

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.

Excipientes con efecto conocido

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

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada vial equivalente a 0,1 mg/ml.

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

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)

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

Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4)

Uplizna está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con ER-IgG4 activa (ver sección 5.1).

Miastenia grave generalizada (MGg)

Uplizna está indicado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la MGg en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina (AChR) o frente al receptor muscular específico tirosina quinasa (MuSK) (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, la ER-IgG4 o la MGg 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.

Debido a la naturaleza crónica de la ER-IgG4, el tratamiento pasadas las 52 semanas debe guiarse por la actividad de la enfermedad, el criterio médico y la elección del paciente.

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 corticosteroide (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 72 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en estudios clínicos. Según los datos 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

Instrucciones para los pacientes en el momento de la prescripción

A los pacientes tratados con Uplizna se les debe entregar una tarjeta del paciente que indique que el tratamiento con inebilizumab puede aumentar el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, reactivaciones virales, infecciones oportunistas y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), así como instrucciones sobre cómo solicitar atención médica temprana en caso de presentar signos y síntomas de infección y de LMP.

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, palpitaciones u otros síntomas. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes con la primera perfusión, aunque también 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 corticosteroide (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).

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 (RSC) 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%). Las infecciones más frecuentes notificadas por pacientes con ER-IgG4 tratados con inebilizumab durante el PCA y el PA fueron infección del tracto respiratorio superior (10,7%), nasofaringitis (9,8%), infección del tracto urinario (8,9%) e influenza (6,3%). Las infecciones más frecuentes notificadas por pacientes con MGg tratados con inebilizumab durante el PCA y el PA fueron nasofaringitis (6,9%) e infección del tracto respiratorio superior (6,9%).

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. Se observó un caso de reactivación del VHB en un paciente tratado con inebilizumab durante el ensayo clínico de MGg. 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.

No se identificó ningún caso confirmado de LMP en los ensayos clínicos de inebilizumab. En los ensayos clínicos de inebilizumab (ensayo de TENMO), 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 encefalomiелitis 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).

Si se combina inebilizumab con otro tratamiento inmunodepresor, se debe considerar la posibilidad de un aumento de los efectos inmunosupresores.

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 (ver sección 5.1).

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. 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 (ver sección 4.8).

Pacientes con MGg de clase V según la clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Inebilizumab no se ha estudiado en pacientes con MGg de clase V según la clasificación de la MGFA.

Excipientes con efecto conocido

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.

Polisorbato

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada vial equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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).

Inmunosupresores

En el estudio pivotal de TENMO, durante el PCA, se administró un ciclo de 2 semanas de corticosteroides orales (más una reducción gradual de 1 semana) a todos los participantes después de la primera administración de inebilizumab. En el estudio pivotal de ER-IgG4, durante el PCA, los sujetos estaban recibiendo una dosis uniforme de glucocorticoides (GC) al inicio del tratamiento con inebilizumab. Posteriormente, se implementó una reducción gradual, previamente definida, hasta la suspensión completa al cabo de 8 semanas. En el estudio pivotal de MGg, los sujetos estaban recibiendo corticosteroides orales o una dosis estable de inmunosupresores en el momento de

comenzar el tratamiento con inebilizumab. Los sujetos comenzaron una reducción gradual, previamente definida, de corticosteroides hasta 5 mg/día desde la semana 4 hasta la semana 24, pero se les permitió seguir recibiendo otros inmunosupresores en concomitancia con inebilizumab (ver sección 5.1).

El uso concomitante de inebilizumab con inmunosupresores, 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 inmunosupresores con efectos inmunitarios prolongados o al iniciar otros tratamientos inmunosupresores 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 inmunosupresores 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 progenie (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). No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de linfocitos B en lactantes tras la exposición materna a inebilizumab. 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 de los tres ensayos clínicos pivotaes de TENMO, ER-IgG4 y MGg fueron infección del tracto urinario (26,2%), nasofaringitis (20,9%), infección del tracto respiratorio superior (15,6%), artralgia (17,3%), dolor de espalda (13,8%), linfopenia (10,7%) y cefalea (10,3%) tanto en el período controlado aleatorizado (PCA) como en el período abierto (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%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización tras el tratamiento con inebilizumab 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 notificadas en ensayos clínicos de inebilizumab, incluidos pacientes con TENMO, MGg y ER-IgG4, así como de la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio, nasofaringitis, influenza	Neumonía, celulitis, herpes zóster, sinusitis	Sepsis, absceso subcutáneo, bronquiolitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia*	Neutropenia, neutropenia de comienzo tardío	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda	Mialgia	

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Exploraciones complementarias	Inmunoglobulinas disminuidas		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	

* Linfopenia incluye recuento de linfocitos disminuido

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, palpitaciones 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. Se observaron reacciones a la perfusión de inebilizumab en el 7,4% de los pacientes con ER-IgG4 en comparación con el 14,9% de los pacientes tratados con placebo durante el PCA. Se observaron reacciones a la perfusión de inebilizumab en el 10,1% de los pacientes con MGg en comparación con el 5,9% de los pacientes tratados con placebo durante el PCA. 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

En los ensayos clínicos, el 74,7% de los pacientes con TENMO, el 70,5% de los pacientes con ER-IgG4 y el 42,9% de los pacientes con MGg tratados con inebilizumab en el PCA y el PA notificaron una infección. Las infecciones más frecuentes en pacientes con TENMO 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 con TENMO tratado con inebilizumab fueron infección del tracto urinario (4,0%) y neumonía (1,8%). Las infecciones más frecuentes en pacientes con ER-IgG4 incluyeron infección del tracto respiratorio superior (10,7%), nasofaringitis (9,8%), infección del tracto urinario (8,9%) e influenza (6,3%). Las infecciones graves notificadas por más de un paciente con ER-IgG4 tratado con inebilizumab fueron debidas a neumonía (1,8%). Las infecciones más frecuentes en pacientes con MGg incluyeron nasofaringitis (6,9%) e infección del tracto respiratorio superior (6,9%). Las infecciones graves notificadas por más de un paciente con MGg tratado con inebilizumab fueron debidas a neumonía (1,5%). Para conocer las medidas a tomar en caso de infección ver sección 4.4.

Infecciones graves y oportunistas

En el estudio de TENMO, 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. En el estudio de ER-IgG4, 3 pacientes tratados con inebilizumab (2,7%) presentaron una infección oportunista (todas ellas herpes zóster no grave) en el PCA y el PA. En el estudio de MGg, 1 paciente tratado con inebilizumab (0,8%) presentó un acontecimiento grave de grado 3 (herpes zóster diseminado) durante el PCA.

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas disminuidas

De acuerdo con su mecanismo de acción, las concentraciones promedio de inmunoglobulina disminuyeron con el uso de inebilizumab. En el estudio de TENMO, 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%. En el estudio de ER-IgG4, al finalizar el PCA de 12 meses, los pacientes tratados con inebilizumab presentaron una reducción aproximada del 12% en el nivel total de inmunoglobulinas respecto al valor inicial, en contraste con un incremento del 21% observado en el grupo placebo. Las disminuciones medias desde el inicio en la inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina M (IgM) fueron cercanas al 9% y al 32%, respectivamente, en los pacientes tratados con inebilizumab, mientras que en el grupo placebo la IgG aumentó un 26% y la IgM aproximadamente un 3%. En el estudio de MGg, al finalizar el PCA de 6 meses, los pacientes tratados con inebilizumab presentaron una reducción del 13,3% en el nivel total de inmunoglobulinas respecto al valor inicial, en contraste con un incremento del 14,5% observado en el grupo placebo. Las disminuciones medias desde el inicio en la inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina M (IgM) fueron del 8,4% y el 30%, respectivamente, en los pacientes tratados con inebilizumab, mientras que, en el grupo de placebo, la IgG y la IgM aumentaron un 17,8% y 4,9%, respectivamente.

Recuentos de neutrófilos disminuidos

En el estudio TENMO, 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. En el estudio ER-IgG4, durante el PCA de 12 meses, se observaron recuentos de neutrófilos de entre $1,0-1,5 \times 10^9/l$ en el 7,5% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 3% de los tratados con placebo. Se observaron recuentos de neutrófilos de entre $0,5-1,0 \times 10^9/l$ en el 0% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo. La neutropenia fue generalmente transitoria y no se asoció a infecciones graves.

Recuentos de linfocitos disminuidos

En el estudio TENMO, durante 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/mm³ (grado 3) en el 2,9% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 1,8% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio de ER-IgG4, durante los 12 meses de tratamiento en el PCA, la disminución de los recuentos de linfocitos fue más frecuente en los pacientes tratados con inebilizumab que en aquellos que recibieron placebo: se registraron recuentos de linfocitos entre 500-< 800/mm³ (grado 2) en el 26,9% de los pacientes en ambos grupos. Se observaron recuentos de linfocitos entre 200-< 500/mm³ (grado 3) en el 10,4% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 3,0% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio de MGg, al final del PCA de 6 meses, se observó una reducción de los recuentos de linfocitos en el 35% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 30,8% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de linfocitos entre 500-< 800/mm³ (grado 2) en el 21,4% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 12,8% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de linfocitos entre 200-< 500/mm³ (grado 3) en el 10,3% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 7,7% 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: inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG10

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, de la ER-IgG4 y de la MGg. Se presupone que el mecanismo preciso por el cual inebilizumab ejerce sus efectos terapéuticos en estas enfermedades 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 el estudio

clínico de 174 pacientes con TENMO, 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. En el estudio clínico de 68 pacientes con ER-IgG4, los recuentos de linfocitos B CD20+ descendieron por debajo del límite inferior de la normalidad en la semana 2 en el 100% de los pacientes tratados con inebilizumab y se mantuvieron por debajo del límite inferior de la normalidad en el 82% y el 79% de los pacientes en la semana 26 y la semana 52, respectivamente, con un intervalo de tratamiento de 6 meses. En el estudio de MGg, los recuentos de los linfocitos B CD20+ descendieron por debajo del límite inferior de la normalidad en la semana 4 en $\geq 99\%$ de los pacientes tratados con inebilizumab de la población general (positivos para anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK). Los recuentos de los linfocitos B permanecieron por debajo del límite inferior de la normalidad en $\geq 96\%$ de los pacientes de la población general al final del periodo controlado aleatorizado (PCA) de 6 meses. Tras 1 año de tratamiento con inebilizumab en pacientes con MGg positivos para anticuerpos anti-AChR, el 92% de los pacientes presentaron recuentos de linfocitos B inferiores al límite inferior a la normalidad. Se desconoce el tiempo de repleción de linfocitos B tras la administración de inebilizumab.

El estado de AAF (anticuerpos antifármaco) 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

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)

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 inmunosupresores dentro de un intervalo especificado para cada uno de estos tratamientos. No se permitieron los tratamientos inmunosupresores 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 corticosteroides 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 periodo de hasta 197 días o un ataque validado, denominado periodo 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)

Característica	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	General N = 213
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.

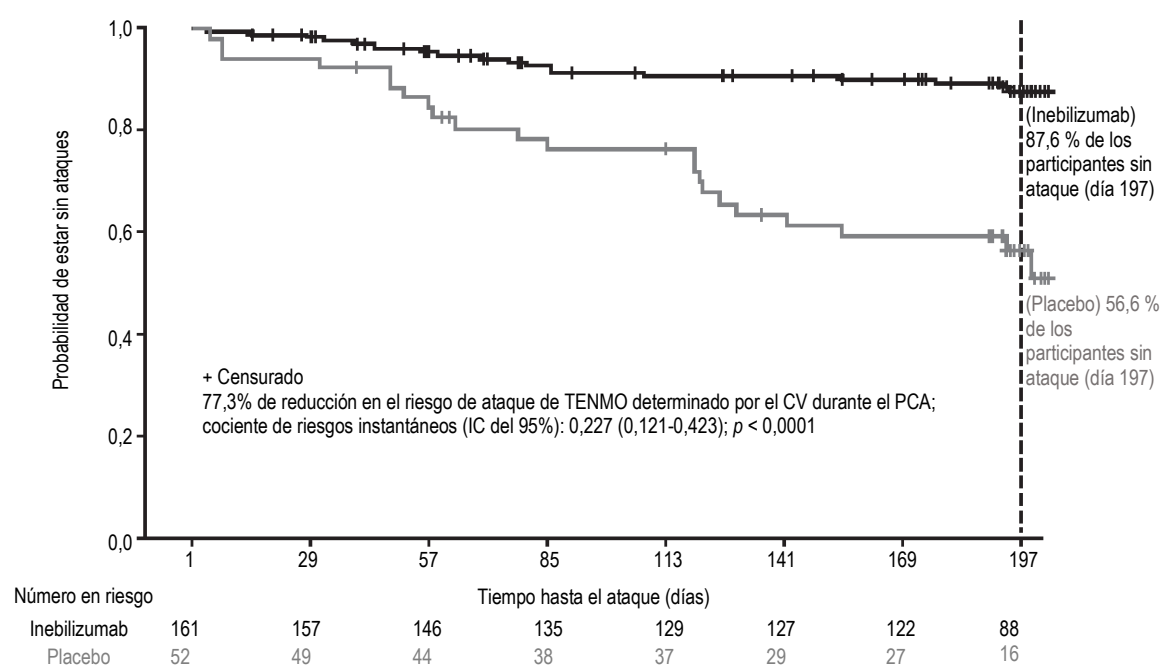
En el grupo de inebilizumab, el empeoramiento del EDSS fue significativamente menor que en el grupo de placebo (14,9% en comparación con el 34,6% de los participantes). No hubo diferencias en la puntuación binocular de agudeza visual de bajo contraste entre los grupos del estudio. El número acumulado 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.

Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4)

Se estudió la eficacia de inebilizumab para el tratamiento de la ER-IgG4 en un ensayo clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de 52 semanas de duración en el que se incluyeron 135 pacientes adultos con ER-IgG4 activa. Los pacientes tenían enfermedad activa, definida mediante características clínicas en imágenes, analíticas o en biopsias, y requerían tratamiento a juicio del médico. Los pacientes elegibles tenían un diagnóstico reciente o recurrente de ER-IgG4 que requería tratamiento con glucocorticoides (GC) en la selección, tenían antecedentes confirmados de afectación de órganos en cualquier momento del transcurso de la enfermedad y cumplían los criterios de clasificación de la ACR/EULAR 2019.

Todas las posibles exacerbaciones durante el estudio fueron evaluadas por el investigador y posteriormente revisadas por un comité de validación independiente que desconocía la asignación del tratamiento, que determinó si la exacerbación cumplía uno o más de los criterios diagnósticos de exacerbación específica de órgano definidos por protocolo. La exacerbación de la enfermedad se definió como signos o síntomas nuevos o de empeoramiento que se validaron positivamente y justificaron el tratamiento por parte del investigador. Se requería la ausencia de diagnósticos alternativos.

Los pacientes recibieron 300 mg IV de inebilizumab o placebo los días 1, 15 y 183 del PCA. En el momento de la aleatorización, todos estaban en tratamiento con una dosis uniforme de glucocorticoides (GC) (equivalente a 20 mg diarios de prednisona) y, posteriormente, siguieron un esquema de reducción gradual preespecificado de 5 mg por día cada 2 semanas, hasta la suspensión completa al finalizar la semana 8. Durante el ensayo se permitió el uso de GC para el manejo de exacerbaciones de la ER-IgG4 y con otros fines, como la premedicación para el tratamiento en investigación, el tratamiento con GC orales hasta 2 semanas o el uso de prednisona (o equivalente) hasta 2,5 mg diarios en caso de insuficiencia suprarrenal. El uso concomitante de inmunosupresores, biológicos o no biológicos, se prohibió durante todo el estudio. Los pacientes que completaron el PCA tuvieron la opción de participar en un PA e iniciar o continuar el tratamiento con inebilizumab.

Un total de 227 pacientes fueron evaluados para determinar su elegibilidad. De los 135 pacientes con ER-IgG4 incluidos, 68 fueron aleatorizados para recibir inebilizumab y 67 para recibir placebo. Las características demográficas basales y de la enfermedad de los pacientes con ER-IgG4 durante el PCA estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento (ver tabla 6). Aunque no se contó con un comparador durante el PA, se registraron las exacerbaciones determinadas por el CV y tratadas durante el período de tratamiento abierto.

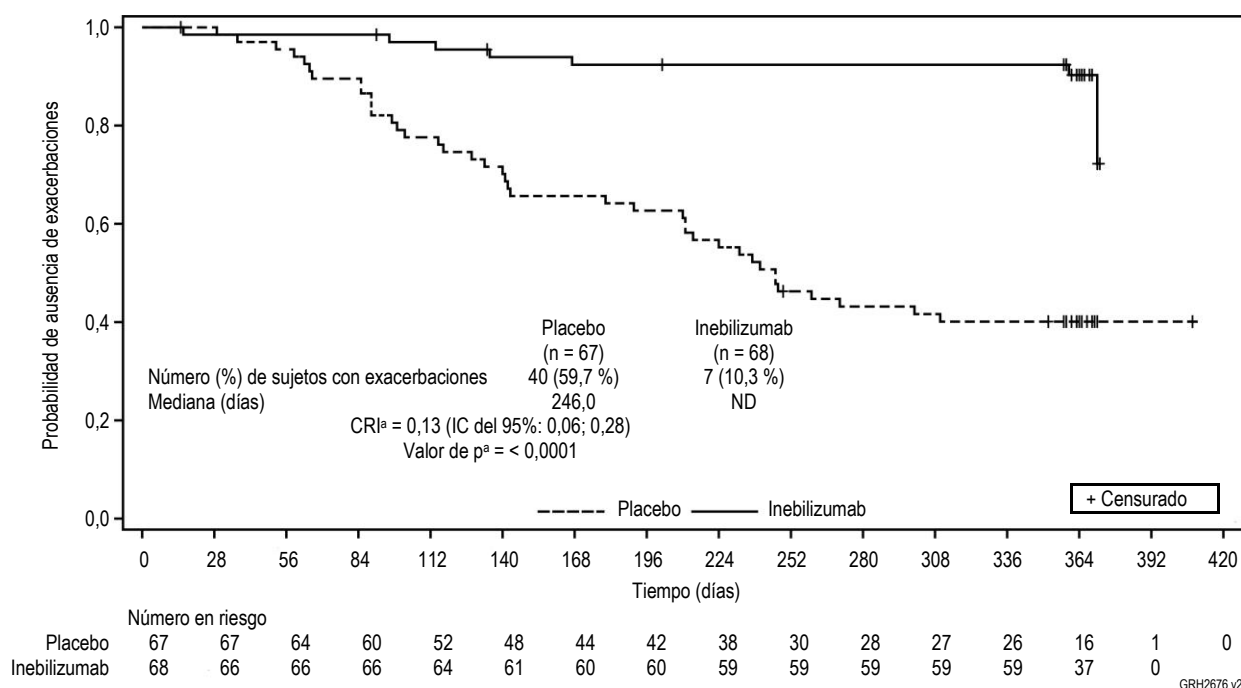
Tabla 6. Características demográficas y basales de los pacientes con ER-IgG4

Característica	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68	General N = 135
Edad (años): media [desviación estándar (DE)]	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Edad ≥ 65 años, n (%)	21 (31,3%)	21 (30,9%)	42 (31,1%)
Sexo: Hombre, n (%)	49 (73,1%)	39 (57,4%)	88 (65,2%)
Duración de la enfermedad (años): media (DE)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Manifestación de IgG4 Recién diagnosticada	31 (46,3%)	31 (45,6%)	62 (45,9%)
Puntuación de los criterios de clasificación de la ACR/EULAR Media (DE)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Tratamiento previo sin glucocorticoides para la ER-IgG4 Sí	20 (29,9%)	17 (25,0%)	37 (27,4%)
Puntuación inicial del índice de respuesta de la ER-IgG4 Media (DE)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Los resultados en pacientes con ER-IgG4 se presentan en la figura 2 y la tabla 7.

El estudio alcanzó la variable principal de eficacia: el tiempo hasta la primera exacerbación de la ER-IgG4, determinada por el CV y tratada, fue mayor en el grupo tratado con inebilizumab en comparación con el grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos: 0,13; $p < 0,0001$; ver figura 2). Las variables secundarias clave también se cumplieron con significación estadística (ver tabla 7).

Figura 2. Variable principal: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera exacerbación de la ER-IgG4 determinada por el CV y tratada durante el período controlado aleatorizado



^a Basado en el método de regresión de Cox, con placebo como grupo de referencia.

Los pacientes que no completaron el PCA y que no tuvieron una exacerbación determinada por el CV y tratada durante el PCA se censuraron en el momento de la interrupción.

Tabla 7. Resultados de eficacia secundarios clave en los pacientes con ER-IgG4

	Grupo de tratamiento	
	Inebilizumab N = 68	Placebo N = 67
Tasa de exacerbaciones anualizada para exacerbaciones de la ER-IgG4 determinadas por el CV y tratadas	0,10	0,71
Cociente de tasas (IC del 95%) ^a	0,14 (0,06; 0,31)	
Valor de p ^a	< 0,0001	
Proporción de sujetos que consiguen la remisión completa sin tratamiento y sin exacerbaciones en la semana 52^b	39 (57,4%)	15 (22,4%)
Cociente de probabilidades (IC del 95%) ^c	4,68 (2,21; 9,91)	
Valor de p ^c	< 0,0001	
Proporción de sujetos que consiguen la remisión completa sin corticosteroides y sin exacerbaciones en la semana 52^d	40 (58,8%)	15 (22,4%)
Cociente de probabilidades (IC del 95%) ^c	4,96 (2,34; 10,52)	
Valor de p ^c	< 0,0001	

^a Estimada a partir de la regresión binomial negativa, con placebo como grupo de referencia.

^b Definida como la falta de actividad evidente de enfermedad (índice de respuesta de ER-IgG4 = 0 o decisión del investigador) en la semana 52, sin exacerbación determinada por el CV durante el PCA y sin tratamiento para la exacerbación o control de la enfermedad, excepto la reducción gradual de GC en 8 semanas necesaria.

^c Basado en el modelo de regresión logística, con placebo como grupo de referencia.

^d Definida como la falta de actividad evidente de enfermedad (índice de respuesta de ER-IgG4 = 0 o decisión del investigador) en la semana 52, sin exacerbación determinada por el CV durante el PCA y sin tratamiento con corticosteroides para la exacerbación o control de la enfermedad, excepto la reducción gradual de GC en 8 semanas necesaria.

Durante el PCA, el uso total medio (DE) de GC para el control de la ER-IgG4 por paciente fue menor en el grupo tratado con inebilizumab que en el grupo placebo, con una media (DE) de 118,25 (438,97) mg frente a 1 384,53 (1 723,26) mg de equivalente de prednisona, respectivamente. Asimismo, la media (DE) del uso diario de GC durante el PCA por paciente que requirió tratamiento con GC fue de 3,34 (2,09) mg de equivalente de prednisona en el grupo de inebilizumab frente a 5,97 (4,20) mg en el grupo placebo. La media (DE) del uso total de GC durante el PCA por paciente que requirió tratamiento con GC fue de 1 148,71 (877,92) mg de equivalente de prednisona en el grupo de inebilizumab frente a 2 208,65 (1 707,56) mg en el grupo placebo.

Los datos disponibles del PA, en el que los pacientes continuaron recibiendo inebilizumab, respaldan un efecto terapéutico mantenido de inebilizumab.

Myastenia grave generalizada (MGg)

La eficacia de inebilizumab del tratamiento de la MGg se estudió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo. El PCA fue de 52 semanas para la población positiva para anticuerpos anti-AChR que recibieron 300 mg IV de inebilizumab o placebo los días 1, 15 y 183. El PCA fue de 26 semanas para la población positiva para anticuerpos anti-MuSK que recibieron 300 mg IV de inebilizumab o placebo los días 1 y 15. El análisis principal se llevó a cabo tras la semana 26 en ambas poblaciones.

Los pacientes cumplieron los siguientes criterios de elegibilidad:

- Presencia de autoanticuerpos frente a AChR o MuSK
- Clase II a IV según la clasificación clínica de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- Puntuación de MG-ADL (actividades de la vida cotidiana asociada a la miastenia grave) entre 6 y 10, donde > 50% se atribuya a ítems no oculares, o una puntuación de MG-ADL \geq 11
- Puntuación de QMG (evaluación cuantitativa de la miastenia grave) de \geq 11
- Recibiendo una dosis estable de corticosteroides, un tratamiento inmunosupresor no esteroideo especificado o una combinación de ambos tratamientos antes de la aleatorización.

La dosis estable de corticosteroides (> 5 mg/día de prednisona o equivalente) se redujo gradualmente a 5 mg/día (prednisona o equivalente) desde la semana 4 hasta la semana 24. El tratamiento de rescate incluyó inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) y plasmaféresis.

Inebilizumab se administró según la pauta posológica recomendada (ver sección 4.2).

Los pacientes se aleatorizaron siguiendo una proporción de 1:1. De los 238 pacientes con MGg inscritos, a 95 pacientes positivos para anticuerpos anti-AChR y a 24 pacientes positivos para anticuerpos anti-MuSK se les asignó aleatoriamente inebilizumab, y a 95 pacientes con anticuerpos positivos anti-AChR y a 24 pacientes con anticuerpos positivos anti-MuSK se les asignó aleatoriamente placebo.

Las características demográficas basales y de la enfermedad de los pacientes con MGg durante el PCA estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento (ver tabla 8).

Tabla 8. Características demográficas y basales de pacientes con MGg para la población general

Característica	Placebo N = 117	Inebilizumab N = 119	General N = 236
Edad (años): media [desviación estándar (DE)]	47,9 (15,0)	47,1 (15,7)	47,5 (15,3)
Edad \geq 65 años, n (%)	16 (13,7)	22 (18,5)	38 (16,1)
Sexo: Hombre, n (%)	52 (44,4)	40 (33,6)	92 (39,0)
Sexo: Mujer, n (%)	65 (55,6)	79 (66,4)	144 (61,0)

Característica	Placebo N = 117	Inebilizumab N = 119	General N = 236
Raza, (%)			
Asiática	46,2	38,7	42,4
Negra o afroamericana	2,6	1,7	2,1
Blanca	47,9	58	53
Duración de la enfermedad (años): media (DE)	6,73 (7,28)	5,94 (6,96)	6,34 (7,12)
Puntuación de MG-ADL inicial: media (DE)			
Población general	9,1 (2,8)	9,0 (2,8)	9,1 (2,8)
Población AChR+	9,3 (2,8)	9,1 (2,7)	9,2 (2,7)
Población MuSK+	8,3 (2,5)	8,8 (3,1)	8,5 (2,8)
Puntuación de QMG inicial: media (DE)			
Población general	17,3 (4,2)	16,7 (4,2)	17,0 (4,2)
Población AChR+	17,4 (4,3)	16,9 (4,1)	17,1 (4,2)
Población MuSK+	17,2 (3,9)	16,1 (4,8)	16,7 (4,3)
Número de pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor al inicio: n (%)			
Solo corticosteroides	68 (58,1)	82 (68,9)	150 (63,6)
Solo tratamiento inmunosupresor no esteroideo	9 (7,7)	8 (6,7)	17 (7,2)
Corticosteroides más 1 un tratamiento inmunosupresor no esteroideo	39 (33,3)	29 (24,4)	68 (28,8)
Inhibidor de acetilcolinesterasa: n (%)	93 (79,5)	94 (79,0)	187 (79,2)

Los resultados de las variables principales y secundarias clave se representan en la tabla 9 y las figuras 3 a 5.

La eficacia de inebilizumab se midió con la escala de MG-ADL, que evalúa el impacto de la MGg a través de un cuestionario de 8 ítems que se centra en los síntomas relevantes del paciente con MG y el rendimiento funcional en las actividades de la vida cotidiana. Cada ítem se evalúa mediante una escala de 4 puntos en la que 0 representa una función normal y 3 representa el impacto más grave de la enfermedad. El rango de puntuación total de MG-ADL oscila entre 0 y 24, donde las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro.

La variable principal de la eficacia fue el cambio desde el inicio en la puntuación de MG-ADL en la semana 26, en la población general. Se observó una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo el uso de inebilizumab en el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de MG-ADL (-4,3 para inebilizumab frente a -3,0 para placebo, una diferencia de -1,3, IC del 95%: -2,2; -0,4; valor de p: 0,0067). La proporción de pacientes que recibieron tratamiento de rescate hasta la semana 26 fue inferior en el grupo de inebilizumab en comparación con el placebo (8,4% para inebilizumab frente a 23,9% para placebo).

La variable secundaria clave fue el cambio desde el inicio en la puntuación de QMG en la semana 26 en la población general. La puntuación de QMG consiste en un sistema de clasificación por categorías de 13 ítems que mide cuantitativamente el deterioro derivado de la enfermedad valorando principalmente la debilidad muscular. Cada ítem se evalúa mediante una escala de 4 puntos en la que 0 representa la ausencia de deterioro y 3 representa deterioro grave. La puntuación total posible oscila entre 0 y 39, donde las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de inebilizumab en el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de QMG (-4,9 para inebilizumab frente a -2,9 para placebo, una diferencia de -2,0, IC del 95%: -3,3; -0,7).

Tabla 9. Cambio desde el inicio en las puntuaciones de MG-ADL y de QMG en la semana 26 en pacientes adultos con MGg y positivos para anticuerpos anti-AChR o anticuerpos anti-MuSK

	Población general	
	Inebilizumab N = 119	Placebo N = 117
Puntuación de MG-ADL		
Media de mínimos cuadrados	-4,3	-3,0
Diferencia	-1,3	
IC del 95%	(-2,2, -0,4)	
Valor de p	0,0067	
Puntuación de QMG		
Media de mínimos cuadrados	-4,9	-2,9
Diferencia	-2,0	
IC del 95%	(-3,3, -0,7)	
Valor de p	0,0028	

IC = intervalo de confianza

La proporción de pacientes que lograron una mejoría ≥ 3 puntos en la puntuación de MG-ADL en la semana 26 sin recibir tratamiento de rescate entre el día 28 y la semana 26 fue del 68,7% en el grupo de inebilizumab y del 48,2% en el grupo de placebo.

Figura 3. Cambio medio desde inicio en la puntuación de MG-ADL en la semana 26 para la población general

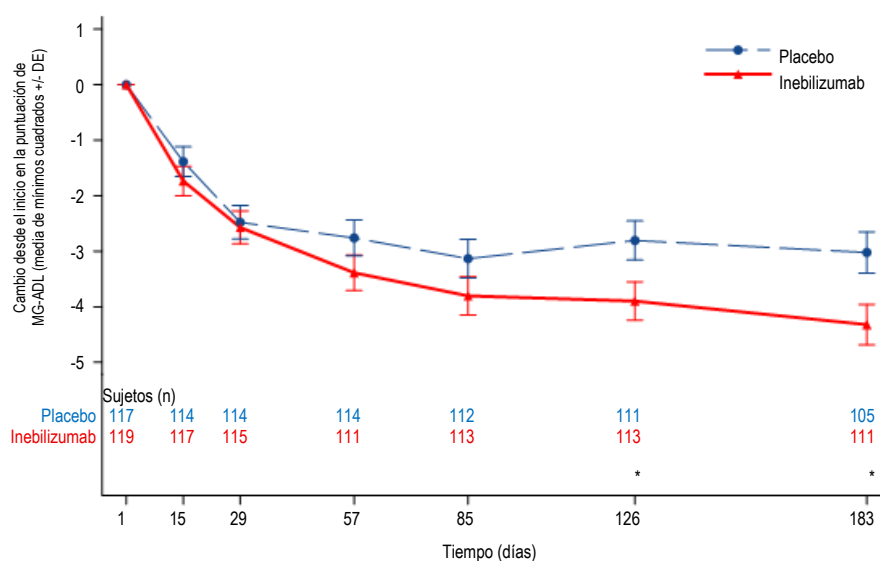
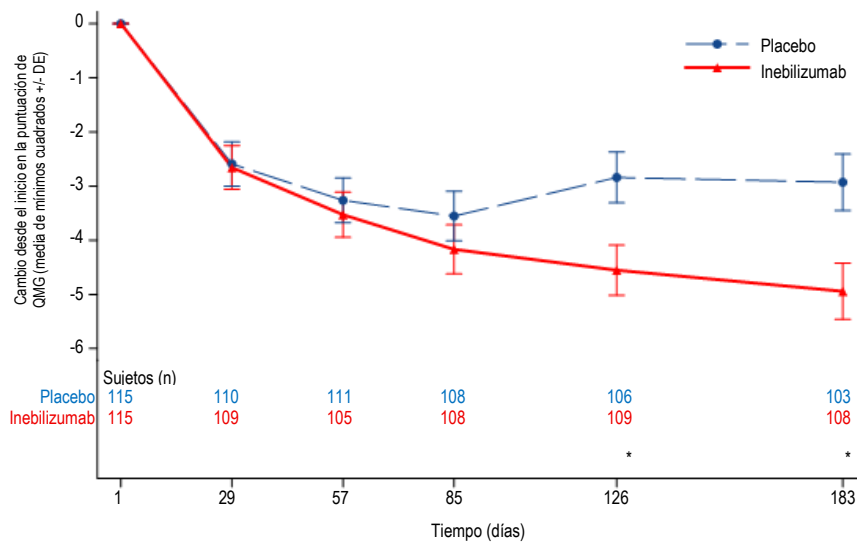
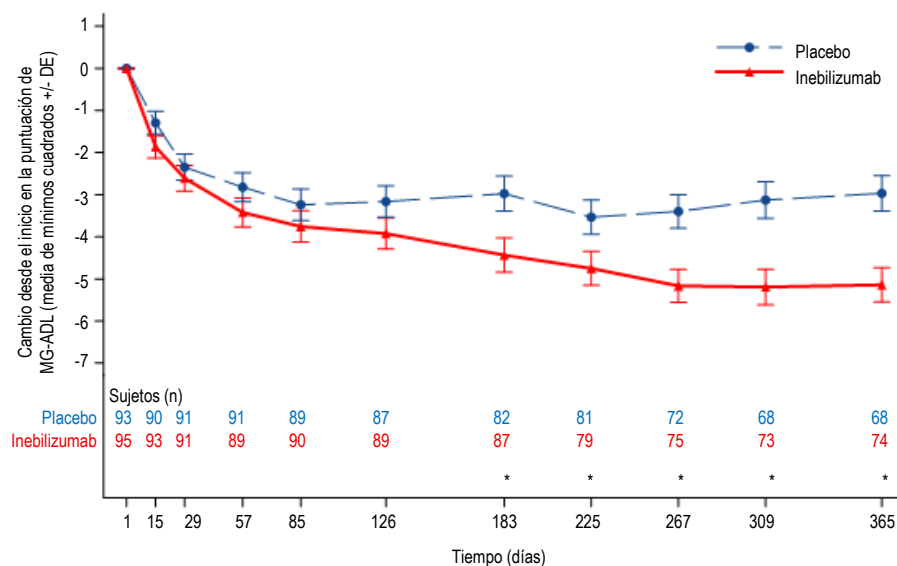


Figura 4. Cambio medio desde el inicio en la puntuación de QMG a la semana 26 para la población general



Los pacientes con MGg positivos para anticuerpos frente a AChR continuaron en el PCA hasta la semana 52. Los resultados en estos pacientes revelaron que la diferencia en el tratamiento en favor de inebilizumab aumentó con el tiempo en comparación con el placebo. En la semana 52, en la población positiva para anticuerpos anti-AChR, el cambio desde el inicio en la puntuación de MG-ADL fue de -5,1 frente a -3,0 para inebilizumab y placebo, respectivamente.

Figura 5. Cambio medio desde el inicio en la puntuación de MG-ADL a la semana 52 para pacientes positivos para anticuerpos anti-AChR



En el momento del análisis principal, en total, 94 pacientes (79,0%) del grupo de inebilizumab y 84 pacientes (70,6%) del grupo de placebo recibieron cualquier dosis de inebilizumab durante el PA. En los pacientes que recibieron inicialmente inebilizumab durante el PCA, se observaron mejoras continuadas en las puntuaciones de MG-ADL y QMG hasta la semana 78 del PA en la subpoblación positiva para anticuerpos anti-AChR y en la subpoblación positiva para anticuerpos anti-MuSK, respectivamente. En los pacientes que recibieron inicialmente placebo y que iniciaron el tratamiento con inebilizumab durante el PA, se observaron mejoras continuas en las puntuaciones de MG-ADL y

QMG hasta la semana 78 del PA en las subpoblaciones positivas para anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK, respectivamente.

Población pediátrica

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, ER-IgG4 y MGg (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Inebilizumab se administra como perfusión intravenosa. En el estudio de TENMO, la concentración máxima media fue de 108 µg/ml (300 mg, segunda dosis el día 15) y el área bajo la curva (AUC) acumulada del periodo de tratamiento de 26 semanas en el que los pacientes con TENMO recibieron dos administraciones intravenosas con 2 semanas de diferencia fue de 2 980 µg×d/ml. En el estudio de ER-IgG4, la concentración máxima media fue de 127 µg/ml (300 mg, segunda dosis el día 15) y el AUC acumulada del periodo de tratamiento de 52 semanas en el que los pacientes con ER-IgG4 recibieron dos administraciones intravenosas con 2 semanas de diferencia, seguidas de una tercera dosis en la semana 26, fue de 4 290 µg×d/ml.

En el estudio de MGg, la concentración máxima media (300 mg, segunda dosis en el día 15) fue de 126 µg/ml para la subpoblación positiva para anticuerpos anti-AChR (n = 90) y de 159 µg/ml para la subpoblación positiva para anticuerpos anti-MuSK (n = 20). El AUC acumulada del periodo de tratamiento de 26 semanas en el que los pacientes positivos para anticuerpos anti-AChR (n = 82) recibieron dos administraciones intravenosas con 2 semanas de diferencia fue de 3 120 µg×d/ml. El AUC acumulada del periodo de tratamiento de 26 semanas en el que los pacientes positivos para anticuerpos anti-MuSK (n = 17) recibieron dos administraciones intravenosas con 2 semanas de diferencia fue de 3 740 µg×d/ml. Además, el AUC acumulada del periodo de tratamiento de 52 semanas en el que los pacientes positivos para anticuerpos positivos anti-AChR (n = 84) recibieron dos administraciones intravenosas con 2 semanas de diferencia, seguidas de una tercera dosis en la semana 26, fue de 4 240 µg×d/ml.

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, ER-IgG4 y MGg, 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 embrionario en ratones huCD19 Tg hembras y machos a dosis intravenosas de 3 y 30 mg/kg. No se produjo ningún efecto sobre el desarrollo embrionario, 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 embrionario solo se recogieron muestras toxicocinéticas escasas; basándose en la concentración máxima de la primera dosis ($C_{máx}$), 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

5 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 eliminación

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

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 de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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 (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, 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:

- Información de que el tratamiento con inebilizumab puede aumentar el riesgo de padecer infecciones, incluidas infecciones graves, reactivación viral, infecciones oportunistas y LMP
- Un mensaje de advertencia sobre la búsqueda de atención médica temprana en caso de presentar signos y síntomas de infección y LMP
- 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.
- Datos de contacto del médico/centro responsable del tratamiento
- Referencia cruzada al prospecto

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 inebilizumab (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 más 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

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

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

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.
- Su médico le entregará una tarjeta para el paciente con información de seguridad importante que debe conocer antes y durante el tratamiento con Uplizna.

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 el tratamiento de adultos con:

- Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), una enfermedad rara 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.
- Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4), una enfermedad rara que afecta a múltiples órganos del cuerpo. La enfermedad se debe a que el sistema inmunitario daña los propios tejidos del cuerpo. Los pacientes con ER-IgG4 pueden tener niveles altos de un tipo específico de anticuerpo llamado IgG4. Las células B que producen la IgG4 se acumulan en los tejidos afectados y contribuyen al daño de los órganos.
- La miastenia grave generalizada (MGg) es una enfermedad poco frecuente en la que el sistema inmunitario ataca y daña las células musculares, lo que provoca debilidad muscular en todo el cuerpo. Los pacientes con MGg producen autoanticuerpos IgG frente a proteínas específicas, que alteran o bloquean la comunicación entre los nervios y los músculos.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Uplizna

No use 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 su enfermedad. 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.
- alguna vez ha tenido **hepatitis C** o es portador del virus de la hepatitis C.
- ha recibido una vacuna recientemente o está previsto que reciba alguna. Debe recibir cualquiera de las vacunas requeridas al menos 4 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, palpitaciones 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.

Uplizna contiene polisorbato

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada vial equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

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 su enfermedad.

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 (nasofaringitis)
- gripe
- dolor articular
- dolor de espalda
- inmunoglobulinas disminuidas
- número de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) en sangre inferior al normal (linfopenia)
- reacción a la perfusión de Uplizna (ver Reacciones relacionadas con la perfusión, más arriba)
- dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- número de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos) en sangre inferior al normal, que a veces ocurre 4 semanas o más después de la última dosis de Uplizna (neutropenia; neutropenia de comienzo tardío)
- 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)

- dolor muscular (mialgia)
- fiebre (pirexia)
- tos

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, hidrocloreuro 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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Países Bajos

Fabricante

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

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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>.