní na imunoglobulin G proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG), (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu je nutné zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou NMOSD a s přístupem k vhodné medicínské podpoře pro zvládnutí potenciálních závažných nežádoucích účinků, jako jsou závažné reakce související s infuzí.

Pacienta je zapotřebí sledovat s ohledem na infuzní reakce, a to nejméně jednu hodinu po dokončení infuze (viz bod 4.4).

Vyšetření před první dávkou inebilizumabu

Před zahájením léčby je třeba provést tato testování

- Kvantitativní sérové imunoglobuliny, počet B-buněk a úplný krevní obraz (CMBC) včetně diferencíálů (viz bod 4.3 a 4.4)
- Screening viru hepatitidy B (HBV) (viz bod 4.3 a 4.4)

- Screening viru hepatitidy C (HCV) (screening a léčba zahájená před léčbou inebilizumabem) (viz bod 4.4)
- Vyšetření na aktivní tuberkulózu a test na latentní infekce (viz bod 4.3 a 4.4)

Všechny imunizace živou nebo živou oslabenou vakcínou je zapotřebí podávat podle imunizačních doporučení nejméně 4 týdny před zahájením podávání inebilizumabu (viz bod 4.4).

Pokud se má za to, že ztráta účinnosti je způsobena imunogenitou, lékař by měl sledovat počet B-buněk jako přímý ukazatel klinického účinku (viz bod 5.1).

Dávkování

Počáteční dávky

Doporučená zaváděcí dávka je 300 mg (3 injekční lahvičky po 100 mg) v intravenózní infuzi následovaná o 2 týdny později druhou intravenózní infuzí s dávkou 300 mg.

Udržovací dávky

Doporučená udržovací dávka je 300 mg v intravenózní infuzi každých 6 měsíců. Inebilizumab je určen k chronické léčbě.

Zpožděná nebo zmeškaná dávka

Pokud dojde ke zmeškání dávky inebilizumabu, je třeba ji podat co nejdříve a nečekat až do další plánované dávky.

Premedikace reakcí souvisejících s infuzí

Vyšetření infekce

Před každou infuzí inebilizumabu je zapotřebí zjistit zda není přítomna klinicky významná infekce. V případě infekce je zapotřebí počkat s infuzí inebilizumabu až do odeznění infekce.

Požadovaná premedikace

Premedikaci kortikosteroidem (např. methylprednisolon 80–125 mg intravenózně či ekvivalent) je nutno podávat přibližně 30 minut před každou infuzí inebilizumabu, dále antihistaminikum (např. difenhydramin 25–50 mg perorálně nebo ekvivalent) a antipyretikum (např. paracetamol 500–650 mg perorálně nebo ekvivalent) přibližně 30–60 minut před každou infuzí inebilizumabu (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší osoby

Inebilizumab byl podáván v klinických studiích 6 pacientům pokročilejšího věku (≥ 65 let). Na základě dostupných omezených dat se u pacientů starších 65 let nepovažuje úprava dávky za nezbytnou (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin a jater

Inebilizumab nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater. Nicméně úprava dávkování na základě funkce ledvin či jater není opodstatněná, protože monoklonální protilátky imunoglobulinu (Ig) G nejsou primárně odbourávány prostřednictvím ledvin či jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku inebilizumab u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

Injekční lahvičky neprotřepávejte.

Injekční lahvičky je nutno uchovávat ve svislé poloze.

Připravený roztok je nutno podávat intravenózně infuzní pumpou zvyšující se rychlostí až do dokončení (přibližně 90 minut) přes intravenózní linku obsahující sterilní in-line filtr s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,2 nebo 0,22 mikrometru podle schématu v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučená rychlost infuze pro podání při naředění v intravenózním vaku 250 ml

| Uplynulá doba (minuty) | Rychlost infuze (ml/h) |
|------------------------|------------------------|
| 0–30 | 42 |
| 31–60 | 125 |
| 61–dokončení | 333 |

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Závažná aktivní infekce, včetně aktivní chronické infekce, jako je hepatitida B
- Aktivní nebo neléčená latentní tuberkulóza
- Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) v anamnéze
- Imunokompromitovaný pacient
- Aktivní malignity

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí a hypersenzitivita

Inebilizumab může způsobovat reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce, které mohou zahrnovat bolest hlavy, nauzeu, somnolenci, dyspnoe, horečku, myalгии, vyrážku a další příznaky. Reakce spojené s infuzí byly nejčastější u první infuze, ale byly pozorovány i během následných infuzí. Závažné reakce na infuzi, přestože byly vzácné, se vyskytly v klinických studiích inebilizumabu (viz bod 4.8).

Před infuzí

Je nutno podávat premedikaci kortikosteroidem (např. methylprednisolon 80–125 mg intravenózně či ekvivalent), dále antihistaminikum (např. difenhydramin 25–50 mg perorálně nebo ekvivalent) a antipyretikum (např. paracetamol 500–650 mg perorálně nebo ekvivalent) (viz bod 4.2). Na počátku léčby inebilizumabem byla v pilotní studii (viz bod 5.1) podávána 2týdenní kúra perorálních kortikosteroidů (plus 1týdenní postupné snižování dávky).

Během infuze

Pacienta je zapotřebí monitorovat v souvislosti s reakcemi souvisejícími s infuzí. Doporučení léčby pro infuzní reakce závisí na typu a závažnosti reakce. V případě život ohrožujících infuzních reakcí je nutné léčbu okamžitě a trvale ukončit a je zapotřebí podávat vhodnou podpůrnou léčbu. U méně závažných infuzních reakcí může léčba zahrnovat dočasné zastavení infuze, snížení rychlosti infuze a/nebo podávání symptomatické léčby.

Po infuzi

Pacienta je zapotřebí sledovat s ohledem na infuzní reakci, a to nejméně jednu hodinu po dokončení infuze.

Infekce

Inebilizumab způsobuje snížení počtu lymfocytů v periferní krvi a hladin Ig v souladu s mechanismem účinku deplece B-buněk. Bylo rovněž hlášeno snížení počtu neutrofilů. Inebilizumab proto může zvyšovat citlivost vůči infekcím (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby inebilizumabem je zapotřebí získat aktuální (tj. do 6 měsíců) úplný krevní obraz včetně diferenciálních krevních obrazů a imunoglobulinů. Vyšetření úplného krevního obrazu včetně diferenciálních krevních obrazů a imunoglobulinů se rovněž doporučují periodicky během léčby a po vysazení léčby až do obnovení B-buněk. Před každou infuzí inebilizumabu je zapotřebí zjistit, zda není přítomna klinicky významná infekce. V případě infekce je zapotřebí odložit infuzi inebilizumabu, dokud se infekce nevyřeší. Pacienty je nutné poučit, aby neprodleně hlásili příznaky infekce svému lékaři. Prerušování léčby je nutno zvažovat v případě, že se u pacienta vyvine závažná oportunní infekce nebo rekurentní infekce, pokud hladiny Ig signalizují oslabení imunity.

Nejčastějšími infekcemi hlášenými pacienty s NMOSD léčenými inebilizumabem během randomizovaného kontrolovaného období (RCP) a otevřeného období (OLB) byly infekce močových cest (26,2 %), nazofaryngitida (20,9 %), infekce horních cest dýchacích (15,6 %), chřipka (8,9 %), a bronchitida (6,7 %).

Reaktivace viru hepatitidy B

Riziko reaktivace HBV bylo pozorováno u jiných protilátek způsobujících depleci B-buněk. Pacienti s chronickým HBV byli vyloučeni z klinických studií s inebilizumabem. Screening na HBV je zapotřebí provádět u všech pacientů před zahájením léčby inebilizumabem. Inebilizumab nemá být podáván pacientům s aktivní hepatitidou vyvolanou HBV, kteří jsou pozitivní na povrchový antigen viru hepatitidy B (HBsAg) nebo protilátky proti core antigenu viru hepatitidy B (HBcAb). Pacienti, kteří jsou chroničtí nosiči HBV [HBsAg+], se mají poradit s odborníkem na jaterní choroby před zahájením léčby a během léčby (viz bod 4.3).

Virus hepatitidy C

Pacienti pozitivní na HCV byli vyloučeni z klinických studií s inebilizumabem. Výchozí screening na HCV se vyžaduje pro detekci a zahájení léčby před zahájením léčby inebilizumabem.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby inebilizumabem je zapotřebí vyhodnotit, zda pacienti nemají aktivní tuberkulózu a testovat je na latentní infekci. U pacientů s aktivní tuberkulózou nebo pozitivním screeningem tuberkulózy bez anamnézy vhodné léčby je zapotřebí před zahájením léčby inebilizumabem konzultovat s odborníky na infekční nemoci.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

PML je oportunní virová infekce mozku způsobená virem John Cunningham (JCV), která se typicky vyskytuje u pacientů, kteří mají narušenou imunitu, a která může vést k úmrtí nebo závažnému postižení. Infekce JCV vedoucí k PML byla pozorována u pacientů léčených jinými protilátkami způsobujícími depleci B-buněk.

V klinických studiích s inebilizumabem zemřel jeden subjekt po vzniku nových lézí v mozku, u nichž nebylo možné stanovit definitivní diagnózu. Diferenciální diagnóza zahrnovala atypickou ataku NMOSD, PML nebo akutní diseminovanou encefalomyelitidu.

Lékaři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo nálezů z magnetické rezonance (MRI), které mohou naznačovat PML. Nálezy MRI mohou být zjevné před klinickými známkami nebo příznaky. Typické příznaky spojené s PML jsou různorodé, progredují v průběhu dnů až týdnů a zahrnují progredující slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchu vidění a změny myšlení, paměti a orientace vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti.

Při první známce či příznaku naznačujícím PML je zapotřebí pozastavit léčbu inebilizumabem, dokud se PML nevyloučí. Je nutné zvážit další vyšetření včetně konzultace s neurologem, sken MRI, nejlépe s kontrastní látkou, testování mozkomíšního moku na DNA viru JC a opakovaná neurologická vyšetření. V případě potvrzení je zapotřebí vysadit léčbu inebilizumabem.

Pozdní neutropenie

Byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie (viz bod 4.8). I když v některých případech šlo o stupeň 3, většina případů patřila do stupně 1 nebo 2. Případy pozdního nástupu neutropenie byly hlášeny nejméně za 4 týdny od poslední infuze inebilizumabu. U pacientů se známkami a příznaky infekce se doporučuje měření neutrofilů v krvi.

Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů

Závažně imunokompromitovaní pacienti stavu nesmí být léčeni, dokud se tento stav nevyřeší (viz bod 4.3).

Inebilizumab nebyl zkoušen společně s jinými imunosupresivy. Pokud se kombinuje s jinou imunosupresivní terapií, zvažte možnost zvýšených imunosupresivních účinků.

Pacienti se známým vrozeným nebo získaným imunodeficitem, včetně infekce HIV nebo splenektomie, nebyli zkoumáni.

Vakcinace

Všechny imunizace je zapotřebí podávat podle imunizačních doporučení nejméně 4 týdny před zahájením podávání inebilizumabu. Účinnost a bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami po léčbě inebilizumabem nebyla zkoumána a očkování živými oslabenými nebo živými vakcínami se nedoporučuje během léčby a do obnovy B-buněk.

Kojenci matek vystavených účinkům inebilizumabu během těhotenství nemají dostávat živé nebo živé oslabené vakcíny před potvrzením obnovy počtu B-buněk u kojence. Deplece B buněk u těchto kojenců vystavených účinkům inebilizumabu může zvyšovat rizika plynoucí z živých nebo živých oslabených vakcín. Neživé vakcíny se smí podle indikace podávat před zotavením se z deplece B-buněk a úrovně Ig, ale je nutno zvážit konzultace s kvalifikovaným specialistou, aby bylo možné vyhodnotit, zda byla vybudována ochranná imunitní odpověď.

Doba obnovy B-buněk

Doba do obnovy B-buněk po podání inebilizumabu není známa. Deplece B-buněk pod dolní limit normálu se udržela u 94 % pacientů nejméně po dobu 6 měsíců po léčbě.

Těhotenství

Jakožto preventivní opatření se dává přednost nepoužívání inebilizumabu během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.6). Pacientky je nutné poučit, aby v případě otěhotnění, nebo pokud plánují otěhotnět během užívání inebilizumabu informovaly svého poskytovatele zdravotní péče. Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci (metody,

kteřé mají za následek míry výskytu otěhotnění nižší než 1 %) během používání přípravku Uplizna a po dobu 6měsíců po posledním podání přípravku Uplizna.

Malignita

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko malignity. Na základě omezených zkušeností s inebilizumabem u NMOSD (viz bod 4.8) současné údaje nenaznačují žádné zvýšené riziko malignity. V současnosti ale nelze vyloučit možné riziko vzniku solidních tumorů.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 48,3 mg sodíku na dávku, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Dráhou primární eliminace pro terapeutické protilátky je clearance retikuloendoteliálním systémem. Enzymy cytochromu P450, efluxní pumpy a mechanismy vázající protein se na clearance terapeutických protilátek nepodílí. Proto je potenciální riziko farmakokinetické interakce mezi inebilizumabem a jinými léčivými přípravky nízké.

Vakcinace

Účinnost a bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami po léčbě inebilizumabem nebyla zkoumána. Při depleci B-buněk může být odpověď na očkování zhoršená. Doporučuje se, aby pacienti dokončili imunizace před zahájením léčby inebilizumabem (viz bod 4.4).

Imunosupresiva

Inebilizumab byl zkoušen a je určen k použití jako monoterapie pro tuto indikaci. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti nebo účinnosti kombinace inebilizumabu s jinými imunosupresivy. V pilotní studii byla podávána 2týdenní kúra perorálních kortikosteroidů (plus 1týdenní postupné snižování dávky) všem subjektům po prvním podání inebilizumabu.

Současné podávání inebilizumabu s imunosupresivy včetně systémových kortikosteroidů může zvýšit riziko infekce. Účinky inebilizumabu na B-buňky a imunoglobuliny mohou přetrvávat po dobu 6 měsíců nebo déle od podání.

Při zahájení podávání inebilizumabu po jiných imunosupresivních terapiích s dlouhodobými imunitními účinky nebo po zahájení jiných imunosupresivních terapiích s dlouhodobými imunitními účinky po inebilizumabu je zapotřebí vzít v úvahu dobu trvání a režim působení těchto léčivých přípravků kvůli potenciálním přídavným imunosupresivním účinkům (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci (metody, které mají za následek míry výskytu otěhotnění nižší než 1 %) během užívání přípravku Uplizna a po dobu 6měsíců po posledním podání přípravku Uplizna.

Těhotenství

Údaje o podávání inebilizumabu těhotným ženám jsou omezené. Inebilizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka a o imunoglobulinech je známo, že prochází placentární bariérou. U

novorozenců narozených matkám vystaveným účinků jiných protilátek způsobujících depleci B-buněk během těhotenství byla hlášena přechodná periferní deplece B-buněk a lymfopenie.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu, nicméně se prokázala deplece B-buněk ve fetálních játrech potomstva (viz bod 5.3).

Léčbě inebilizumabem je nutné se během těhotenství vyhnout, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

V případě expozice během těhotenství lze vzhledem k farmakologickým vlastnostem přípravku a výsledkům studií na zvířatech očekávat depleci B-buněk u novorozenců (viz bod 5.3). Potenciální doba trvání deplece B-buněk u kojenců vystavených inebilizumabu *in utero* a dopad deplece B-buněk na bezpečnost a účinnost vakcín nejsou známy (viz body 4.4 a 5.1). V důsledku toho je zapotřebí sledovat novorozence ohledně deplece B-buněk a vakcinace živými virovými vakcínami, jako je vakcína Bacillus Calmette-Guérin (BCG), mají být odloženy, dokud se počet B-buněk u kojence neobnoví (viz bod 4.4).

Kojení

Použití inebilizumabu u žen během kojení nebylo zkoumáno. Není známo, zda se inebilizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. U lidí dochází během prvních dnů po porodu k vylučování IgG protilátek do mléka. Vylučování brzy poté klesá na nízké koncentrace. Riziko pro kojené dítě proto nelze během tohoto krátkého období vyloučit. Poté by přípravek Uplizna mohl být používán v průběhu kojení, pokud to bude klinicky zapotřebí. Pokud však byla pacientka léčena přípravkem Uplizna až do několika posledních měsíců těhotenství, kojení lze zahájit bezprostředně po porodu.

Fertilita

Údaje o účinku inebilizumabu na lidskou fertilitu jsou omezené, ale studie na zvířatech prokázaly sníženou fertilitu. Klinická závažnost těchto neklinických nálezů není známa (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Farmakologická aktivita a nežádoucí účinky hlášené k dnešnímu dni naznačují, že inebilizumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených inebilizumabem během RCP a OLP byly infekce močových cest (26,2 %), nazofaryngitida (20,9 %), infekce horních cest dýchacích (15,6 %), artralgie (17,3 %) a bolest zad (13,8 %).

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky u pacientů léčených inebilizumabem během RCP a OLP byly infekce (11,1 %) (včetně infekčních onemocnění močových cest (4,0 %), pneumonie (1,8 %) a NMOSD (1,8 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinické studii inebilizumabu u NMOSD jsou uvedeny v tabulce 2 podle následujících kategorií frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

| Třída orgánových systémů MedDRA | Nežádoucí účinek | Četnost |
|---|--|----------------|
| Infekce a infestace | Infekce močových cest, infekce dýchacích cest, nazofaryngitida, chřipka | Velmi časté |
| | Pneumonie, celulitida, herpes zoster, sinusitida | Časté |
| | Sepse, subkutánní absces, bronchiolitida | Méně časté |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Lymfopenie, Neutropenie Neutropenie s pozdním nástupem | Časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie, bolest zad | Velmi časté |
| Vyšetření | Imunoglobuliny snižené | Velmi časté |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Reakce spojené s infuzí | Velmi časté |

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Reakce spojené s infuzí

Inebilizumab může způsobovat reakce spojené s infuzí, které mohou zahrnovat bolest hlavy, nauzeu, spavost, dušnost, horečku, myalgii, vyrážku a další příznaky. Všem pacientům byla podávána premedikace. Infuzní reakce byly pozorovány u 9,2 % pacientů s NMOSD během první kúry inebilizumabu v porovnání s 10,2 % pacientů léčených placebem. Reakce spojené s infuzí byly nejčastější u první infuze, ale byly pozorovány i během následných infuzí. Většina reakcí spojených s infuzí hlášených u pacientů léčených inebilizumabem měla buď mírnou, nebo středně těžkou závažnost.

Infekce

Infekce byla hlášena u 74,7 % pacientů s NMOSD léčených inebilizumabem v průběhu RCP a OLP. Nejčastější infekce zahrnovaly infekce močových cest (26,2 %), nazofaryngitidu (20,9 %) a infekce horních cest dýchacích (15,6 %), chřipku (8,9 %) a bronchitidu (6,7 %). Závažné infekce hlášené více než jedním pacientem léčeným inebilizumabem byly infekce močových cest (4,0 %) a pneumonie (1,8 %). Činnosti, které je nutno provést v případě infekce viz bod 4.4.

Oportunní a závažné infekce

Během RCP se nevyskytly žádné oportunní infekce ani v jedné z léčených skupin a jediný infekční nežádoucí účinek stupně 4 (atypická pneumonie) nastal u pacienta léčeného inebilizumabem. Během OLP se u 2 pacientů léčených inebilizumabem (0,9 %) objevila oportunní infekce (jedna z nich nebyla potvrzena) a 3 pacienti léčení inebilizumabem (1,4 %) udávali infekční nežádoucí účinek stupně 4. Činnosti, které je nutno provést v případě infekce viz bod 4.4.

Abnormality laboratorních testů

Snížené imunoglobuliny

V souladu s mechanismem účinku poklesly průměrné hladiny imunoglobulinů s používáním inebilizumabu. Na konci 6,5měsíčního RCP byl podíl pacientů s hladinami pod dolním limitem normálu následující: IgA 9,8 % inebilizumab a 3,1 % placebo, IgE 10,6 % inebilizumab a 12,5 % placebo, IgG 3,8 % inebilizumab a 9,4 % placebo a IgM 29,3 % inebilizumab a 15,6 % placebo. Byl hlášen jediný nežádoucí účinek snížených IgG (stupeň 2 během OLP). Podíl pacientů léčených inebilizumabem s hladinami IgG pod dolním limitem normálu v roce 1 byl 7,4 % a v roce 2 byl 9,9 %. Při mediánu expozice 3,2 roku byla četnost středně závažné redukce IgG (300 až < 500 mg/dl) 14,2 % a četnost závažné redukce IgG (< 300 mg/dl) byla 3,6 %.

Snížený počet neutrofilů

Po 6,5 měsících léčby byl pozorován počet neutrofilů od 1,0 do 1,5 x 10⁹/l (stupeň 2) u 7,5 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 1,8 % pacientů léčených placebem. Byl pozorován počet neutrofilů od 0,5 do 1,0 x 10⁹/l (stupeň 3) u 1,7 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 0 % pacientů léčených placebem. Neutropenie byla všeobecně přechodná a nebyla spojena se závažnými infekcemi.

Snížený počet lymfocytů

Po 6,5 měsících léčby bylo pozorováno snížení počtu neutrofilů častěji u pacientů léčených inebilizumabem než placebem: počet lymfocytů od 500-< 800/mm³ (stupeň 2) byl zjištěn u 21,4 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 12,5 % pacientů léčených placebem. Byl pozorován počet neutrofilů 200-< 500/mm³ (stupeň 3) u 2,9 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 1,8 % pacientů léčených placebem. Toto zjištění odpovídá mechanismu účinku deplece B-buněk, protože B-buňky představují podmnožinu populace lymfocytů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka inebilizumabu testovaná u autoimunitních pacientů byla 1200 mg, podávaných jako dvě intravenózní infuze 600 mg v rozmezí 2 týdnů. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které byly pozorovány v pivotní klinické studii inebilizumabu.

V případě předávkování neexistuje žádné specifické antidotum, infuzi je nutno okamžitě přerušit a pacient má být sledován s ohledem na reakce související s infuzí (viz bod 4.4). Pacienta je zapotřebí pozorně sledovat s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zavést podpurnou péči podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA47

Mechanismus účinku

Inebilizumab je monoklonální protilátka, která se specificky váže na CD19, buněčný povrchový antigen přítomný na nezralých a zralých B-lymfocytech, včetně plasmablastů a některých plazmatických buněk. Po navázání povrchu buňky na B-lymfocyty inebilizumab podporuje na protilátkách závislou buněčnou cytolyzu (ADCC) a na protilátkách závislou buněčnou fagocytózu (ADCP). Má se za to, že B-buňky hrají centrální úlohu v patogenezi NMOSD. Přesný mechanismus, jímž inebilizumab uplatňuje své terapeutické účinky u NMOSD, není znám, ale předpokládá se, že jde o zapojení deplece B-buněk a může zahrnovat supresi vylučování protilátek, prezentaci antigenu, interakci B-buněk a T-buněk a tvorbu zánětlivých mediátorů.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamika inebilizumabu byla hodnocena testem B-buněk CD20+, protože inebilizumab může narušovat test B-buněk CD19+. Léčba inebilizumabem snižuje počet B-buněk CD20+ v krvi do 8 dnů od infuze. V klinické studii 174 pacientů byly počty B-buněk CD20+ sníženy pod dolní hranici normálu do 4 týdnů u 100 % pacientů léčených inebilizumabem a zůstaly pod dolní hranicí normálu u 94 % pacientů po 28 týdnů od zahájení léčby. Doba do obnovy B-buněk po podání inebilizumabu není známa.

V pivotní studii pacientů NMOSD byla prevalence protilátek proti léku (ADA) na konci otevřeného období 14,7 %; celková incidence ADA vzniklých při léčbě byla 7,1 % (16 z 225) a výskyt a titer časových bodů s pozitivními ADA poklesl v průběhu doby léčby inebilizumabem. Ukázalo se, že stav pozitivních ADA nemá klinicky významný dopad na FK a FD (B-buňka) parametry a neovlivňuje dlouhodobý bezpečnostní profil. Neexistoval žádný zjevný vliv stavu ADA na výslednou účinnost, ovšem dopad nelze plně hodnotit s ohledem na nízkou incidenci ADA spojených s léčbou inebilizumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost inebilizumabu při léčbě NMOSD byla studována v randomizované (3:1), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u dospělých s AQP4-IgG séropozitivní nebo séronegativní NMOSD. Studie zahrnovala pacienty, kteří zaznamenali alespoň jednu akutní ataku NMOSD v předchozím roce nebo nejméně 2 ataky v předchozích 2 letech, které vyžadovaly záchrannou terapii (např. steroidy, výměnu plazmy, intravenózní imunoglobulin) a měli skóre rozšířené stupnice závažnosti postižení (EDSS) $\leq 7,5$ (pacienti se skóre 8,0 byli způsobilí, pokud byl pacient přiměřeně způsobilý k účasti). Pacienti byli vyloučeni v případě, pokud byli již dříve léčeni imunosupresivními terapiemi v intervalu předepsaném pro každou takovou terapii. Základní imunosupresivní terapie pro prevenci atak NMOSD nebyly povoleny. Na počátku léčby inebilizumabem byla v pivotní studii (viz

bod 5.1) podávána 2týdenní kúra perorálních kortikosteroidů (plus 1týdenní postupné snižování dávky).

Pacienti byli léčeni intravenózními infuzemi inebilizumabu 300 mg 1. den a 15. den, nebo odpovídajícím placebem, dále následovalo období až 197 dnů nebo posouzená ataka, nazvané období kontrolované randomizace (RCP). Všechny potenciální ataky byly hodnoceny zaslepeným, nezávislým hodnotícím výborem (AC), který stanovil, zda ataka splnila kritéria definovaná protokolem. Kritéria ataky rozeznávala ataky ve všech oblastech zasažených NMOSD (optická neuritida, myelitida, mozek a mozkový kmen) a zahrnovala kritéria založená výlučně na významných klinických projevech, například kritéria, která rozšiřovala skromnější klinické nálezy o použití MRI (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Přehled kritérií definovaných protokolem pro ataku NMOSD

| Oblast | Reprezentativní příznaky | Pouze klinické nálezy | Klinické PLUS radiologické nálezy |
|--------------|--|---|--|
| Optický nerv | Rozmazané vidění Ztráta zraku Bolest oka | 8 kritérií založených na změnách ostrosti vidění nebo relativní aferentní pupilární defekt (RAPD) | 3 kritéria založená na změnách ostrosti vidění nebo RAPD plus přítomnost odpovídajících nálezů MRI na optickém nervu |
| Mícha | Hluboká nebo kořenová bolest Parestzie končetiny Slabost Dysfunkce svěrače Lhermittova známka (neizolovaná) | 2 kritéria založená na změnách pyramidálního skóre, skóre močového měchýře / střev nebo skóre smyslových funkcí | 2 kritéria založená na změnách pyramidálního skóre, skóre močového měchýře / střev nebo skóre smyslových funkcí PLUS odpovídající nálezy MRI míchy |
| Mozkový kmen | Nauzea Nezvládnutelné zvracení Nezvládnutelné škytání Jiné neurologické známky (např. dvojité vidění, dysartrie, dysfagie, vertigo, okulomotorická obrna, slabost, nystagmus, jiná abnormalita kraniálních nervů) | Žádný | 2 kritéria založená na příznacích nebo změnách funkčního skóre mozku / mozku PLUS odpovídající nálezy MRI mozku |
| Mozek | Encefalopatie Dysfunkce hypotalamu | Žádný | 1 kritérium založené na změnách mozku / smyslového / pyramidálního funkčního skóre PLUS odpovídající nálezy MRI mozku |

Pacienti, kteří zažili ataku stanovenou AC v RCP nebo kteří dokončili návštěvu 197. den bez ataky, vystoupili z RCP a měli možnost zařazení do OLP a zahájit nebo pokračovat v léčbě inebilizumabem.

Celkem bylo zařazeno 230 pacientů: bylo zařazeno 213 pacientů, kteří byli AQP4-IgG séropozitivní, a 17 pacientů, kteří byli séronegativní; 174 pacientů bylo léčeno inebilizumabem a 56 pacientů bylo léčeno placebem v RCP studii. Z 213 AQP4-IgG séropozitivních pacientů bylo 161 léčeno inebilizumabem a 52 pacientů bylo léčeno placebem v RCP studii. Výchozí stav a výsledky účinnosti jsou uvedeny pro AQP4-IgG séropozitivní pacienty.

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly ve výchozím stavu v rámci 2 léčebných skupin vyvážené (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Demografické údaje a výchozí charakteristiky AQP4-IgG séropozitivních NMOSD pacientů

| Charakteristika | Placebo n = 52 | Inebilizumab n = 161 | Celkem n = 213 |
|---|-------------------|-------------------------|-------------------|
| Věk (roky): průměr (směrodatná odchylka [SD]) | 42,4 (14,3) | 43,2 (11,6) | 43,0 (12,3) |
| Věk ≥ 65 let, n (%) | 4 (7,7) | 6 (3,7) | 10 (4,7) |
| Pohlaví: Muži, n (%) | 3 (5,8) | 10 (6,2) | 13 (6,1) |
| Pohlaví: Ženy, n (%) | 49 (94,2) | 151 (93,8) | 200 (93,9) |
| EDSS škála (EDSS): průměr (SD) | 4,35 (1,63) | 3,81 (1,77) | 3,94 (1,75) |
| Doba trvání nemoci (roky): průměr (SD) | 2,92 (3,54) | 2,49 (3,39) | 2,59 (3,42) |
| Počet předchozích relapsů: ≥ 2, n (%) | 39 (75,0) | 137 (85,1) | 176 (82,6) |
| Roční míra výskytu relapsů: průměr (SD) | 1,456 (1,360) | 1,682 (1,490) | 1,627 (1,459) |

U atak NMOSD byla zahájena záchranná terapie podle potřeby. Všichni pacienti byli premedikováni před podáním hodnoceného přípravku, aby se snížilo riziko účinků souvisejících s infuzí.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl čas (dny) od 1. dne do nástupu ataky NMOSD stanovené AC 197. den nebo dříve. Další měření klíčových sekundárních cílových parametrů zahrnovala zhoršení EDSS od výchozího stavu na poslední návštěvě během RCP, změnu skóre nízkokontrastní binokulární ostrosti vidění měřené pomocí Landoltových kruhů v podobě písmene C na poslední návštěvě RCP, kumulativní celkové aktivní léze podle MRI (nové léze zvýrazněné gadoliniem nebo nové/zvětšené T2 léze) během RCP a počet hospitalizací souvisejících s NMOSD. Za zhoršení skóre EDSS u pacienta se považoval případ, kdy bylo splněno jedno z následujících kritérií: (1) zhoršení o 2 nebo více bodů skóre EDSS u pacientů s výchozím skóre 0; (2) zhoršení o 1 nebo více bodů skóre EDSS u pacientů s výchozím skóre 1 až 5; (3) zhoršení o 0,5 bodu nebo více skóre EDSS u pacientů s výchozím skóre 5,5 nebo vyšším. Přestože během OLP nebyl k dispozici žádný komparátor, byla stanovena roční míra výskytu atak v rámci randomizované a otevřené léčby.

Výsledky u AQP4-IgG séropozitivních pacientů jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 1. V této studii léčba inebilizumabem statisticky významně snížila riziko ataky NMOSD stanovené AC v porovnání s léčbou placebem (poměr rizik: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3% snížení rizika ataky NMOSD stanovené AC) u AQP4-IgG séropozitivních pacientů. U AQP4-IgG séronegativních pacientů nebyl pozorován žádný přínos léčby.

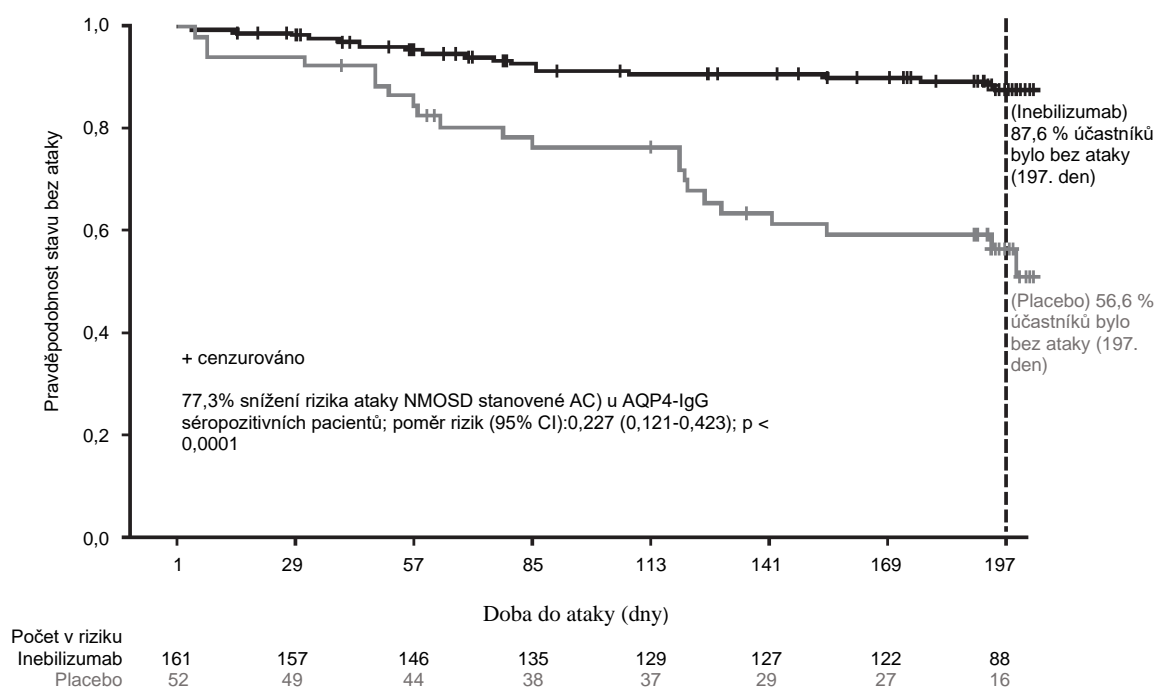
Ve skupině s inebilizumabem bylo zhoršení EDSS významně menší než ve skupině s placebem (14,9 % oproti 34,6 % subjektů). Mezi studijními rameny nebyly rozdíly ve skóre nízkokontrastní binokulární zrakové ostrosti. Průměrný kumulativní počet celkových aktivních MRI lézí (1,7 oproti 2,3) a průměrný kumulativní počet hospitalizací souvisejících s NMOSD (1,0 oproti 1,4) se snížil ve studijní skupině inebilizumabu.

Tabulka 5. Výsledky účinnosti v pivotní klinické studii AQP4-IgG séropozitivních NMOSD

| | Léčebná skupina | |
|---|------------------------|-------------------------|
| | Placebo n = 52 | Inebilizumab n = 161 |
| Doba do ataky určená hodnotícím výborem (primární cílový parametr účinnosti) | | |
| Počet (%) pacientů s atakou | 22 (42,3) | 18 (11,2) |
| Poměr rizik (95% CI) ^a | 0,227 (0,1214; 0,4232) | |
| p-hodnota ^a | < 0,0001 | |

^a Coxova regresní metoda s placebem jakožto referenční skupinou.

Obrázek 1: Kaplanův-Meierův graf doby do první ataky NMOSD stanovené AC během RCP u AQP4-IgG séropozitivních pacientů



AC hodnotící výbor; AQP4-IgG imunoglobulin G proti aquaporinu 4; CI interval spolehlivosti; NMOSD onemocnění ze spektra neuromyelitis optica; RCP randomizované kontrolní období.

Během RCP a OLP byla analyzována roční míra výskytu atak NMOSD stanovených AC jako sekundární cílový parametr a u AQP4-IgG séropozitivních pacientů léčených inebilizumabem byl výsledek 0,09.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s inebilizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v NMOSD (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Inebilizumab je podáván jako intravenózní infuze.

Distribuce

Na základě farmakokinetické analýzy populace byl odhadovaný typický centrální a periferní distribuční objem inebilizumabu 2,95 l, resp. 2,57 l.

Biotransformace

Inebilizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která je degradována proteolytickými enzymy široce distribuovanými v těle.

Eliminace

U dospělých pacientů s NMOSD byl terminální poločas eliminace přibližně 18 dnů. Z populační farmakokinetické analýzy byla odhadnuta systémová clearance inebilizumabu eliminační cestou prvního řádu 0,19 l/den. Při nízkých úrovních farmakokinetické expozice bylo pravděpodobné, že inebilizumab podléhá clearance mediované receptorem (CD19), která klesala s dobou pravděpodobně v důsledku deplece B-buněk na základě léčby inebilizumabem.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Inebilizumab nebyl studován u dospívajících nebo dětí.

Osoby pokročilejšího věku

Na základě populační farmakokinetické analýzy věk neovlivňoval clearance inebilizumabu.

Pohlaví, rasa

Populační farmakokinetická analýza indikovala, že neexistuje významný účinek pohlaví a rasy na clearance inebilizumabu.

Porucha funkce ledvin

Nebyly prováděny žádné konvenční klinické studie pro hodnocení účinku poruchy funkce ledvin na inebilizumab. Díky velké molekulové hmotnosti a hydrodynamické velikosti IgG monoklonální protilátky se neočekává, že bude inebilizumab filtrován přes glomeruly. Z populační farmakokinetické analýzy vyplynulo, že clearance inebilizumabu u pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin byla srovnatelná s pacienty s normální odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace.

Porucha funkce jater

Nebyly prováděny žádné konvenční klinické studie pro hodnocení účinku poruchy funkce jater na inebilizumab. V klinických studiích nebyly účinku inebilizumabu vystaveny žádné subjekty se závažnou poruchou funkce jater. IgG monoklonální protilátky se primárně neodbourávají jaterní drahou; proto se neočekává, že změna funkce ovlivní clearance inebilizumabu. Na základě populační farmakokinetické analýzy neměly výchozí biomarkery funkce jater (AST, ALP a bilirubin) žádný klinicky důležitý účinek na clearance inebilizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Inebilizumab byl hodnocen v kombinované studii fertility a embryo-fetálního vývoje u samicích a samčích huCD19 Tg myši při intravenózních dávkách 3 a 30 mg/kg. Nedošlo k žádnému účinku na embryo-fetální vývoj, avšak v souvislosti s léčbou došlo ke snížení indexu fertility při obou testovaných dávkách. Důležitost tohoto nálezu u lidí není známá. Navíc došlo k poklesu v populacích B-buněk v místě vývoje B-buněk u plodu myši narozených zvířatům léčeným inebilizumabem v porovnání s potomstvem kontrolních zvířat, což naznačuje, že inebilizumab prochází placentou a způsobuje depleci B-buněk.

V kombinované studii fertility a embryo-fetálního vývoje byly odebrány toxikokinetické vzorky pouze zřídkka; na základě první maximální koncentrace dávky (C_{max}) byly násobky expozice pro 3 a 30 mg/kg u samicích huCD19 Tg myši 0,4krát, resp. 4krát vyšší pro klinickou terapeutickou dávku 300 mg.

Ve studii prenatalního/postnatalního vývoje u transgenních myši způsobilo podávání inebilizumabu samicím zvířat od 6. dne gestace do 20. dne laktace vznik populací s deplecí B-buněk u potomstva 50. postnatalní den. Populace B-buněk u potomstva se obnovily 357. postnatalní den. Imunitní odpověď na neoantigen u potomstva zvířat léčených inebilizumabem poklesla relativně vůči potomstvu u kontrolních zvířat, což naznačuje zhoršení normální funkce B-buněk.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Chlorid sodný
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 80 [E433]
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky

Doba použitelnosti po naředění

Připravený infuzní roztok je zapotřebí podat okamžitě. Pokud nebude podán okamžitě, uchovávejte jej před zahájením infuze až 24 hodin v chladničce při 2 °C až 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentráту v injekční lahvičce ze skla typu 1 s elastomerní zátkou a mlhavě šedivým hliníkovým odtrhávacím pertlem.
Velikost balení 3 injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro uchování

Příprava infuzního roztoku

Před zahájením intravenózní infuze je nutné uchovávat připravený infuzní roztok při pokojové teplotě od 20 °C do 25 °C.

Koncentrát je nutné vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změny zbarvení. Pokud bude roztok zakalený, bude mít změněnou barvu nebo bude obsahovat diskrétní cizorodé částice, injekční lahvičku je nutné zlikvidovat.

- Injekční lahvičkou netřepejte.
- Injekční lahvičku je nutno uchovávat ve svislé poloze.
- Použijte intravenózní vak s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). K naředění inebilizumabu nepoužívejte jiná ředidla, protože jejich použití nebylo testováno.

- Z každé ze 3 injekčních lahviček obsažených v krabici odeberte 10 ml přípravku Uplizna a převed'te celkem 30 ml do 250ml intravenózního vaku. Promíchejte naředěný roztok jemným obrácením dnem vzhůru. Roztok neprotřepávejte.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1602/001

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. dubna 2022.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku UPLIZNA na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) odsouhlasit obsah a formát edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech ostatních aspektů programu s příslušným národním regulačním orgánem.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde bude přípravek UPLIZNA uváděn na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u kterých se předpokládá, že budou přípravek UPLIZNA předepisovat a používat, měli přístup k níže uvedenému edukačnímu balíčku nebo jim byl poskytnut:

- Karta pacienta

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové informace:

- Co je inebilizumab a jak účinkuje
- Co jsou neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD)
- Informace, že léčba inebilizumabem může zvýšit riziko závažných infekcí, reaktivace viru, oportunních infekcí a PML
- Upozornění, že v případě výskytu známek a příznaků infekce a PML je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc
- Upozornění pro zdravotnické pracovníky, kteří budou pacienta kdykoli ošetřovat, a to včetně urgentních stavů, že je pacient léčen inebilizumabem
- Kontaktní údaje ošetřujícího lékaře/centra

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Uplizna 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
inebilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje inebilizumabum 100 mg (10 mg/ml)

Po naředění je konečná koncentrace roztoku, který bude podáván infuzí, 1,0 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát trehalosy a voda pro injekci.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
3 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání.
Před podáním se musí naředit.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Neprotřepávejte.
Injekční lahvičky uchovávejte ve svislé poloze.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti po naředění

Připravený infuzní roztok podávejte okamžitě. Pokud nebude podán okamžitě, uchovávejte jej před zahájením infuze až 24 hodin v chladničce při 2 °C až 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové teplotě.

Datum likvidace

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Horizon Therapeutics Ireland DAC

70 St. Stephen's Green

Dublin 2

D02 E2X4

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1602/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SKLENĚNÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Uplizna 100 mg sterilní koncentrát
inebilizumabum
Pro i.v. podání po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neprotřepávejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg/ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Uplizna 100 mg koncentrát pro infuzní roztok inebilizumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Uplizna a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Uplizna podáván
3. Jak se přípravek Uplizna podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Uplizna uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Uplizna a k čemu se používá

Přípravek Uplizna obsahuje léčivou látku inebilizumab a patří do třídy léků nazývaných monoklonální protilátky. Je to bílkovina, která cílí na buňky produkující protilátky v imunitním systému (přirozená obrana těla) nazývané B-buňky.

Přípravek Uplizna se používá ke snížení rizika záchvatů u dospělých se vzácným onemocněním nazývaným neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD), které postihuje zrakové nervy a míchu. Má se za to, že onemocnění je způsobeno tím, že imunitní systém mylně napadá nervy v těle. Přípravek Uplizna se podává pacientům s NMOSD, jejichž B-buňky produkují protilátky proti akvaporinu 4, bílkovině, která hraje důležitou roli ve funkci nervu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uplizna používat

Přípravek Uplizna nepoužívejte

- jestliže jste **alergický(á) na inebilizumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte závažnou aktivní infekcí, jako je hepatitida B (žloutenka typu B).
- jestliže máte aktivní nebo neléčenou latentní (bezpříznakovou) tuberkulózu.
- jestliže máte v anamnéze progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML), méně častou, ale závažnou infekci mozku způsobenou virem.
- jestliže Vám bylo sděleno, že máte závažné problémy se svým imunitním systémem.
- jestliže máte zhoubný nádor.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Uplizna se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte infekci nebo si myslíte, že ji máte.

- jste užíval(a), užíváte nebo plánujete užívat léky, které ovlivňují Váš imunitní systém, nebo jinou léčbu na NMOSD. Tyto léky u Vás mohou zvýšit riziko, že dostanete infekci.
- jste někdy měl(a) **hepatitidu B** nebo jste přenašečem viru hepatitidy B.
- jste nedávno absolvoval(a) očkování nebo máte naplánované jakékoliv očkování. Všechny požadované vakcíny byste měl(a) dostat nejméně 4 týdny před zahájením léčby přípravkem Uplizna.

Účinky související s infuzí

Přípravek Uplizna může způsobovat reakce související s infuzí, které mohou zahrnovat bolest hlavy, pocit na zvracení (nevolnost), ospalost, dušnost, horečku, bolest svalů, vyrážku nebo další příznaky. Pokud se objeví příznaky, léčbu je možné přerušit nebo ukončit.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím, protože u této populace nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Uplizna

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Přípravek Uplizna nemá být během těhotenství používán, protože tento přípravek může procházet placentou a ovlivnit nenarozené dítě. Pokud můžete otěhotnět, používejte nepřetržitě prevenci početí (antikoncepci), jakmile začnete používat přípravek Uplizna. Pokud Vám lékař doporučí ukončit léčbu, pokračujte v užívání/používání antikoncepce, dokud neuplyne 6 měsíců od Vaší poslední infuze.

Kojení

Není známo, zda přípravek Uplizna přechází do lidského mateřského mléka. Pokud kojíte, obraťte se na svého lékaře s dotazem na nejlepší způsob krmení svého dítěte, pokud se začnete léčit přípravkem Uplizna.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek Uplizna ovlivní Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Uplizna obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 48 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné infuzi. To odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Uplizna podává

Přípravek Uplizna se podává kapačkou (infuzí) do žíly za dohledu lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s NMOSD.

Doporučená dávka je 300 mg.

Po první dávce následuje za 2 týdny druhá dávka a poté dávka každých 6 měsíců.

Půl hodiny až hodinu před infuzí Vám budou podány jiné léčivé přípravky, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků. Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou sledovat během infuze a hodinu poté.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař s Vámi před léčbou probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí rizika a přínosy přípravku Uplizna.

Závažné nežádoucí účinky

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou reakce spojené s infuzí a infekce (viz bod 2). Tyto nežádoucí účinky mohou nastat kdykoliv během léčby nebo dokonce poté, co Vaše léčba skončila. Současně můžete mít více než jeden nežádoucí účinek. Pokud budete mít reakci související s infuzí nebo infekcí, neprodleně zavolejte svému lékaři nebo jej navštivte.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- infekce močového měchýře
- infekce v nose, krku, vedlejších nosních dutinách a/nebo plicích
- prosté nachlazení
- chřipka
- bolest kloubu
- bolest zad
- snížené hodnoty imunoglobulinů

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- nižší než normální počet bílých krvinek v krvi, někdy se objevují za 4 týdny od poslední dávky přípravku Uplizna nebo i později
- otoky vedlejších nosních dutin obvykle způsobené infekcí
- zápal plic (plicní infekce)
- celulitida, potenciálně závažná infekce kůže způsobená bakteriemi
- pásový opar (herpes zoster, bolestivá vyrážka s tvorbou puchýřů na jedné části těla)
- reakce na infuzi přípravku Uplizna (viz Reakce související s infuzí výše)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

- infekce v krvi (sepsy), neobvykle závažná reakce na infekci
- progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), méně častá, ale závažná mozková infekce způsobená virem
- absces (infekce pod kůží obvykle vyvolaná bakteriemi)
- zánět průdušinek (bronchiolitida), infekce dýchacích cest způsobená virem

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Uplizna uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete částicové hmoty a změny barvy.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Uplizna obsahuje

- Léčivou látkou je inebilizumabum.
- Jedna injekční lahvička obsahuje inebilizumabum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát trehalosy a voda pro injekci.

Jak přípravek Uplizna vypadá a co obsahuje toto balení

Uplizna 100 mg koncentrát pro infuzní roztok je čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý roztok dodávaný v krabičce obsahující 3 injekční lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublín 2
D02 E2X4
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.