

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uplizna 100 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de inebilizumab en 10 ml a una concentración de 10 mg/ml. La concentración final después de la dilución es 1,0 mg/ml.

Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en la línea celular de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 16,1 mg de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 280 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Uplizna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) que son seropositivos para los anticuerpos antiacuaporina-4 de inmunoglobulina G (AQP4-IgG) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del TENMO y con acceso al apoyo médico adecuado para tratar posibles reacciones graves, como reacciones graves relacionadas con la perfusión.

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones a la perfusión durante y al menos una hora después de finalizar la perfusión (ver sección 4.4).

Evaluaciones antes de la primera dosis de inebilizumab

Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas para

- Inmunoglobulinas séricas cuantitativas, recuento de linfocitos B y recuento sanguíneo completo (RSC), incluidos los diferenciales (ver las secciones 4.3 y 4.4)
- Prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) (ver las secciones 4.3 y 4.4)

- Prueba de detección del virus de la hepatitis C (VHC) y comienzo del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab (ver sección 4.4)
- Evaluar la tuberculosis activa y una prueba de detección de infección latente (ver las secciones 4.3 y 4.4)

Todas las inmunizaciones se deben administrar según las pautas de inmunización al menos 4 semanas antes del inicio de inebilizumab en el caso de las vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados (ver sección 4.4).

Si se cree que la pérdida de eficacia se debe a la inmunogenicidad, el médico debe realizar un seguimiento de los recuentos de linfocitos B como una medida directa del impacto clínico (ver sección 5.1).

Posología

Dosis iniciales

La dosis de carga recomendada es de 300 mg (3 viales de 100 mg) mediante perfusión intravenosa seguida 2 semanas más tarde de una segunda perfusión intravenosa de 300 mg.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg mediante perfusión intravenosa cada 6 meses. Inebilizumab está indicado para el tratamiento crónico.

Dosis retrasadas u omitidas

Si se omite una perfusión de inebilizumab, se debe administrar lo antes posible y no retrasarla hasta la siguiente dosis programada.

Premedicación para reacciones relacionadas con la perfusión

Valoración de infección

Antes de cada perfusión de inebilizumab, se debe determinar si existe una infección importante desde el punto de vista clínico. En caso de infección, se debe retrasar la perfusión de inebilizumab hasta que se resuelva la infección.

Premedicación necesaria

Se debe administrar premedicación con un corticoesteroide (p. ej., entre 80 y 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusión de inebilizumab, un antihistamínico (p. ej., entre 25 y 50 mg de difenhidramina por vía oral o equivalente) y un antipirético (p. ej., entre 500 y 650 mg de paracetamol por vía oral o equivalente) aproximadamente entre 30 y 60 minutos antes de cada perfusión de inebilizumab (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se ha administrado inebilizumab a 6 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en estudios clínicos. Según los datos limitados disponibles, no se considera necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado inebilizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Sin embargo, no se justifica el ajuste de la dosis basado en la función renal o hepática porque los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina (Ig) G no se eliminan principalmente por las vías renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de inebilizumab en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía intravenosa.

No se deben agitar los viales.

Los viales se deben conservar en posición vertical.

La solución preparada se debe administrar por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión a una velocidad creciente hasta su finalización (aproximadamente 90 minutos) a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas de 0,2 o 0,22 micrones de acuerdo con el programa de la Tabla 1.

Tabla 1. Velocidad de perfusión recomendada para la administración cuando se diluye en una bolsa intravenosa de 250 ml

Tiempo transcurrido (minutos)	Velocidad de perfusión (ml/hora)
0-30	42
31-60	125
61-finalización	333

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Infección activa grave, incluida una infección crónica activa como la hepatitis B
- Tuberculosis activa o latente no tratada
- Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Estado de inmunodepresión grave
- Neoplasias activas

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Inebilizumab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad como cefalea, náuseas, somnolencia, disnea, fiebre, mialgia, erupción u otros síntomas. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes con la primera perfusión, pero se observaron durante las perfusiones posteriores. Aunque son raras, se produjeron reacciones a la perfusión graves en los ensayos clínicos de inebilizumab (ver sección 4.8).

Antes de la perfusión

Se debe administrar premedicación con un corticoesteroide (p. ej., entre 80 y 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o equivalente), un antihistamínico (p. ej., entre 25 y 50 mg de difenhidramina por vía oral o equivalente) y un antipirético (p. ej., entre 500 y 650 mg de paracetamol por vía oral o equivalente) (ver sección 4.2). En el estudio pivotal se administró al comienzo del tratamiento con inebilizumab un ciclo de 2 semanas de corticoesteroides orales (más una reducción gradual de 1 semana) (ver sección 5.1).

Durante la perfusión

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones relacionadas con la perfusión. Las recomendaciones de tratamiento de las reacciones a la perfusión dependen del tipo y la gravedad de la reacción. En el caso de reacciones a la perfusión potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento de forma inmediata y permanente, y se debe administrar el tratamiento complementario adecuado. En el caso de reacciones a la perfusión menos graves, el tratamiento puede implicar detener temporalmente la perfusión, reducir la velocidad de perfusión y/o administrar un tratamiento sintomático.

Después de la perfusión

Se debe vigilar al paciente para detectar reacciones a la perfusión durante al menos una hora después de finalizar la perfusión.

Infecciones

Inebilizumab provoca una disminución del recuento de linfocitos en sangre periférica y en las concentraciones de Ig, esto es coherente con el mecanismo de acción de la disminución de linfocitos B. También se informó de disminución en el recuento de neutrófilos. Por tanto, inebilizumab puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones (ver sección 4.8).

Se debe obtener un recuento sanguíneo completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses previos) que incluya diferenciales e inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab. También se recomiendan evaluaciones periódicas del RSC, incluidos diferenciales e inmunoglobulinas, durante el tratamiento y después de la interrupción de este hasta que se produzca la repleción de linfocitos B. Antes de cada perfusión de inebilizumab, se debe determinar si existe una infección importante desde el punto de vista clínico. En caso de infección, se debe retrasar la perfusión de inebilizumab hasta que se resuelva la infección. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico sobre los síntomas de infección. Se debe considerar la interrupción del tratamiento si un paciente presenta una infección oportunista grave o infecciones recurrentes si los niveles de Ig indican una alteración inmunitaria.

Las infecciones más frecuentes notificadas por pacientes con TENMO tratados con inebilizumab durante el período controlado aleatorizado (PCA) y el período abierto (PA) incluyeron infección del tracto urinario (26,2 %), nasofaringitis (20,9 %), infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), influenza (8,9 %) y bronquitis (6,7 %).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha observado riesgo de reactivación del VHB con otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B. Los pacientes con VHB crónico fueron excluidos de los ensayos clínicos con inebilizumab. Se debe realizar una prueba de detección del VHB a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab. Inebilizumab no se debe administrar a pacientes con hepatitis activa debido al VHB que son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis HBsAg B (AgsHB) o el anticuerpo antinuclear de la hepatitis B (AcnHB). Los pacientes que sean portadores crónicos del VHB [AgsHB+] deben consultar a un experto en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo (ver sección 4.3).

Virus de la hepatitis C

Los pacientes positivos para el VHB fueron excluidos de los ensayos clínicos con inebilizumab. Se requiere una prueba de detección inicial del VHC para detectar e iniciar el tratamiento antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realizar una prueba de detección de infección latente. En el caso de pacientes con tuberculosis activa o prueba de detección de tuberculosis positiva sin antecedentes de tratamiento adecuado, se debe consultar a expertos en enfermedades infecciosas antes de iniciar el tratamiento con inebilizumab.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección vírica oportunista del cerebro causada por el virus John Cunningham (VJC) que suele ocurrir en pacientes inmunodeprimidos y que puede provocar la muerte o una discapacidad grave. Se ha observado infección por VJC que da lugar a LMP en pacientes tratados con otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B.

En los ensayos clínicos de inebilizumab, un participante falleció tras el desarrollo de lesiones cerebrales nuevas para las que no se pudo determinar un diagnóstico definitivo. Sin embargo, el diagnóstico diferencial incluyó ataque atípico de TENMO, LMP o encefalomielitis diseminada aguda.

Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los resultados de las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) que puedan ser indicativos de LMP. Los resultados de la RMN pueden ser evidentes antes que los signos o los síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad.

Al primer signo o síntoma indicativo de LMP, se debe suspender el tratamiento con inebilizumab hasta que se haya descartado la LMP. Se debe considerar una evaluación adicional, incluida la consulta con un neurólogo, una RMN preferiblemente con contraste, pruebas del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del VJC y evaluaciones neurológicas repetidas. Si se confirma, se debe interrumpir el tratamiento con inebilizumab.

Neutropenia tardía

Se han notificado casos de neutropenia de comienzo tardío (ver sección 4.8). Aunque algunos casos fueron de grado 3, la mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2. Se han notificado casos de neutropenia de comienzo tardío al menos 4 semanas después de la última perfusión de inebilizumab. En pacientes con signos y síntomas de infección, se recomienda la medición de neutrófilos en sangre.

Tratamiento de los pacientes gravemente inmunodeprimidos

Los pacientes en un estado de inmunodepresión grave no deben recibir tratamiento hasta que se resuelva el trastorno (ver sección 4.3).

Inebilizumab no se ha probado junto con otros inmunodepresores. Si se combina con otro tratamiento inmunodepresor, se debe considerar la posibilidad de un aumento de los efectos inmunodepresores.

No se han estudiado pacientes con una inmunodeficiencia congénita o adquirida conocida, incluida la infección por el VIH o la esplenectomía.

Vacunas

Todas las inmunizaciones se deben administrar según las pautas de inmunización al menos 4 semanas antes del inicio de inebilizumab. No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados tras el tratamiento con inebilizumab, y no se recomienda la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados durante el tratamiento y hasta la repleción de linfocitos B.

Los lactantes de madres expuestas a inebilizumab durante el embarazo no deben recibir vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados antes de confirmar la recuperación de los recuentos de linfocitos B en el lactante. La disminución del número de linfocitos B en estos recién nacidos expuestos puede aumentar el riesgo de las vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados. Las vacunas no vivas, según se indique, se pueden administrar antes de la recuperación del número de linfocitos B y de la disminución de la concentración de Ig, pero se debe considerar la consulta con un especialista cualificado para evaluar si se aumentó una respuesta inmunitaria protectora.

Tiempo de repleción de linfocitos B

Se desconoce el tiempo de repleción de linfocitos B tras la administración de inebilizumab. La disminución del número de linfocitos B por debajo del límite inferior de la normalidad se mantuvo en el 94 % de los pacientes durante al menos 6 meses después del tratamiento.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de inebilizumab durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (ver sección 4.6). Se debe indicar a las pacientes que si están embarazadas o tienen previsto quedarse embarazadas mientras toman inebilizumab, deben informar a su profesional sanitario. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que dan como resultado tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante y hasta 6 meses después de la última administración de Uplizna.

Neoplasia maligna

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasia maligna. Sobre la base de la experiencia limitada con inebilizumab en TENMO (ver sección 4.8), los datos actuales no parecen indicar ningún aumento del riesgo de neoplasia maligna. Sin embargo, en este momento no se puede excluir el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 48,3 mg de sodio por dosis equivalente al 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La vía de eliminación principal de los anticuerpos terapéuticos es la depuración por el sistema reticuloendotelial. Las enzimas del citocromo P450, las bombas de salida y los mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración de los anticuerpos terapéuticos. Por tanto, el posible riesgo de interacciones farmacocinéticas entre inebilizumab y otros medicamentos es bajo.

Vacunas

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuados tras el tratamiento con inebilizumab. La respuesta a la inmunización podría verse afectada cuando disminuye el número de linfocitos B. Se recomienda que los pacientes completen las inmunizaciones antes del inicio del tratamiento con inebilizumab (ver sección 4.4).

Inmunodepresores

Inebilizumab se ha probado y está destinado a ser utilizado como monoterapia para esta indicación. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia de la combinación de inebilizumab con otros inmunodepresores. En el estudio pivotal, se administró un ciclo de 2 semanas de corticoesteroides

orales (más una reducción gradual de 1 semana) a todos los participantes después de la primera administración de inebilizumab.

El uso concomitante de inebilizumab con inmunodepresores, incluidos los corticosteroides sistémicos, puede aumentar el riesgo de infección. Los efectos de inebilizumab sobre los linfocitos B y las inmunoglobulinas pueden persistir durante 6 meses o más después de la administración.

Al iniciar el tratamiento con inebilizumab después de otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados o al iniciar otros tratamientos inmunodepresores con efectos inmunitarios prolongados después de inebilizumab, se debe tener en cuenta la duración y el modo de acción de estos medicamentos debido a los posibles efectos inmunodepresores aditivos (ver sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que dan como resultado tasas de embarazo inferiores al 1 %) durante y hasta 6 meses después de la última administración de Uplizna.

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de inebilizumab en mujeres embarazadas. Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado y se sabe que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria. Se han notificado casos de disminución transitoria del número de linfocitos B periféricos y linfocitopenia en lactantes de madres expuestas a otros anticuerpos que disminuyen el número de linfocitos B durante el embarazo.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción; sin embargo, han mostrado una disminución del número de linfocitos B en el hígado fetal de la progeñe (ver sección 5.3).

Se debe evitar el tratamiento con inebilizumab durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

En el caso de exposición durante el embarazo, se puede prever una disminución del número de linfocitos B en los recién nacidos debido a las propiedades farmacológicas del medicamento y a los resultados de los estudios en animales (ver sección 5.3). Se desconoce la posible duración de la disminución del número de linfocitos B en lactantes expuestos a inebilizumab en el útero y la repercusión de la disminución del número de linfocitos B en la seguridad y la eficacia de las vacunas (ver las secciones 4.4 y 5.1). Por consiguiente, los recién nacidos deben ser vigilados para detectar una disminución del número de linfocitos B y las inmunizaciones con vacunas elaboradas con virus vivos, como la vacuna bacilo Calmette-Guérin (BCG), deben posponerse hasta que se recupere el número de linfocitos B del lactante (ver sección 4.4).

Lactancia

No se ha estudiado el uso de inebilizumab en mujeres durante la lactancia. Se desconoce si inebilizumab se excreta en la leche materna. En los seres humanos, la excreción de anticuerpos IgG en la leche ocurre durante los primeros días después del nacimiento, la cual disminuye a concentraciones bajas poco tiempo después.

Por consiguiente, no se puede excluir el riesgo para el lactante durante este período corto.

Posteriormente, Uplizna se puede utilizar durante la lactancia si la situación clínica de la mujer lo requiere. Sin embargo, si la paciente fue tratada con Uplizna hasta los últimos meses del embarazo, la lactancia se puede iniciar inmediatamente después del nacimiento.

Fertilidad

Existen datos limitados sobre el efecto de inebilizumab sobre la fertilidad humana; sin embargo, los estudios en animales han demostrado una fertilidad reducida. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados no clínicos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha indican que la influencia de inebilizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con inebilizumab fueron infección del tracto urinario (26,2 %), nasofaringitis (20,9 %), infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), artralgia (17,3 %) y dolor de espalda (13,8 %) tanto en el PCA como en el PA.

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con inebilizumab en el PCA y el PA fueron infecciones (11,1 %) (incluidas infecciones del tracto urinario (4,0 %), neumonía (1,8 %) y TENMO (1,8 %)).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico de inebilizumab en TENMO se enumeran en la Tabla 2 según las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio, nasofaringitis, influenza	Muy frecuentes
	Neumonía, celulitis, herpes zóster, sinusitis	Frecuentes
	Sepsis, absceso subcutáneo, bronquiolitis	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, Neutropenia, Neutropenia de comienzo tardío	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Inmunoglobulinas disminuidas	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Inebilizumab puede causar reacciones relacionadas con la perfusión que pueden incluir cefalea, náuseas, somnolencia, disnea, fiebre, mialgia, erupción u otros síntomas. Todos los pacientes recibieron premedicación. Se observaron reacciones a la perfusión en el 9,2 % de los pacientes con TENMO durante el primer ciclo de inebilizumab en comparación con el 10,7 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes con la primera perfusión, pero se observaron durante las perfusiones posteriores. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas en pacientes tratados con inebilizumab fueron de intensidad leve o moderada.

Infecciones

El 74,7 % de los pacientes con TENMO tratados con inebilizumab en el PCA y el PA notificaron una infección. Las infecciones más frecuentes incluyeron infección del tracto urinario (26,2 %), nasofaringitis (20,9 %), infección del tracto respiratorio superior (15,6 %), influenza (8,9 %) y bronquitis (6,7 %). Las infecciones graves notificadas por más de un paciente tratado con inebilizumab fueron infección del tracto urinario (4,0 %) y neumonía (1,8 %). Para conocer las medidas a tomar en caso de infección ver sección 4.4.

Infecciones graves y oportunistas

Durante el PCA, no se produjeron infecciones oportunistas en ninguno de los grupos de tratamiento y se produjo una única reacción adversa infecciosa de grado 4 (neumonía atípica) en un paciente tratado con inebilizumab. Durante el PA, 2 pacientes tratados con inebilizumab (0,9 %) presentaron una infección oportunista (una de las cuales no se confirmó) y 3 pacientes tratados con inebilizumab (1,4 %) presentaron una reacción adversa infecciosa de grado 4. Para conocer las medidas a tomar en caso de infección ver sección 4.4.

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas disminuidas

De acuerdo con su mecanismo de acción, las concentraciones promedio de inmunoglobulina disminuyeron con el uso de inebilizumab. Al final del PCA de 6,5 meses, la proporción de pacientes con concentraciones por debajo del límite inferior de la normalidad fue la siguiente: IgA 9,8 % con inebilizumab y 3,1 % con placebo, IgE 10,6 % con inebilizumab y 12,5 % con placebo, IgG 3,8 % con inebilizumab y 9,4 % con placebo e IgM 29,3 % con inebilizumab y 15,6 % con placebo. Se notificó una única reacción adversa de IgG disminuidas (grado 2, durante el PA). La proporción de pacientes tratados con inebilizumab con concentraciones de IgG por debajo del límite inferior de la normalidad en el año 1 fue del 7,4 % y en el año 2 fue del 9,9 %. Con una mediana de exposición de 3,2 años, la frecuencia de disminución moderada de IgG (300 a < 500 mg/dl) fue del 14,2 % y la frecuencia de disminución grave de IgG (< 300 mg/dl) fue del 3,6 %.

Recuentos de neutrófilos disminuidos

Después de 6,5 meses de tratamiento, se observaron recuentos de neutrófilos de entre $1,0-1,5 \times 10^9/l$ (grado 2) en el 7,5 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,8 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de neutrófilos de entre $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (grado 3) en el 1,7 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 0 % de los pacientes tratados con placebo. La neutropenia fue generalmente transitoria y no se asoció a infecciones graves.

Recuentos de linfocitos disminuidos

Después de 6,5 meses de tratamiento, se observó una disminución de los recuentos de linfocitos con más frecuencia en los pacientes tratados con inebilizumab que con placebo: se observaron recuentos de linfocitos de entre $500-< 800/mm^3$ (grado 2) en el 21,4 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 12,5 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de linfocitos entre $200-< 500/mm^3$ (Grado 3) en el 2,9 % de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,8 % de los pacientes tratados con placebo. Este resultado es coherente con el mecanismo de acción de la disminución de los recuentos de linfocitos B, ya que los linfocitos B son un subconjunto de la población de linfocitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de inebilizumab probada en pacientes autoinmunes fue de 1.200 mg, administrados en dos perfusiones intravenosas de 600 mg separadas por 2 semanas. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas en el estudio clínico fundamental de inebilizumab.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; la perfusión se debe interrumpir inmediatamente y el paciente debe ser observado para detectar reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). El paciente debe ser vigilado estrechamente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento de apoyo según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunodepresores, inmunodepresores selectivos, código ATC: L04AA47

Mecanismo de acción

Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a CD19, un antígeno de superficie celular presente en los linfocitos B precursores y maduros, incluidos los plasmablastos y algunas células plasmáticas. Después de la unión de la superficie celular a los linfocitos B, inebilizumab es compatible con la citólisis celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA). Se cree que los linfocitos B juegan un papel esencial en la patogénesis del TENMO. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual inebilizumab ejerce sus efectos terapéuticos en el TENMO, pero se supone que implica la disminución de los recuentos de linfocitos B y puede incluir la supresión de la secreción de anticuerpos, presentación de antígenos, interacción linfocito B-linfocito T y producción de mediadores inflamatorios.

Efectos farmacodinámicos

Se evaluó la farmacodinámica de inebilizumab en un ensayo de linfocitos B CD20+, ya que inebilizumab puede interferir con el ensayo de linfocitos B CD19+. El tratamiento con inebilizumab reduce los recuentos de linfocitos B CD20+ en sangre 8 días después de la perfusión. En un estudio clínico de 174 pacientes, los recuentos de linfocitos B CD20+ se redujeron por debajo del límite inferior de la normalidad en 4 semanas en el 100 % de los pacientes tratados con inebilizumab y permanecieron por debajo del límite inferior de la normalidad en el 94 % de los pacientes durante 28 semanas después del inicio del tratamiento. Se desconoce el tiempo de repleción de linfocitos B tras la administración de inebilizumab.

En el estudio pivotal de pacientes con TENMO, la prevalencia de anticuerpos antifármaco (AAF) fue del 14,7 % al final del PA; la incidencia general de AAF aparecidos durante el tratamiento fue del 7,1 % (16 de 225) y la aparición y el título de los momentos positivos para AAF disminuyeron con el tiempo con el tratamiento con inebilizumab. El estado de AAF positivo pareció no tener una repercusión importante desde el punto de vista clínico en los parámetros FC y FD (linfocitos B) y no tuvo repercusión en el perfil de seguridad a largo plazo. No hubo un efecto evidente del estado de los AAF sobre el resultado de eficacia; sin embargo, las consecuencias no se pueden evaluar por completo debido a la baja incidencia de AAF asociada al tratamiento con inebilizumab.

Eficacia clínica y seguridad

Se estudió la eficacia de inebilizumab para el tratamiento del TENMO en un ensayo clínico aleatorizado (3:1), doble ciego, controlado con placebo en adultos con TENMO seropositivos o seronegativos para AQP4-IgG. El estudio incluyó a pacientes que habían experimentado al menos un ataque agudo de TENMO en el año anterior o al menos 2 ataques en los 2 años anteriores que requirieron tratamiento de rescate (p. ej., esteroides, recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa) y tenían una puntuación $\leq 7,5$ en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) (los pacientes con una puntuación de 8,0 eran aptos si podían participar razonablemente). Se excluyó a los pacientes si habían sido tratados previamente con tratamientos inmunodepresores dentro de un intervalo especificado para cada uno de estos tratamientos. No se permitieron los tratamientos inmunodepresores de fondo para la prevención de ataques de TENMO. En el estudio pivotal se administró al comienzo del tratamiento con inebilizumab un ciclo de 2 semanas de corticoesteroides orales (más una reducción gradual de 1 semana).

Los pacientes fueron tratados con perfusiones intravenosas de 300 mg de inebilizumab el día 1 y el día 15, o un placebo equivalente, y luego se les hizo un seguimiento durante un período de hasta 197 días o un ataque validado, denominado período controlado aleatorizado (PCA). Todos los posibles ataques fueron evaluados por un Comité de Validación (CV) que desconocía la asignación del tratamiento e

independiente, que determinó si el ataque cumplía con los criterios definidos por el protocolo. Los criterios de ataque reconocieron ataques en todos los dominios afectados por el TENMO (neuritis óptica, mielitis, cerebro y tronco encefálico) e incluyeron criterios basados exclusivamente en manifestaciones clínicas considerables, así como criterios que aumentaron los resultados clínicos más modestos con el uso de RMN (ver Tabla 3).

Tabla 3. Descripción general de los criterios definidos según el protocolo para un ataque de TENMO

Dominio	Síntomas representativos	Solo signos clínicos	Signos clínicos MÁS radiológicos
Nervio óptico	Visión borrosa Pérdida de visión Dolor ocular	8 criterios basados en cambios en la agudeza visual o alteración parcial de reflejo pupilar aferente (APRPA)	3 criterios basados en cambios en la agudeza visual o APRPA más la presencia de hallazgos correspondientes de la RMN del nervio óptico
Médula espinal	Dolor profundo o radicular Parestesia en las extremidades Debilidad Disfunción del esfínter Signo de Lhermitte (no de forma aislada)	2 criterios basados en cambios en las puntuaciones funcionales piramidales, vesicales/intestinales o sensoriales	2 criterios basados en cambios en las puntuaciones funcionales piramidales, vesicales/intestinales o sensoriales MÁS los hallazgos correspondientes de la RMN de la médula espinal
Tronco encefálico	Náuseas Vómitos intratables Hipo intratable Otros signos neurológicos (p. ej., visión doble, disartria, disfagia, vértigo, parálisis oculomotora, debilidad, nistagmo, otra anomalía de los pares craneales)	Ninguno	2 criterios basados en síntomas o cambios en las puntuaciones funcionales del tronco encefálico/cerebeloso MÁS los hallazgos correspondientes en la RMN del tronco encefálico
Cerebro	Encefalopatía Disfunción hipotalámica	Ninguno	1 criterio basado en cambios en las puntuaciones funcionales cerebrales/sensoriales/piramidales MÁS los hallazgos correspondientes de la RMN del cerebro

Los pacientes que experimentaron un ataque determinado por el CV en el PCA, o que completaron la visita del día 197 sin un ataque, salieron del PCA y tuvieron la opción de inscribirse en un PA e iniciar o continuar el tratamiento con inebilizumab.

Se inscribió a un total de 230 pacientes: de los cuales 213 pacientes eran seropositivos para AQP4-IgG y 17 pacientes seronegativos; 174 pacientes fueron tratados con inebilizumab y 56 pacientes con placebo en el PCA del estudio. De los 213 pacientes seropositivos para AQP4-IgG, 161 fueron tratados con inebilizumab y 52 con placebo en el PCA del estudio. Se presentan los resultados iniciales y de eficacia para los pacientes seropositivos para AQP4-IgG.

Los datos demográficos y las características de la enfermedad basales estaban equilibrados en los 2 grupos de tratamiento (ver la Tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas y basales de los pacientes con TENMO seropositivos para AQP4-IgG

Característica	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	General N = 213
Edad (años): media [Desviación estándar (DE)]	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Edad ≥ 65 años, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Sexo: Hombre, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Sexo: Mujer, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Escala expandida de estado de discapacidad (EDSS): media (DE)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Duración de la enfermedad (años): media (DE)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Número de recaídas anteriores: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Tasa de recaída anualizada: media (DE)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

El tratamiento de rescate se inició según fuera necesario para los ataques de TENMO. Todos los pacientes recibieron premedicación antes de la administración del medicamento en investigación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión.

La variable principal de la eficacia fue el tiempo (días) desde el día 1 hasta la aparición de un ataque de TENMO determinado por el CV antes o en el día 197. Las variables secundarias clave adicionales incluyeron el empeoramiento desde el inicio en la EDSS en la última visita durante el PCA, el cambio desde el inicio en la puntuación binocular de agudeza visual de bajo contraste medida según el Gráfico de anillos rotos de Landolt C de bajo contraste en la última visita durante el PCA, las lesiones activas totales acumuladas mediante RMN (nuevas lesiones intensificadas con gadolinio o lesiones nuevas/agrandadas en T2) durante el PCA, y el número de hospitalizaciones relacionadas con el TENMO. Se consideró que un paciente tenía un empeoramiento en la puntuación en la EDSS si se cumplía uno de los siguientes criterios: (1) empeoramiento de 2 o más puntos en la puntuación de la EDSS para los pacientes con una puntuación inicial de 0; (2) empeoramiento de 1 o más puntos en la puntuación EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 1 a 5; (3) empeoramiento de 0,5 puntos o más en la puntuación EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o más. Aunque no se dispuso de un comparador durante el PA, se determinó la tasa de ataques anualizada tanto en el tratamiento aleatorizado como en el abierto.

Los resultados en pacientes seropositivos para AQP4-IgG se presentan en la Tabla 5 y en la Figura 1. En este estudio, el tratamiento con inebilizumab redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de ataque de TENMO determinado por el CV en comparación con el tratamiento con placebo (cociente de riesgos instantáneos: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3 % de reducción del riesgo de ataque de TENMO determinado por el CV) en pacientes seropositivos para AQP4-IgG. No se observó ningún beneficio del tratamiento en pacientes seronegativos para AQP4-IgG.

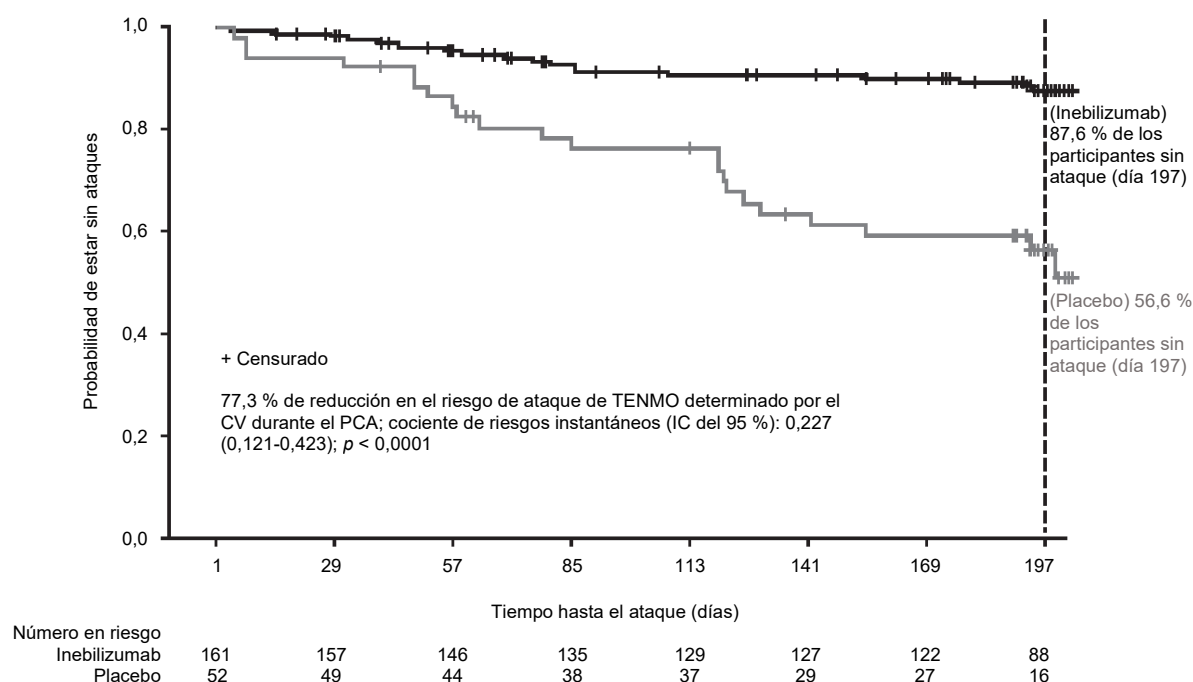
En el grupo de inebilizumab, el empeoramiento del EDSS fue significativamente menor que en el grupo de placebo (14,9 % en comparación con el 34,6 % de los participantes). No hubo diferencias en la puntuación binocular de agudeza visual de bajo contraste entre los grupos del estudio. El número acumulado medio de lesiones activas totales mediante RMN (1,7 en comparación con 2,3) y el número acumulado medio de hospitalizaciones relacionadas con TENMO (1,0 en comparación con 1,4) se redujeron en el grupo de estudio de inebilizumab.

Tabla 5. Resultados de eficacia en el ensayo fundamental en TENMO seropositivo para AQP4-IgG

	Grupo de tratamiento	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Tiempo hasta el ataque determinado por el comité de validación (variable principal de la eficacia)		
Número (%) de pacientes con ataque	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^a	0,227 (0,1214, 0,4232)	
valor de p ^a	< 0,0001	

^a Método de regresión de Cox, con placebo como grupo de referencia.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer ataque de TENMO determinado por el CV durante el PCA en pacientes seropositivos para AQP4-IgG



CV: comité de validación; AQP4-IgG: anticuerpos antiacuaporina-4 de inmunoglobulina G; IC: intervalo de confianza; TENMO: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; PCA período de control aleatorizado.

En el PCA y el PA, la tasa anualizada de ataque de TENMO determinada por el CV se analizó como una variable secundaria y en los pacientes seropositivos para AQP4-IgG tratados con inebilizumab el resultado fue 0,09.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con inebilizumab en uno o más grupos de la población pediátrica en TENMO (para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Inebilizumab se administra como perfusión intravenosa.

Distribución

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución central y periférico típico estimado de inebilizumab fue de 2,95 l y 2,57 l, respectivamente.

Biotransformación

Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se degrada por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el organismo.

Eliminación

En pacientes adultos con TENMO, la semivida de eliminación terminal fue de aproximadamente 18 días. A partir del análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento sistémico estimado de inebilizumab de la vía de eliminación de primer orden fue de 0,19 l/día. A niveles bajos de exposición farmacocinética, es probable que inebilizumab estuviera sujeto al aclaramiento mediado por el receptor (CD19), que disminuyó con el tiempo, presuntamente debido a la disminución de los recuentos de linfocitos B por el tratamiento con inebilizumab.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha estudiado inebilizumab en adolescentes o niños.

Pacientes de edad avanzada

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad no afectó al aclaramiento de inebilizumab.

Género, raza

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la raza y el género no afectan significativamente en el aclaramiento de inebilizumab.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal sobre inebilizumab. Debido al gran peso molecular y al tamaño hidrodinámico de un anticuerpo monoclonal IgG, no se prevé que inebilizumab se filtre a través del glomérulo. A partir del análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de inebilizumab en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal fue comparable al de los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada normal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos formales para investigar el efecto de insuficiencia hepática sobre inebilizumab. En estudios clínicos, ningún paciente con insuficiencia hepática grave ha estado expuesto a inebilizumab. Los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente a través de la vía hepática; por lo tanto, no se prevé que el cambio en la función hepática influya en el aclaramiento de inebilizumab. Según el análisis farmacocinético poblacional, los biomarcadores de función hepática basales (AST, ALP y bilirrubina) no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre el aclaramiento de inebilizumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Se evaluó inebilizumab en un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embriofetal en ratones huCD19 Tg hembras y machos a dosis intravenosas de 3 y 30 mg/kg. No se produjo ningún efecto sobre el desarrollo embriofetal, sin embargo, se produjo una reducción relacionada con el tratamiento en el índice de fertilidad con ambas dosis probadas. Se desconoce la relevancia de este resultado para los seres humanos. Además, hubo una disminución en las poblaciones de linfocitos B en el lugar de desarrollo de los linfocitos B en ratones fetales nacidos de animales tratados con inebilizumab en

comparación con las crías de los animales control, lo que indica que inebilizumab atraviesa la placenta y disminuye los recuentos de linfocitos B.

En el estudio combinado de fertilidad y desarrollo fetal embriofetal solo se recogieron muestras toxicocinéticas escasas; basándose en la concentración máxima de la primera dosis ($C_{m\acute{a}x}$), los múltiplos de exposición de 3 y 30 mg/kg en ratones huCD19 Tg hembras fueron 0,4 y 4 veces respectivamente para la dosis terapéutica clínica de 300 mg.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratones transgénicos, la administración de inebilizumab a animales maternos desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia dio como resultado una disminución de las poblaciones de linfocitos B en las crías en el día 50 posnatal. Las poblaciones de linfocitos B en las crías se recuperaron el día 357 posnatal. La respuesta inmunitaria al neoantígeno en las crías de animales tratados con inebilizumab disminuyó en relación con las crías de los animales control, lo que indica un deterioro de la función normal de los linfocitos B.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Cloruro sódico
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 80 [E433]
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

Período de validez después de la dilución

La solución para perfusión preparada debe administrarse inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, puede conservarse hasta 24 horas en nevera entre 2 °C y 8 °C o 4 horas a temperatura ambiente antes de comenzar la perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado en un vial de vidrio tipo 1 con tapón elastomérico y sello de aluminio *flip-off* gris niebla.

Tamaño del envase de 3 viales.

6.6 Precauciones especiales de conservación

Preparación de la solución para perfusión

Antes del inicio de la perfusión intravenosa, la solución para perfusión preparada debe estar a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C.

El concentrado se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambio de color. El vial se debe desechar si la solución está turbia, presenta cambio de color o contiene partículas extrañas separadas.

- No se debe agitar el vial.
- El vial se debe conservar en posición vertical.
- Obtenga una bolsa intravenosa que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). No use otros diluyentes para diluir inebilizumab ya que su uso no se ha probado.
- Extraiga 10 ml de Uplizna de cada uno de los 3 viales que contiene la caja y transfiera un total de 30 ml a la bolsa intravenosa de 250 ml. Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agite la solución.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1602/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 Abril 2022.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 EE. UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de UPLIZNA en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro donde se comercialice UPLIZNA, todos los profesionales sanitarios y los pacientes/cuidadores que se prevé que prescriban y utilicen UPLIZNA tienen acceso a/se les proporciona el siguiente paquete educativo:

- Tarjeta para el paciente

La **tarjeta para el paciente** deberá contener los siguientes mensajes clave:

- o Qué es inebilizumab y cómo funciona
- o ¿Qué es el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)?
- o Información de que el tratamiento con inebilizumab puede aumentar el riesgo de padecer infecciones graves, reactivación viral, infecciones oportunistas y LMP
- o Un mensaje de advertencia sobre la búsqueda de atención médica temprana en caso de presentar signos y síntomas de infección y LMP
- o Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que tratan al paciente en cualquier momento, incluso en situaciones de emergencia en las que al paciente se le administre inebilizumab.
- o Datos de contacto del médico/centro responsable del tratamiento

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uplizna 100 mg concentrado para solución para perfusión
inebilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de ineibilizumab (10 mg/ml)

Después de la dilución, la concentración final de la solución para perfundir es 1,0 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato, polisorbato 80, cloruro sódico, trehalosa dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
3 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa.
Debe diluirse antes de su uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.
Conservar los viales en posición vertical.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Período de validez después de la dilución

Preparar la solución inmediatamente antes de la perfusión. Si no se administra inmediatamente, puede conservarse hasta 24 horas en nevera entre 2 °C y 8 °C o 4 horas a temperatura ambiente antes de comenzar la perfusión.

Fecha límite:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1602/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE VIDRIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uplizna 100 mg concentrado estéril
inebilizumab
Para uso por vía intravenosa después de la dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Uplizna 100 mg concentrado para solución para perfusión inebilizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Uplizna y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Uplizna
3. Cómo se administra Uplizna
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Uplizna
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Uplizna y para qué se utiliza

Uplizna contiene el principio activo inebilizumab y pertenece a una clase de medicamentos denominados anticuerpos monoclonales. Es una proteína que se dirige a las células productoras de anticuerpos en el sistema inmunitario (las defensas naturales del cuerpo) llamadas linfocitos B. Uplizna se utiliza para reducir el riesgo de ataques en adultos con una afección poco frecuente llamada trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), que afecta a los nervios del ojo y la médula espinal. Se cree que el trastorno se debe a que el sistema inmunitario ataca por error los nervios del organismo. Uplizna se administra a pacientes con TENMO cuyos linfocitos B producen anticuerpos contra la acuaporina 4, una proteína que desempeña un papel importante en la función nerviosa.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Uplizna

No utilice Uplizna

- si es alérgico a **inebilizumab** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una infección activa grave como la hepatitis B.
- si tiene tuberculosis activa o latente no tratada.
- si tiene antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección cerebral poco frecuente pero grave causada por un virus.
- si le han indicado que tiene problemas graves del sistema inmunitario.
- si tiene cáncer.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Uplizna si:

- tiene o cree que tiene una infección.

- alguna vez ha tomado, toma o tiene previsto tomar medicamentos que afectan al sistema inmunitario u otros tratamientos para el TENMO. Estos medicamentos pueden aumentar su riesgo de contraer una infección.
- alguna vez ha tenido **hepatitis B** o es portador del virus de la hepatitis B.
- ha recibido una vacuna recientemente o está previsto que reciba alguna. Debe recibir cualquiera de las vacunas requeridas al menos 2 semanas antes de que empiece el tratamiento con Uplizna.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Uplizna puede causar reacciones relacionadas con la perfusión que pueden incluir cefalea, sensación de sentirse enfermo (náuseas), somnolencia, falta de aliento, fiebre, dolor muscular, erupción u otros síntomas. Si se presentan síntomas, el tratamiento se puede interrumpir o suspender.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes porque no se ha estudiado en esta población.

Otros medicamentos y Uplizna

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

Embarazo

No se debe utilizar Uplizna durante el embarazo ya que el medicamento puede atravesar la placenta y afectar al bebé. Si puede quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo (anticoncepción) de forma continua una vez que comience a recibir Uplizna. Si su médico le recomienda interrumpir el tratamiento, continúe con su método anticonceptivo hasta 6 meses después de la última perfusión.

Lactancia

Se desconoce si Uplizna pasa a la leche materna. Si está amamantando, hable con su profesional sanitario sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si comienza el tratamiento con Uplizna.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Uplizna afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Uplizna contiene sodio

Este medicamento contiene 48 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada perfusión. Esto equivale al 2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Uplizna

Uplizna se administra mediante goteo (perfusión) en una vena bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TENMO.

La dosis recomendada es 300 mg.

La primera dosis es seguida 2 semanas después por una segunda dosis, y luego una dosis cada 6 meses.

Se le administrarán otros medicamentos entre media hora y una hora antes de la perfusión, para reducir el riesgo de sufrir efectos adversos. Un médico o enfermero le vigilará durante la perfusión y durante una hora después.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico analizará con usted los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos y los beneficios de Uplizna antes del tratamiento.

Efectos adversos graves

Los **efectos adversos** más **graves** son las reacciones relacionadas con la perfusión y las infecciones (ver sección 2). Estos efectos adversos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de que su tratamiento haya terminado. Puede experimentar más de un efecto adverso al mismo tiempo. Si presenta una reacción relacionada con la perfusión o una infección, llame o consulte a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infección de la vejiga
- infección en la nariz, la garganta, los senos paranasales y/o los pulmones
- resfriado común
- gripe
- dolor articular
- dolor de espalda
- inmunoglobulinas disminuidas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- número de leucocitos en sangre inferior al normal, que a veces ocurre 4 semanas o más después de la última dosis de Uplizna
- inflamación de los senos paranasales generalmente causada por una infección
- neumonía (infección pulmonar)
- celulitis, una infección cutánea bacteriana potencialmente grave
- culebrilla (herpes zóster, una erupción dolorosa y con ampollas en una parte del cuerpo)
- reacción a la perfusión de Uplizna (ver Reacciones relacionadas con la perfusión, más arriba)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infección en la sangre (sepsis), una respuesta excepcionalmente grave a una infección
- leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección cerebral poco frecuente pero grave causada por un virus
- absceso (una infección debajo de la piel generalmente causada por bacterias)
- bronquiolitis, una infección de las vías respiratorias causada por un virus

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Uplizna

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.

No congelar.

No utilice este medicamento si observa partículas o cambio de color.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Uplizna

- El principio activo es inebilizumab.
- Cada vial contiene 100 mg de inebilizumab.
- Los demás componentes son histidina, hidrocloreto de histidina monohidrato, polisorbato 80, cloruro sódico, trehalosa dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Uplizna 100 mg concentrado para solución para perfusión es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla que se suministra en una caja que contiene 3 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.