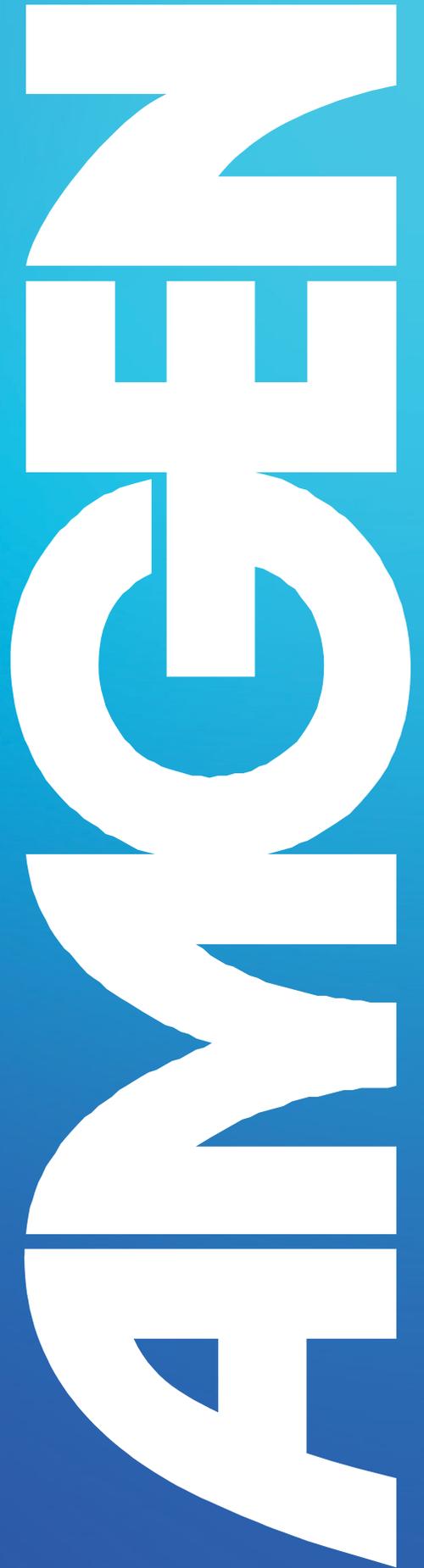


UPLIZNA®
(inebilizumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Solução para Diluição para Infusão
100 mg



I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

UPLIZNA

inebilizumabe

100 mg em solução para diluição para infusão.

APRESENTAÇÃO

Cartucho com 3 frascos-ampola contendo 10 mL de solução para diluição para infusão na concentração de 10 mg/mL cada.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 100 mg de inebilizumabe em 10 mL de solução.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monohidratado, polissorbato 80, cloreto de sódio, trealose di-hidratada e água para injetáveis.

A concentração final após a diluição para infusão é de 1,0 mg/mL.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1.1 Distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO)

UPLIZNA é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO) que são soropositivos para imunoglobulina G anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG)

1.2 Doença relacionada à imunoglobulina G4 (DR-IgG4)

UPLIZNA é indicado para o tratamento da doença relacionada à imunoglobulina G4 (DR-IgG4) em pacientes adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas

Distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO)

A eficácia de inebilizumabe para o tratamento de DENMO foi estabelecida no Estudo 1 (Estudo 1155) um estudo clínico randomizado (3:1), duplo cego, controlado por placebo, que incluiu 213 pacientes com DENMO com anticorpos anti-AQP4 positivos e 17 com anticorpos anti-AQP4 negativos.

Foi proibido o uso de imunossupressores durante a fase de caráter cego do estudo.

O uso de corticosteroides orais ou intravenosos durante a fase em caráter cego do estudo foi proibido, com exceção da pré-medicação para o tratamento experimental e do tratamento para uma recaída.

O estudo incluiu pacientes que apresentaram pelo menos um ataque agudo de DENMO no ano anterior ou pelo menos 2 ataques nos 2 anos anteriores que precisaram de terapia de resgate (por exemplo, esteroides, plasmaférese, imunoglobulina intravenosa) e apresentaram uma pontuação $\leq 7,5$ na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) (os pacientes com uma pontuação de 8,0 eram aptos se fossem razoavelmente capazes de participar). Os pacientes foram excluídos se previamente tratados com terapias imunossupressoras dentro de um intervalo especificado para cada terapia. Terapias imunossupressoras antecedentes para a prevenção de ataques de DENMO não eram permitidas. Um curso de 2 semanas de corticosteroides orais (mais 1 semana de redução gradual) foi administrado no início do tratamento com inebilizumabe no estudo pivotal.

Os pacientes foram tratados com infusões intravenosas de 300 mg de inebilizumabe no Dia 1 e no Dia 15, ou placebo correspondente, e depois seguidos por um período de até 197 dias ou um ataque adjudicado, denominado período controlado randomizado (PCR). Todos os ataques potenciais foram avaliados por um Comitê de Adjucação (CA) cego e independente, que determinou se o ataque atendia aos critérios definidos pelo protocolo. Os critérios de ataque reconheciam ataques em todos os domínios afetados por DENMO (neurite óptica, mielite, cérebro e tronco cerebral) e incluíam critérios baseados exclusivamente em manifestações clínicas substanciais, bem como critérios que enfatizaram os achados clínicos mais modestos com o uso de imagem por ressonância magnética (consulte a Tabela 1).

Tabela 1. Visão geral dos critérios definidos por protocolo para um ataque de DENMO

Domínio	Sintomas representativos	Achados apenas clínicos	Achados clínicos MAIS radiológicos
Nervo óptico	Visão embaçada Perda de visão Dor ocular	Oito critérios baseados em alterações na acuidade visual ou defeito pupilar aferente relativo (DPAR)	Três critérios baseados em alterações na acuidade visual ou DPAR mais presença de achados correspondentes na imagem por ressonância magnética do nervo óptico
Medula espinhal	Dor profunda ou radicular Parestesia de extremidade Fraqueza Disfunção esfinteriana Sinal de Lhermitte (não isolado)	Dois critérios baseados em alterações nas pontuações funcionais piramidais, da bexiga/intestino ou sensoriais	Dois critérios baseados em alterações nas pontuações funcionais piramidais, da bexiga/intestino ou sensoriais MAIS achados correspondentes na imagem por ressonância magnética da medula espinhal

Domínio	Sintomas representativos	Achados apenas clínicos	Achados clínicos MAIS radiológicos
Tronco cerebral	Náusea Vômito intratável Soluços intratáveis Outros sinais neurológicos (por exemplo, visão dupla, disartria, disfagia, vertigem, paralisia oculomotora, fraqueza, nistagmo, outra anormalidade do nervo craniano)	Nenhuma	Dois critérios baseados em sintomas ou alterações nas pontuações funcionais do tronco cerebral/cerebelar MAIS achados correspondentes na imagem por ressonância magnética do tronco cerebral
Cérebro	Encefalopatia Disfunção hipotalâmica	Nenhuma	Um critério baseado em alterações nas pontuações funcionais cerebrais/sensoriais/piramidais MAIS achados correspondentes na imagem por ressonância magnética do cérebro

Os pacientes que apresentaram um ataque determinado pelo CA no PCR, ou que concluíram a consulta do Dia 197 sem um ataque, saíram do PCR e tiveram a opção de inclusão em um período de rótulo aberto (PRA) e iniciar ou continuar o tratamento com inebilizumabe.

Um total de 230 pacientes foram incluídos: 213 pacientes eram soropositivos para AQP4-IgG e 17 eram soronegativos; 174 pacientes foram tratados com inebilizumabe e 56 foram tratados com placebo no PCR do estudo. Entre os 213 pacientes positivos para anticorpos anti-AQP4 incluídos, um total de 161 pacientes foram randomizados para receber tratamento com UPLIZNA, e 52 foram randomizados para receber placebo. Os resultados da avaliação inicial e de eficácia são apresentados para os pacientes soropositivos para AQP4-IgG.

As mulheres representaram 94% da população do estudo. Cinquenta e dois por cento dos pacientes eram brancos, 21% asiáticos e 9% negros ou afro-americanos. A idade média foi de 43 anos (variação de 18 a 74 anos). A pontuação média do EDSS foi de 4,0. O número de recaídas nos dois anos anteriores à randomização foi de 2 ou mais em 83% dos pacientes. (consulte a Tabela 2).

Tabela 2. Dados demográficos e características da doença na avaliação inicial dos pacientes com DENMO soropositivos para AQP4-IgG

Característica	Placebo N = 52	Inebilizumabe N = 161	Geral N = 213
Idade (anos): média (desvio padrão [DP])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Idade ≥ 65 anos, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Sexo: Masculino, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Sexo: Feminino, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS): média (DP)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Duração da doença (anos): média (DP)	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)
Taxa de Recaída Anualizada: média (DP)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

A terapia de resgate foi iniciada conforme necessário para os ataques de DENMO. Todos os pacientes foram pré-medicados antes da administração do produto experimental para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão.

Todas as possíveis recaídas foram avaliadas por um comitê de adjudicação cego e independente, que determinou se a recaída atendia aos critérios definidos pelo protocolo. Os pacientes que tiveram uma recaída adjudicada no período controlado randomizado (PCR) ou que concluíram a visita do Dia 197 sem uma recaída saíram do RCP.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo (dias) até o início da primeira recidiva adjudicada em ou antes do Dia 197. As principais medições adicionais do desfecho secundário incluíram piora desde a avaliação inicial na EDSS na última consulta durante o PCR, alteração desde a avaliação inicial na pontuação binocular de acuidade visual de baixo contraste medida pelo Gráfico de Anéis Rompidos de Landolt C de baixo contraste na última consulta durante o PCR, lesões ativas totais cumulativas na imagem por ressonância magnética (novas lesões, ou lesões aumentadas em T2 realçadas por gadolínio) durante o PCR e o número de internações hospitalares relacionadas a DENMO. Foi considerado que um paciente apresentou piora na pontuação da EDSS se um dos seguintes critérios fosse atendido: (1) piora de 2 ou mais pontos na pontuação da EDSS para pacientes com pontuação 0 na avaliação inicial; (2) piora de 1 ou mais pontos na pontuação da EDSS para pacientes com pontuação de 1 a 5 na avaliação inicial; (3) piora de 0,5 ou mais pontos na pontuação da EDSS para pacientes com pontuação de 5,5 ou mais na avaliação inicial.

Embora nenhum comparador estivesse disponível durante o PRA, a taxa de ataque anualizada em ambos os tratamentos, randomizado e aberto, foi determinada.

Os resultados em pacientes soropositivos para AQP4-IgG são apresentados na Tabela 3 e na Figura 1. O tempo até a primeira recaída adjudicada foi significativamente maior nos pacientes tratados com UPLIZNA em comparação aos pacientes que

receberam placebo (redução do risco relativo de 73%; razão de risco: 0,272; $p < 0,0001$). Na população positiva para anticorpos anti-AQP4, houve uma redução relativa de 77,3% (razão de risco: 0,227, $p < 0,0001$). Não houve evidência de benefício em pacientes com anticorpos anti-AQP4 negativos.

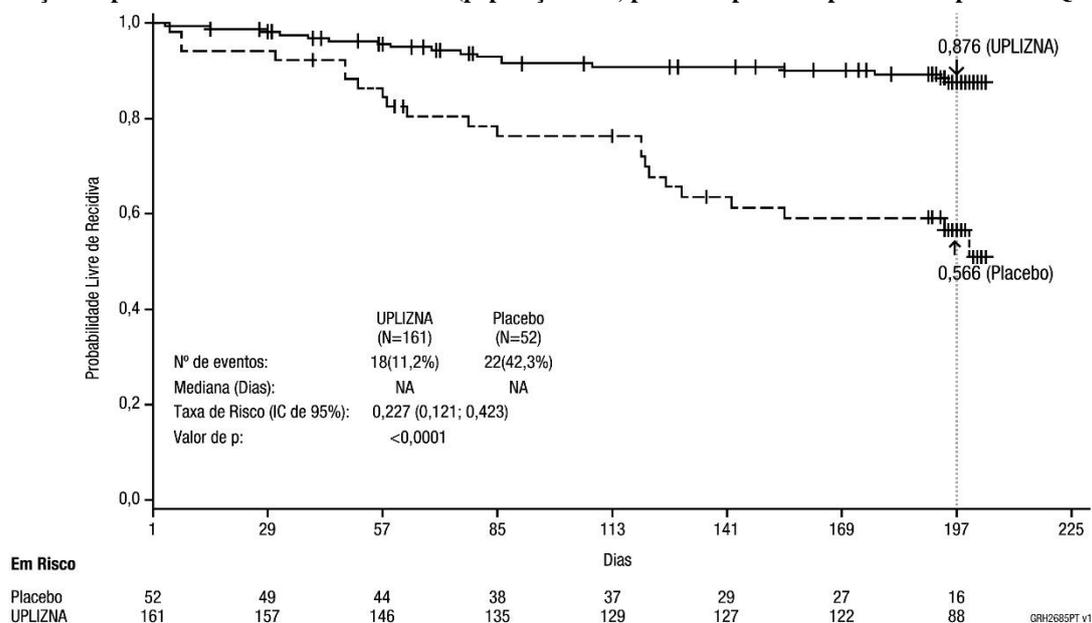
No grupo inebilizumabe, a piora da EDSS foi significativamente menor do que no grupo placebo (14,9% contra 34,6% dos participantes). Não houve diferenças na pontuação binocular de acuidade visual de baixo contraste entre os braços do estudo. O número cumulativo médio de lesões ativas totais na imagem por ressonância magnética (1,7 contra 2,3) e o número cumulativo médio de internações hospitalares relacionadas a DENMO (1,0 contra 1,4) foram reduzidos no grupo de estudo com inebilizumabe.

Tabela 3. Resultados de eficácia no estudo 1 em pacientes com DENMO positivos para anticorpo anti-AQP4

	Grupo de tratamento	
	Placebo N = 52	Inebilizumabe N = 161
Tempo até adjudicação da recaída determinada pelo comitê (desfecho de eficácia primário)		
Número (%) de pacientes com recaída	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Razão de risco (IC de 95%) ^a	0,227 (0,121, 0,423)	
valor p ^a	< 0,0001	

^a Método de regressão de Cox, com Placebo como grupo de referência.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de tempo até a primeira recaída de DENMO determinada pelo Comitê de Adjudicação no período controlado randomizado (população ITT; pacientes positivos para anticorpo anti-AQP4)



Entre o PCR e o PRA, a taxa de ataque de DENMO anualizada determinada pelo CA foi analisada como um desfecho secundário e em pacientes soropositivos para AQP4-IgG tratados com inebilizumabe o resultado foi 0,09.

Comparados com os pacientes tratados com placebo, os pacientes tratados com UPLIZNA que eram positivos para o anticorpo anti-AQP4 tiveram taxas anuais reduzidas de internações hospitalares (0,11 para UPLIZNA versus 0,50 para placebo).

A Agência Europeia de Medicamentos adiou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com inebilizumabe em um ou mais subgrupos da população pediátrica em DENMO.

Doença relacionada à imunoglobulina G4 (DR-IgG4)

A eficácia do UPLIZNA para o tratamento da DR-IgG4 foi estabelecida no Estudo 2, um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, com duração de 52 semanas, que incluiu 135 pacientes adultos que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade:

- Diagnóstico recente ou recorrente de DR-IgG4 que exigiu tratamento com glicocorticoide (GC) na triagem.
- Histórico confirmado de envolvimento de órgãos em qualquer momento do curso da doença.

O uso concomitante de agentes imunossupressores biológicos e não biológicos foi proibido durante a fase cega do estudo.

Dos 135 pacientes com DR-IgG4 incluídos, 68 pacientes foram randomizados para receber UPLIZNA e 67 foram randomizados para receber placebo. As mulheres representaram 35% da população do estudo. Trinta e nove por cento dos

pacientes eram brancos, 47% asiáticos e 1% negros ou afro-americanos. A idade média foi de 58 anos (variação de 24 a 80 anos). A duração média da doença foi de 0,9 ano. Quarenta e seis por cento dos pacientes eram recém-diagnosticados com DR-IgG4 e 54% apresentavam doença recorrente. A maioria dos pacientes tinha entre 2 e 5 órgãos previamente afetados (inebilizumabe 49 (72,0%), placebo 50 (74,6%).

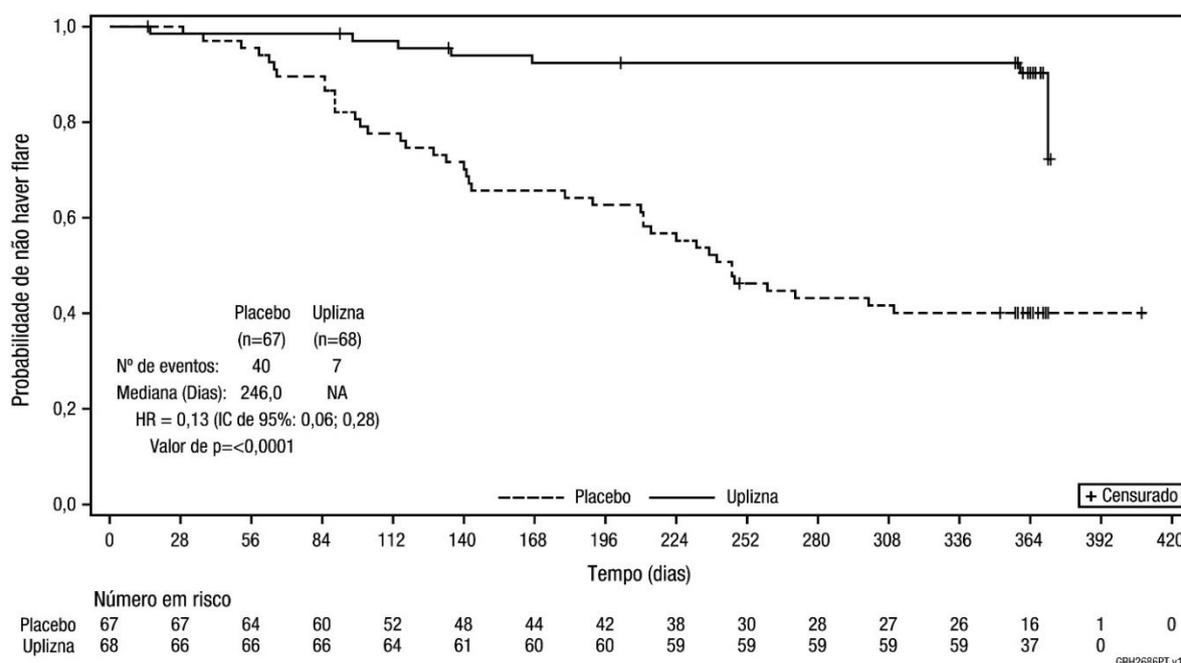
Os pacientes estavam recebendo a mesma dose de glicocorticoides no momento da randomização (equivalente a 20 mg de prednisona) e, em seguida, iniciaram uma redução gradual pré-especificada de 5 mg a cada duas semanas, até a descontinuação, ao final de 8 semanas. O uso de glicocorticoides durante o estudo foi permitido para pré-medicação para o tratamento experimental, tratamento de uma recaída e em determinadas situações que não fossem uma exacerbação de DR-IgG4.

Todas as possíveis exacerbações foram avaliadas pelo investigador e, posteriormente, revisadas por um comitê de adjudicação cego e independente, que determinou se a exacerbação atendia a um ou mais dos critérios de diagnóstico de exacerbação específicos de órgãos definidos pelo protocolo. A exacerbação da doença foi definida como sinais ou sintomas novos/piorados que foram adjudicados positivamente e justificaram o tratamento pelo investigador.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo para a primeira exacerbação de DR-IgG4 tratada e determinada pelo Comitê de Adjudicação dentro do PCR de 52 semanas.

O tempo para a primeira exacerbação de DR-IgG4 tratada e determinada pelo Comitê de Adjudicação foi significativamente maior no grupo UPLIZNA, em comparação ao grupo placebo (Figura 2). UPLIZNA reduziu o risco de exacerbação de DR-IgG4 tratada e determinada por AC em 87%, em comparação ao placebo (razão de risco: 0,13; $p < 0,0001$) (Tabela 4).

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier do tempo para a primeira exacerbação de DR-IgG4 tratada e determinada pelo Comitê de Adjudicação durante o período controlado e randomizado



Os participantes que não concluírem o PCR e que não tiverem tido uma exacerbação tratada e determinada pelo CA durante o PCR serão censurados no momento da descontinuação.

Tabela 4. Resultados de eficácia no Estudo 2 em pacientes com DR-IgG4

	Grupo de tratamento	
	UPLIZNA N = 68	Placebo N = 67
Tempo para a primeira exacerbação de DR-IgG4 tratada e determinada pelo CA (desfecho primário de eficácia)		
Número de participantes com uma exacerbação de DR-IgG4	7 (10,3%)	40 (59,7%)
Razão de risco (IC de 95%) ^a	0,13 (0,06, 0,28)	
valor p ^a	< 0,0001	
Taxa de exacerbação anualizada para exacerbações de DR-IgG4 tratadas e determinadas pelo CA	0,10	0,71
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0,14 (0,06, 0,31)	
valor p ^b	< 0,0001	

	Grupo de tratamento	
Proporção de participantes que obtiveram remissão completa sem tratamento e sem exacerbação na semana 52 ^c	39 (57,4%)	15 (22,4%)
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^d	4,68 (2,21, 9,91)	
valor p ^d	< 0,0001	
Proporção de participantes que obtiveram remissão completa, sem corticosteroides e sem exacerbação na semana 52 ^e	40 (58,8%)	15 (22,4%)
Razão de probabilidades (IC de 95%) ^d	4,96 (2,34, 10,52)	
valor p ^d	< 0,0001	

^a Com base no método de regressão de Cox, com placebo como grupo de referência.

^b Estimado a partir da regressão binomial negativa, com placebo como grupo de referência.

^c Definida como a ausência de atividade evidente da doença (DR-IgG4 RI = 0 ou decisão do investigador) na Semana 52, nenhuma exacerbação determinada pelo CA durante o PCR e nenhum tratamento para exacerbação ou controle da doença, exceto a redução gradual durante 8 semanas do GC.

^d Com base no modelo de regressão logística, com placebo como grupo de referência.

^e Definido como a falta de atividade evidente da doença (DR-IgG4 RI = 0 ou decisão do investigador) na Semana 52, nenhuma exacerbação determinada pelo CA durante o PCR e nenhum tratamento com corticosteroide para exacerbação ou controle da doença, exceto a redução gradual de 8 semanas de GC.

O uso médio (DP) total de GC para controle da doença de DR-IgG4 por paciente foi menor no grupo do inebilizumabe em comparação ao grupo do placebo, com uma média (DP) de 118,25 (438,97) mg de equivalente de prednisona versus 1384,53 (1.723,26) mg de equivalente de prednisona, respectivamente (p nominal < 0,0001) durante o PCR.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AG10

Mecanismo de ação

Inebilizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao CD19, um antígeno de superfície celular presente em células pré-B e B maduras, incluindo plasmablastos e algumas células plasmáticas. Após ligação com a superfície celular dos linfócitos B, inebilizumabe apoia a citólise celular dependente de anticorpos (CCDA) e a fagocitose celular dependente de anticorpos (FCDA). Acredita-se que as células B cumpram um papel central na patogênese de DENMO. O mecanismo preciso pelo qual inebilizumabe exerce seus efeitos terapêuticos em DENMO e DR-IgG4 é desconhecido, mas presume-se que envolva a depleção de células B e possa incluir a supressão da secreção de anticorpos, apresentação de antígeno, interação entre célula B e célula T e a produção de mediadores inflamatórios.

Efeitos farmacodinâmicos

A farmacodinâmica de inebilizumabe foi avaliada com um ensaio para células B CD20+, uma vez que inebilizumabe pode interferir no ensaio de células B CD19+. O tratamento com inebilizumabe reduz as contagens de células B CD20+ no sangue em 8 dias após a infusão. Em um estudo clínico com 174 pacientes, as contagens de células B CD20+ foram reduzidas abaixo do limite inferior da normalidade em 4 semanas em 100% dos pacientes tratados com inebilizumabe e permaneceram abaixo do limite inferior da normalidade em 94% dos pacientes por 28 semanas após o início do tratamento. O tempo até a reposição de células B após a administração de inebilizumabe não é conhecido.

No Estudo 2, as contagens de células B CD20+ foram reduzidas abaixo do limite inferior do normal na semana 2 em 100% dos pacientes tratados com UPLIZNA e permaneceram abaixo do limite inferior do normal em 85% dos pacientes por até 52 semanas após o início do tratamento.

No estudo pivotal de pacientes com DENMO, a prevalência de anticorpos antimedicação (ADA) foi 14,7% no final do PRA; a incidência geral de ADA emergente do tratamento foi 7,1% (16 de 225) e a ocorrência e os momentos de titulação positiva para ADA diminuíram ao longo do tempo com o tratamento com inebilizumabe. O status positivo para ADA pareceu não ter impacto clinicamente relevante nos parâmetros de farmacocinética e farmacodinâmica (células B) e não afetou o perfil de segurança a longo prazo. Não houve efeito aparente do status de ADA no resultado de eficácia; no entanto, o impacto não pode ser totalmente avaliado devido à baixa incidência de ADA associado ao tratamento com inebilizumabe.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Inebilizumabe é administrado por infusão intravenosa.

Distribuição

Com base na análise da farmacocinética populacional, o volume de distribuição central e periférico típico estimado de inebilizumabe foi 2,95 L e 2,57 L, respectivamente.

Biotransformação

Inebilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG1 que é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas no corpo.

Eliminação

Em pacientes adultos com DENMO, a meia-vida de eliminação terminal foi aproximadamente 18 dias. Com base na análise da farmacocinética populacional, a depuração sistêmica estimada de inebilizumabe pela via de eliminação de primeira ordem foi 0,19 L/dia. Em baixos níveis de exposição farmacocinética, inebilizumabe foi provavelmente submetido à depuração mediada pelo receptor (CD19), que diminuiu com o tempo, presumivelmente devido à depleção de células B pelo tratamento com inebilizumabe.

A farmacocinética do inebilizumabe em pacientes com DR-IgG4 após a administração intravenosa de inebilizumabe foi bifásica com uma meia-vida terminal média de 18 dias. A concentração máxima média foi de 127 µg/mL (300 mg, segunda dose no Dia 15), e a AUC cumulativa do período de tratamento de 52 semanas em que os pacientes com DR-IgG4 receberam duas administrações intravenosas com 2 semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose na semana 26, foi de 4290 µg×d/m*L.

Populações especiais

População pediátrica

Inebilizumabe não foi estudado em adolescentes ou crianças.

Idosos

Com base na análise farmacocinética populacional, a idade não afetou a depuração de inebilizumabe.

Gênero, raça

Uma análise farmacocinética populacional indicou que não houve efeito significativo do gênero e da raça na depuração de inebilizumabe.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos clínicos formais para investigar o efeito da insuficiência renal em inebilizumabe. Devido ao grande peso molecular e tamanho hidrodinâmico de um anticorpo monoclonal IgG, não se espera que inebilizumabe seja filtrado via glomérulo. Com base na análise farmacocinética populacional, a depuração de inebilizumabe em pacientes com vários graus de insuficiência renal foi comparável à de pacientes com taxa de filtração glomerular estimada normal.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos clínicos formais para investigar o efeito da insuficiência hepática em inebilizumabe. Em estudos clínicos, nenhum participante com insuficiência hepática grave foi exposto a inebilizumabe. Os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente pela via hepática; portanto, não se espera que a alteração na função hepática influencie a depuração de inebilizumabe. Com base na análise farmacocinética populacional, os biomarcadores da função hepática na avaliação inicial (AST, ALP e bilirrubina) não tiveram efeito clinicamente relevante na depuração de inebilizumabe.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Inebilizumabe foi avaliado em um estudo combinado de fertilidade e desenvolvimento embrionário em camundongos machos e fêmeas huCD19 T_g em doses intravenosas de 3 e 30 mg/kg. Não houve efeito no desenvolvimento embrionário; no entanto, houve uma redução no índice de fertilidade relacionada ao tratamento em ambas as doses testadas. Uma dose sem efeito para efeitos adversos na fertilidade não foi identificada. Além disso, houve uma diminuição nas populações de células B no sítio de desenvolvimento das células B em fetos de camundongos nascidos de animais tratados com inebilizumabe em comparação com a prole de animais de controle, sugerindo que inebilizumabe atravessa a placenta e exaure as células B.

Apenas amostras toxicocinéticas esparsas foram coletadas no estudo combinado de fertilidade e desenvolvimento embrionário; com base na concentração máxima (C_{máx}) da primeira dose, os múltiplos de exposição de 3 e 30 mg/kg em camundongos fêmeas huCD19 T_g foram 0,4 vez e 4 vezes, respectivamente, os da dose terapêutica clínica de 300 mg.

Em um estudo de desenvolvimento pré-/pós-natal em camundongos transgênicos, a administração de inebilizumabe a animais maternos do Dia de Gestação 6 ao Dia de Amamentação 20 resultou em populações de células B depletadas na prole no Dia 50 pós-natal. As populações de células B na prole foram recuperadas até o Dia 357 pós-natal. A resposta imune ao neoantígeno na prole de animais tratados com inebilizumabe foi diminuída em relação à prole de animais de controle, sugerindo comprometimento da função normal das células B.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo inebilizumabe ou a qualquer um dos excipientes da formulação
- Infecção ativa grave, incluindo infecção crônica ativa como, por exemplo, hepatite B
- Tuberculose ativa ou latente não tratada
- História de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)
- Estado imunocomprometido grave
- Malignidades ativas

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

Inebilizumabe pode causar reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade, que podem incluir: dor de cabeça, náusea, sonolência, dispneia, febre, mialgia, erupção cutânea, palpitação, ou outros sintomas. As reações relacionadas à infusão foram mais comuns na primeira infusão, mas também foram observadas durante infusões subsequentes. Embora raras, reações sérias à infusão ocorreram em estudos clínicos de inebilizumabe.

Antes da infusão

Para reduzir o risco de reações à infusão, administre a pré-medicação com um corticosteroide (por exemplo, metilprednisolona 80-125 mg via intravenosa ou equivalente), um anti-histamínico (por exemplo, difenidramina 25-50 mg via oral ou equivalente) e um antipirético (por exemplo, paracetamol 500-650 mg via oral ou equivalente) deve ser administrada. Um curso de 2 semanas de corticosteroides orais (mais 1 semana de redução gradual) foi administrado no início do tratamento com inebilizumabe no estudo pivotal.

Durante a infusão

O paciente deve ser monitorado quanto a reações relacionadas à infusão. As recomendações de gerenciamento das reações à infusão dependem do tipo e da gravidade da reação. Para reações à infusão com risco de morte, o tratamento deve ser interrompido imediata e permanentemente e o tratamento de suporte apropriado deve ser administrado. Para reações à infusão menos graves, o manejo poderá envolver a interrupção temporária da infusão, a redução da taxa de infusão e/ou a administração de tratamento sintomático.

Depois da infusão

O paciente deve ser monitorado quanto a reações à infusão por pelo menos uma hora após a conclusão da infusão.

Infecções

Inebilizumabe causa a redução da contagem de linfócitos e dos níveis de Ig no sangue periférico, consistente com o mecanismo de ação de depleção de células B. Também foi relatada a redução da contagem de neutrófilos. Portanto, inebilizumabe pode aumentar a suscetibilidade a infecções.

Um hemograma completo recente (isto é, dentro de 6 meses), incluindo diferenciais e imunoglobulinas, deve ser obtido antes do início do tratamento com inebilizumabe. Avaliações do hemograma completo, incluindo diferenciais e imunoglobulinas, também são recomendadas periodicamente durante o tratamento e após sua interrupção até a reposição de células B. Antes de cada infusão de inebilizumabe, deve-se determinar se há uma infecção significativa em termos clínicos. Em caso de infecção, a infusão de inebilizumabe deve ser adiada até que a infecção se resolva. Os pacientes devem ser instruídos a relatar sintomas de infecção imediatamente ao médico. A interrupção do tratamento deve ser considerada se um paciente desenvolver uma infecção oportunista séria ou infecções recorrentes no caso de os níveis de Ig indicarem comprometimento imunológico.

As infecções mais comuns relatadas por pacientes com DENMO tratados com inebilizumabe durante o período controlado randomizado (PCR) e o período de rótulo aberto (PRA) incluíram infecção do trato urinário (26,9%), nasofaringite (21,2%), infecção do trato respiratório superior (16,8%), influenza (9,6%) e bronquite (6,3%).

As infecções relatadas pelos pacientes tratados com UPLIZNA no período do estudo clínico randomizado para pacientes com DR-IgG4 incluíram infecção do trato urinário, gripe e pneumonia.

Reativação do vírus da hepatite B (HBV)

Foi observado um risco de reativação do HBV com outros anticorpos de depleção de células B. Pacientes com HBV crônico foram excluídos de estudos clínicos com inebilizumabe. A triagem do HBV deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento com inebilizumabe. Inebilizumabe não deve ser administrado a pacientes com hepatite ativa decorrente de HBV que são positivos para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) ou anticorpo do núcleo da hepatite B (anti-HBc). Os pacientes que são portadores crônicos de HBV [HBsAg+] devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes e durante o tratamento.

Vírus da hepatite C (HCV)

Pacientes positivos para HCV foram excluídos de estudos clínicos com inebilizumabe. Uma triagem durante a avaliação inicial para HCV é exigida para detectar e iniciar o tratamento antes de iniciar o tratamento com inebilizumabe.

Tuberculose

Antes de iniciar o tratamento com inebilizumabe, os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa e testados quanto à infecção latente. Para os pacientes com tuberculose ativa ou triagem positiva para tuberculose sem história de tratamento apropriado, especialistas em doenças infecciosas devem ser consultados antes de iniciar o tratamento com inebilizumabe.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

A LEMP é uma infecção viral do cérebro causada pelo vírus John Cunningham (JCV) que ocorre habitualmente em pacientes imunocomprometidos e que pode levar ao óbito ou incapacidade grave. A infecção por JCV resultando em LEMP foi observada em pacientes tratados com outros anticorpos de depleção de células B.

Em estudos clínicos com inebilizumabe, um participante foi a óbito após o desenvolvimento de novas lesões cerebrais para as

quais não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo. No entanto, o diagnóstico diferencial incluiu ataque de DENMO atípico, LEMP ou encefalomielite disseminada aguda.

Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos ou achados na imagem por ressonância magnética (IRM) que possam ser sugestivos de LEMP. Os achados de IRM podem ser evidentes antes de sinais ou sintomas clínicos. Os sintomas típicos associados à LEMP são diversos, progridem ao longo de dias ou semanas e incluem fraqueza muscular progressiva em um dos lados do corpo ou descoordenação dos membros, distúrbios da visão e alterações no raciocínio, memória e orientação, resultando em confusão e alterações da personalidade.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LEMP, o tratamento com inebilizumabe deve ser suspenso até que o diagnóstico de LEMP seja excluído. Uma avaliação adicional, incluindo consulta a um neurologista, IRM de preferência com contraste, teste do líquido cefalorraquidiano para material genético de JCV e avaliações neurológicas repetidas devem ser considerados. Se confirmada, o tratamento com inebilizumabe deve ser interrompido.

Neutropenia tardia

Casos de neutropenia de início tardio foram relatados. Embora alguns casos tenham sido de Grau 3, a maioria foi de Grau 1 ou 2. Casos de neutropenia de início tardio foram relatados pelo menos 4 semanas após a última infusão de inebilizumabe. Em pacientes com sinais e sintomas de infecção, recomenda-se a medição dos neutrófilos no sangue.

Tratamento de pacientes gravemente imunocomprometidos

Os pacientes em estado gravemente imunocomprometido não podem ser tratados até a condição ser resolvida.

Inebilizumabe não foi testado em conjunto com outros imunossuppressores. Se for combinado com outra terapia imunossupressora, considerar o potencial para efeitos imunossuppressores aumentados.

Pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida conhecida, incluindo infecção por HIV ou esplenectomia, não foram estudados.

Vacinações

Todas as imunizações devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com inebilizumabe. A eficácia e segurança da imunização com vacinas bacterianas ou virais atenuadas após a terapia com inebilizumabe não foram estudadas, e a vacinação com estes tipos de vacinas não é recomendada durante o tratamento e até a reposição de células B.

Lactentes de mães expostas a inebilizumabe durante a gravidez não devem receber vacinas bacterianas ou virais atenuadas antes de confirmar a recuperação das contagens de células B no lactente. A depleção de células B nesses lactentes expostos pode aumentar os riscos das vacinas bacterianas ou virais atenuadas. As vacinas inativadas, conforme indicado, podem ser administradas antes da recuperação da depleção de células B e do nível de Ig, mas a consulta a um especialista qualificado deve ser considerada para avaliar se uma resposta imune protetora foi gerada.

Tempo de repleção de células B

O tempo até a reposição de células B após a administração de inebilizumabe não é conhecido. A depleção de células B abaixo do limite inferior da normalidade foi mantida em 94% dos pacientes por pelo menos 6 meses após o tratamento.

Redução das imunoglobulinas

UPLIZNA pode causar hipogamaglobulinemia ou diminuição dos níveis de imunoglobulinas totais e individuais. Monitore os níveis de imunoglobulinas séricas quantitativas durante o tratamento e até a repleção de células B após a descontinuação da terapia. Considere a interrupção da terapia com UPLIZNA, se um paciente com baixa imunoglobulina G ou M desenvolver uma infecção oportunista grave ou infecções recorrentes.

Malignidade

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidade. Com base na experiência limitada com inebilizumabe em DENMO, os dados atuais não parecem sugerir qualquer risco aumentado de malignidade. No entanto, o possível risco de desenvolvimento de tumores sólidos não pode ser excluído neste momento.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém 48,3 mg de sódio por dose, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS, de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 48,3 mg de sódio/por infusão, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial fértil

As mulheres com potencial fértil devem usar contracepção efetiva (métodos que resultam em taxas de gravidez menores que 1%) enquanto recebem UPLIZNA e por 6 meses após a última administração de UPLIZNA.

Gravidez

Há uma quantidade de dados limitada sobre o uso de inebilizumabe em mulheres grávidas. Inebilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG1 e sabe-se que as imunoglobulinas atravessam a barreira placentária. Depleção transitória de células B periféricas e linfocitopenia foram relatadas em lactentes nascidos de mães expostas a outros anticorpos de depleção

de células B durante a gravidez.

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva; no entanto, mostraram uma depleção de células B nos fígados fetais da progênie.

O tratamento com inebilizumabe deve ser evitado durante a gravidez, a menos que o benefício potencial para a mãe supere o risco potencial para o feto.

Em caso de exposição durante a gravidez, a depleção de células B pode ser esperada nos recém-nascidos devido às propriedades farmacológicas do produto e aos achados de estudos em animais. A duração potencial da depleção de células B em lactentes expostos a inebilizumabe *in utero* e o impacto da depleção de células B na segurança e efetividade das vacinas são desconhecidos. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorados quanto à depleção de células B e as vacinações com vacinas bacterianas ou virais atenuadas, como a vacina BCG (Bacillus Calmette-Guérin), devem ser adiadas até que a contagem de células B do lactente tenha se recuperado.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos enquanto estiverem recebendo UPLIZNA e por 6 meses após a última infusão de UPLIZNA.

Categoria de Risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

O uso de inebilizumabe em mulheres durante a lactação não foi estudado. Não se sabe se inebilizumabe é excretado no leite humano. Em humanos, a excreção de anticorpos IgG no leite ocorre durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para baixas concentrações logo em seguida.

Consequentemente, o risco para a criança amamentada não pode ser excluído durante esse curto período. Posteriormente, UPLIZNA pode ser usado durante a amamentação, se clinicamente necessário. No entanto, se a paciente foi tratada com UPLIZNA até os últimos meses de gravidez, a amamentação pode ser iniciada imediatamente após o nascimento.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano:

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Há dados limitados sobre o efeito de inebilizumabe na fertilidade humana; no entanto, estudos em animais mostraram fertilidade reduzida. A significância clínica desses achados não clínicos não é conhecida.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

A atividade farmacológica e as reações adversas relatadas até o momento sugerem que inebilizumabe tem influência nula ou negligenciável na capacidade de dirigir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

A principal via de eliminação de anticorpos terapêuticos é a depuração pelo sistema reticuloendotelial. As enzimas do citocromo P450, as bombas de efluxo e os mecanismos de ligação proteica não estão envolvidos na depuração de anticorpos terapêuticos. Portanto, o risco potencial de interações farmacocinéticas entre inebilizumabe e outros medicamentos é baixo.

Vacinações

A eficácia e segurança da imunização com vacinas bacterianas ou virais atenuadas após a terapia com inebilizumabe não foram estudadas. A resposta à vacinação pode ser comprometida quando as células B estão esgotadas. É recomendável que os pacientes concluam as imunizações antes do início da terapia com inebilizumabe.

Imunossupressores

Inebilizumabe foi testado e deve ser utilizado como monoterapia para imunossupressão. Não existem dados disponíveis sobre a segurança ou eficácia da combinação de inebilizumabe com outros imunossupressores. No estudo pivotal, um curso de 2 semanas de corticosteroides orais (mais uma redução gradual de 1 semana) foi administrado a todos os participantes após a primeira administração de inebilizumabe.

O uso concomitante de inebilizumabe com imunossupressores, incluindo corticosteroides sistêmicos, pode aumentar o risco de infecção. Os efeitos de inebilizumabe nas células B e imunoglobulinas podem persistir durante 6 meses ou mais após a sua administração.

Ao iniciar o tratamento com inebilizumabe após outras terapias imunossupressoras com efeitos imunes prolongados, ou iniciar outras terapias imunossupressoras com efeitos imunes prolongados após inebilizumabe, a duração e o modo de ação desses medicamentos devem ser levados em consideração devido aos potenciais efeitos imunossupressores aditivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar. O prazo de validade é de 60 meses a partir da data de fabricação.

Armazenar na embalagem original para proteger da luz.

Não agitar o frasco. Armazenar na posição vertical.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução de infusão preparada deve ser administrada imediatamente. Se não for administrada imediatamente, armazenar por até 24 horas sob refrigeração entre 2°C e 8°C ou 4 horas em temperatura ambiente (entre 20°C e 25°C) antes do início da infusão.

UPLIZNA é uma solução transparente a levemente opalescente, incolor a levemente amarela. A solução tem pH de aproximadamente 6,0 e osmolalidade de aproximadamente 280 mOsm/kg.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de DENMO e com acesso a suporte médico apropriado para o manejo de reações graves potenciais, como reações graves relacionadas à infusão.

O paciente deve ser monitorado quanto a reações à infusão durante e por pelo menos uma hora após a conclusão da infusão.

Avaliações antes da primeira dose de inebilizumabe

Antes de iniciar o tratamento, devem ser realizados testes para:

- Imunoglobulinas séricas quantitativas, contagem de células B e hemograma completo (CBC), incluindo diferenciais;
- Triagem do vírus da hepatite B (HBV);
- Triagem do vírus da hepatite C (HCV) e tratamento iniciado antes de iniciar o tratamento com inebilizumabe;
- Avaliação para tuberculose ativa e testar para infecção latente.

Todas as imunizações devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com UPLIZNA para vacinas vivas ou vivas atenuadas.

Se a perda de eficácia for considerada causada pela imunogenicidade, o médico deve acompanhar as contagens de células B como uma medição direta do impacto clínico.

Pré-medicação para reações relacionadas à infusão

Avaliação da infecção

Antes de cada infusão de inebilizumabe, deve-se determinar se há uma infecção significativa em termos clínicos. Em caso de infecção, a infusão de inebilizumabe deve ser adiada até que a infecção se resolva.

Pré-medicação exigida

A pré-medicação com um corticosteroide (por exemplo, metilprednisolona 80-125 mg via intravenosa ou equivalente) deve ser administrada aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de inebilizumabe; e um anti-histamínico (por exemplo, difenidramina 25-50 mg via oral ou equivalente) e um antipirético (por exemplo, paracetamol 500-650 mg via oral ou equivalente) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão de inebilizumabe.

Tabela 5: Pré-medicação antes de cada infusão de UPLIZNA

Tipo de pré-medicação	Via de administração	Exemplos (ou Equivalente)	Tempo de administração antes da infusão de UPLIZNA
corticosteroide	intravenosa	metilprednisolona 80-125 mg	30 minutos
anti-histamínico	oral	difenidramina 25-50 mg	30 a 60 minutos
antipirético	oral	paracetamol 500-650 mg	30 a 60 minutos

Posologia

Doses iniciais

A dose de ataque recomendada é de uma infusão intravenosa de 300 mg (3 frascos de 100 mg) seguida, 2 semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg.

Doses de manutenção

A manutenção recomendada inclui uma infusão intravenosa de 300 mg a cada 6 meses. Inebilizumabe é destinado ao tratamento crônico.

Doses atrasadas ou perdidas

Se uma infusão de inebilizumabe for perdida, deve ser administrada assim que possível e não adiada até a próxima dose

planejada.

Populações especiais

Idosos

DENMO

Inebilizumabe foi administrado a 6 pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) em estudos clínicos. Com base nos dados limitados disponíveis, nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com mais de 65 anos de idade.

DR-IgG4

Vinte e nove por cento (32 de 112) dos pacientes com 65 anos de idade ou mais, com DR-IgG4, foram tratados com UPLIZNA. Não foram observadas diferenças gerais relacionadas à idade na segurança ou eficácia no estudo clínico, em comparação aos pacientes mais jovens. Entretanto, não se pode excluir a possibilidade de maior sensibilidade de alguns pacientes mais velhos

Insuficiência renal e hepática

Inebilizumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. No entanto, um ajuste de dose com base na função renal ou hepática não é justificado porque os anticorpos monoclonais do tipo IgG não são eliminados primariamente pelas vias renal e hepática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de inebilizumabe em crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Para uso intravenoso.

Os frascos-ampola não devem ser agitados. Os frascos-ampola devem ser armazenados na vertical.

A solução preparada deve ser administrada via intravenosa por meio de uma bomba de infusão em taxa crescente até a conclusão (aproximadamente 90 minutos) por um cateter intravenoso contendo um filtro em linha de 0,2 ou 0,22 micrometro estéril de baixa ligação proteica, de acordo com o cronograma na Tabela 6.

Tabela 6. Taxa de infusão recomendada para a administração quando diluída em uma bolsa intravenosa de 250 mL

Tempo decorrido (minutos)	Taxa de infusão (mL/hora)
0-30	42
31-60	125
61-conclusão	333

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Preparação da solução de infusão

Antes do início da infusão intravenosa, a solução de infusão preparada deve estar em temperatura ambiente entre 20°C e 25°C.

Cada frasco-ampola contendo o concentrado deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas e descoloração. O frasco-ampola deve ser descartado se a solução estiver turva, descolorida ou contiver partículas estranhas discretas.

- O frasco-ampola não deve ser agitado.
- O frasco-ampola deve ser armazenado na vertical.
- Obter uma bolsa intravenosa contendo 250 mL de solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Não usar outros diluentes para diluir inebilizumabe, pois seu uso não foi testado.
- Retirar 10 mL de UPLIZNA de cada um dos 3 frascos-ampola contidos na embalagem e transferir um total de 30 mL para a bolsa intravenosa de 250 mL. Misturar a solução diluída por inversão delicada. Não agitar a solução.

Qualquer medicamento não usado ou material residual deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas por pacientes tratados com inebilizumabe foram infecção do trato urinário (26,2%), nasofaringite (20,9%), infecção do trato respiratório superior (15,6%), artralgia (17,3%) e dor lombar (13,8%), e linfopenia (10,7%) no período randomizado (PCR) e no período de rótulo aberto (PRA).

As reações adversas graves mais frequentemente relatadas por pacientes tratados com inebilizumabe entre PCR e PRA foram infecções (11,1%) (incluindo infecções do trato urinário (4,0%), pneumonia (1,8%)) e DENMO (1,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas relatadas nos estudos clínicos e na experiência de pós-comercialização após o tratamento com

inebilizumabe estão listadas na Tabela 7, de acordo com as seguintes categorias de frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis).

Tabela 7. Reações adversas relatadas em estudos clínicos com inebilizumabe, incluindo pacientes com DENMO e DR-IgG4, bem como na experiência pós-comercialização

Sistema de classe de órgãos MedDRA	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório, nasofaringite, influenza	Pneumonia, celulite, herpes zoster, sinusite	Sepse, abscesso subcutâneo, bronquiolite
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Linfopenia*	Neutropenia, Neutropenia de início tardio	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, dorsalgia	Mialgia	
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Pirexia	
Investigações	Imunoglobulinas diminuídas		
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	Reação relacionada à infusão		

* A linfopenia inclui a diminuição da contagem de linfócitos

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão

Inebilizumabe pode causar reações relacionadas à infusão, que podem incluir: dor de cabeça, náusea, sonolência, dispneia, febre, mialgia, erupção cutânea, palpitações ou outros sintomas. Todos os pacientes receberam pré-medicação. Foram observadas reações à infusão em 9,2% dos pacientes com DENMO durante o primeiro curso de inebilizumabe, em comparação com 10,7% dos pacientes tratados com placebo. Reações de infusão ao inebilizumabe foram observadas em 7,4% dos pacientes com DR-IgG4 em comparação a 14,9% dos pacientes tratados com placebo durante o PCR. As reações relacionadas à infusão foram mais comuns na primeira infusão, mas também foram observadas durante infusões subsequentes. A maioria das reações relacionadas à infusão relatadas nos pacientes tratados com inebilizumabe foram leves a moderadas em gravidade.

Infecções

Em estudos clínicos, uma infecção foi relatada por 74,7% dos pacientes com DENMO e 70,5% dos pacientes com DR-IgG4 tratados com inebilizumabe durante o PCR e o PRA. As infecções mais comuns incluíram infecção do trato urinário (26,2%), nasofaringite (20,9%) e infecção do trato respiratório superior (15,6%), influenza (8,9%) e bronquite (6,7%). Infecções graves relatadas por mais de um paciente tratado com inebilizumabe foram infecção do trato urinário (4,0%) e pneumonia (1,8%). Consulte a seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** para a ação a ser tomada em caso de infecção.

Infecções oportunistas e sérias

No estudo de DENMO durante o PCR, não ocorreram infecções oportunistas em qualquer um dos grupos de tratamento e uma única reação adversa infecciosa de Grau 4 (pneumonia atípica) ocorreu em um paciente tratado com inebilizumabe. Durante o PRA, 2 pacientes tratados com inebilizumabe (0,9%) apresentaram uma infecção oportunista (uma das quais não foi confirmada) e 3 pacientes tratados com inebilizumabe (1,4%) apresentaram uma reação adversa infecciosa de grau 4. Consulte a seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** para a ação a ser tomada em caso de infecção. No estudo DR-IgG4, 3 pacientes tratados com inebilizumabe (2,7%) apresentaram uma infecção oportunista (todos herpes zoster não grave) no PCR e PRA.

Anormalidades laboratoriais

Imunoglobulinas diminuídas

Consistente com o mecanismo de ação, os níveis médios de imunoglobulinas diminuíram com o uso de inebilizumabe. No estudo DENMO, no final do PCR de 6,5 meses, a proporção de pacientes com níveis abaixo do limite inferior da normalidade foi a seguinte: IgA 9,8% inebilizumabe e 3,1% placebo, IgE 10,6% inebilizumabe e 12,5% placebo, IgG 3,8% inebilizumabe e 9,4% placebo e IgM 29,3% inebilizumabe e 15,6% placebo. Uma única reação adversa de IgG diminuída foi relatada (grau 2, durante o PRA). A proporção de pacientes tratados com inebilizumabe com níveis de IgG abaixo do limite inferior da normalidade no ano 1 foi 7,4% e no ano 2 foi 9,9%. Com uma exposição mediana de 3,2 anos, a frequência da redução moderada de IgG (300 a < 500 mg/dL) foi 14,2% e a frequência da redução grave de IgG (< 300 mg/dL) foi 3,6%. No estudo DR-IgG4, ao final do PCR de 12 meses, a proporção de pacientes com níveis abaixo do limite inferior do normal foi a

seguinte: IgA 30,9% inebilizumabe e 4,5% placebo, IgE 10,3% inebilizumabe e 3,0% placebo, IgG 10,3% inebilizumabe e 1,5% placebo e IgM 47,1% inebilizumabe e 24,2% placebo. Nenhuma reação adversa de diminuição dos níveis de imunoglobulina foi relatada durante o PCR.

Contagens de neutrófilos diminuídas

No estudo DENMO, após 6,5 meses de tratamento, contagens de neutrófilos entre $1,0-1,5 \times 10^9/L$ (Grau 2) foram observadas em 7,5% dos pacientes tratados com inebilizumabe contra 1,8% dos pacientes tratados com placebo. Contagens de neutrófilos entre $0,5 - 1,0 \times 10^9/L$ (Grau 3) foram observadas em 1,7% dos pacientes tratados com inebilizumabe contra 0% dos pacientes tratados com placebo. No estudo DR-IgG4 durante o PCR de 12 meses, foram observadas contagens de neutrófilos entre $1,0-1,5 \times 10^9/L$ em 7,5% dos pacientes tratados com inebilizumabe versus 3% dos pacientes tratados com placebo. Contagens de neutrófilos entre $0,5-1,0 \times 10^9/L$ foram observadas em 0% dos pacientes tratados com inebilizumabe versus 1,5% dos pacientes tratados com placebo. A neutropenia foi geralmente transitória e não foi associada a infecções sérias.

Contagens de linfócitos diminuídas

No estudo DENMO, durante 6,5 meses de tratamento, uma redução na contagem de linfócitos foi observada mais comumente em pacientes tratados com inebilizumabe do que no grupo placebo: contagens de linfócitos entre $500 - < 800/mm^3$ (grau 2) foram observadas em 21,4% dos pacientes tratados com inebilizumabe contra 12,5% dos pacientes tratados com placebo. Contagens de linfócitos entre $200 - < 500/mm^3$ (Grau 3) foram observadas em 2,9% dos pacientes tratados com inebilizumabe contra 1,8% dos pacientes tratados com placebo. No estudo DR-IgG4, durante 12 meses de tratamento em PCR, uma redução na contagem de linfócitos foi observada mais comumente em pacientes tratados com inebilizumabe do que com placebo: contagens de linfócitos entre $500 - < 800/mm^3$ (Grau 2) foram observadas em 26,9% dos pacientes tratados com inebilizumabe e com placebo. Contagens de linfócitos entre $200 - < 500/mm^3$ (Grau 3) foram observadas em 10,4% dos pacientes tratados com inebilizumabe versus 3,0% dos pacientes tratados com placebo. Esse achado é consistente com o mecanismo de ação da depleção das células B, uma vez que as células B são um subconjunto da população de linfócitos.

Relato de suspeitas de reações adversas

O relato de suspeitas de reações adversas após o registro do medicamento é importante. Ele permite o monitoramento contínuo do equilíbrio risco/benefício do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose mais alta de inebilizumabe testada em pacientes autoimunes foi 1200 mg, administrada como duas infusões intravenosas de 600 mg separadas por 2 semanas. As reações adversas foram semelhantes às observadas no estudo clínico pivotal com inebilizumabe.

Não existe um antídoto específico em caso de sobredosagem; a infusão deve ser interrompida imediatamente e o paciente observado para detecção de reações relacionadas à infusão. O paciente deve ser monitorado estritamente quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento de suporte deve ser instituído conforme exigido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0024.0026

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
AstraZeneca Nijmegen B.V.
Nijmegen - Holanda

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com

**Uso restrito a estabelecimentos de saúde.
Venda sob prescrição.**

UPL_SOL_VPS_08-1



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
11/01/2023	0031280/23-4	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/05/2022	4221664/22-8	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	19/12/2022	Inclusão inicial	VP / VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 3 FA VD TRANS X 10ML
01/10/2024	1344475/24-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 3 FA VD TRANS X 10ML
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	
29/01/2025	0128271256	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/05/2024	0623401/24-1	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	13/01/2025	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 3 FA VD TRANS X 10ML
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	
15/05/2025	0660456257	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2024	1484147/24-3	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	27/01/2025	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 3 FA VD TRANS X 10ML
-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	13/12/2024	1705004/24-9	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	28/04/2025	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?	VP	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 3 FA VD

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
		no Bulário RDC 60/12					3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		TRANS X 10ML
							1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	