

**UPLIZNA**  
(inebilizumabe)

Horizon Therapeutics Brasil Ltda.

Solução para diluição para infusão  
100 mg

Bula para Profissionais de Saúde

## **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 monoidratado, 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**

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

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de inebilizumabe para o tratamento de DENMO foi avaliada em um estudo clínico randomizado (3:1), duplo cego, controlado por placebo, em adultos com DENMO soropositivo ou soronegativo para AQP4-IgG. 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 incluíram 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**

<b>Domínio</b>	<b>Sintomas representativos</b>	<b>Achados apenas clínicos</b>	<b>Achados clínicos MAIS radiológicos</b>
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 esfíncteriana 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
Tronco cerebral	Náusea Vômito intratável Soluços intratáveis Outros sinais neurológicos (por exemplo, visão dupla, disartria, disfagia, vertigem, paralisia oculomotora, fraqueza, nistagmo, outra	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

<b>Domínio</b>	<b>Sintomas representativos</b>	<b>Achados apenas clínicos</b>	<b>Achados clínicos MAIS radiológicos</b>
	anormalidade do nervo craniano)		
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 soropositivos para AQP4-IgG, 161 pacientes foram tratados com inebilizumabe e 52 foram tratados com placebo no PCR do estudo. Os resultados da avaliação inicial e de eficácia são apresentados para os pacientes soropositivos para AQP4-IgG.

Os dados demográficos e as características da doença na avaliação inicial foram equilibrados entre os 2 grupos de tratamento (consulte a Tabela 2).

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

<b>Característica</b>	<b>Placebo N = 52</b>	<b>Inebilizumabe N = 161</b>	<b>Geral N = 213</b>
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.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo (dias) desde o Dia 1 até o início de um ataque de DENMO determinado pelo CA 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. Neste estudo, o tratamento com inebilizumabe reduziu de modo estatisticamente significativo o risco de um ataque de DENMO determinado pelo CA em comparação com o tratamento com placebo (taxa de risco: 0,227,  $p < 0,0001$ ; 77,3% de redução no risco de ataque de DENMO determinado pelo CA) em pacientes soropositivos para AQP4-IgG. Não houve benefício do tratamento observado em pacientes soronegativos para AQP4-IgG.

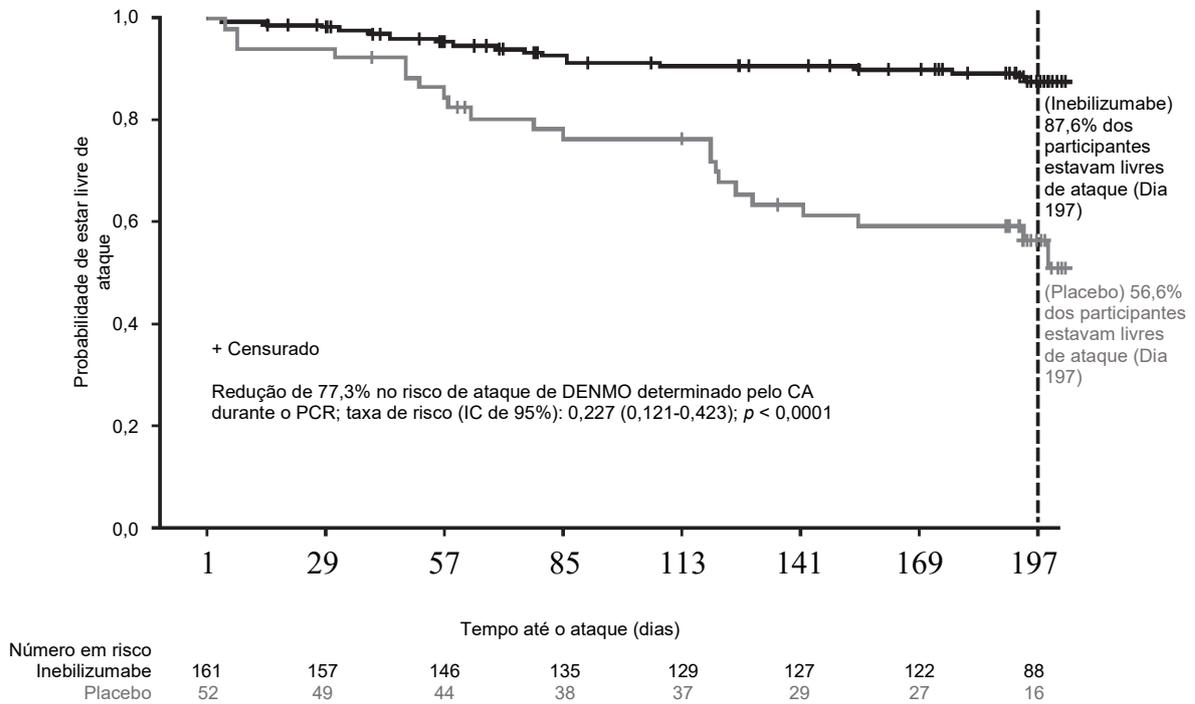
No grupo inebilizumabe, a piora da EDSS foi significativamente menor do que no grupo placebo (14,9% contra 34,6% dos participantes). Não houve diferenças na pontuação binocular de acuidade visual de baixo contraste entre os braços do estudo. O número cumulativo médio de lesões ativas totais na imagem 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 pivotal em DENMO soropositivo para AQP4-IgG**

	Grupo de tratamento	
	Placebo N = 52	Inebilizumabe N = 161
<b>Tempo até adjudicação do ataque determinada pelo comitê (desfecho de eficácia primário)</b>		
Número (%) de pacientes com ataque	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Taxa de risco (IC de 95%) <sup>a</sup>	0,227 (0,1214, 0,4232)	
valor p <sup>a</sup>	< 0,0001	

<sup>a</sup> Método de regressão de Cox, com Placebo como grupo de referência.

**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de tempo até o primeiro ataque de DENMO determinado pelo CA durante o PCR, em pacientes soropositivos para AQP4-IgG**



CA = comitê de adjudicação; AQP4-IgG = imunoglobulina G anti-aquaporina-4; IC = intervalo de confiança; DENMO = distúrbios do espectro da neuromielite óptica; PCR = período de controle randomizado.

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.

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.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA47

#### 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 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 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.

#### 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 Tg 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 ( $C_{max}$ ) da primeira dose, os múltiplos de exposição de 3 e 30 mg/kg em camundongos fêmeas huCD19 Tg 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 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*

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 (26,2%), nasofaringite (20,9%), infecção do trato respiratório superior (15,6%), influenza (8,9%) e bronquite (6,7%).

### *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 possível 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 imunossupressores. Se for combinado com outra terapia imunossupressora, considerar o potencial para efeitos imunossupressores 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.

### 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.

### 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.

**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.

#### *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 sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Não agitar o frasco. Armazenar na posição vertical,

Armazenar na embalagem original para proteger da luz.

**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 do início do tratamento, devem ser realizados testes para:

- Quantificação de imunoglobulinas séricas, contagem de células B e hemograma completo, 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 com vacinas bacterianas ou virais atenuadas devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com inebilizumabe.

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.

#### 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.

##### *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.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Inebilizumabe foi administrado a 6 pacientes idosos ( $\geq 65$  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.

#### *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 micron estéril de baixa ligação proteica, de acordo com o cronograma na Tabela 4.

**Tabela 4. Taxa de infusão recomendada para a administração quando diluída em uma bolsa intravenosa de 250 mL**

<b>Tempo decorrido (minutos)</b>	<b>Taxa de infusão (mL/hora)</b>
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%) em ambos, PCR e 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 no estudo clínico de inebilizumabe em DENMO estão listadas na Tabela 5, 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 5. Reações adversas**

Sistema de classe de órgãos MedDRA	Reação adversa	Frequência
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório,	Muito comum

<b>Sistema de classe de órgãos MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
	nasofaringite, influenza  Pneumonia, celulite, herpes zoster, sinusite  Sepse, abscesso subcutâneo, bronquiolite	Comum      Incomum
<b>Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático</b>	Linfopenia, Neutropenia, Neutropenia de início tardio	Comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Artralgia, dor lombar	Muito comum
<b>Pesquisas</b>	Imunoglobulinas diminuídas	Muito comum
<b>Lesão, envenenamento e complicações do procedimento</b>	Reação relacionada à infusão	Muito comum

#### 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 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. 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*

Uma infecção foi relatada por 74,7% dos pacientes com DENMO 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*

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.

### Anormalidades laboratoriais

#### *Imunoglobulinas diminuídas*

Consistente com o mecanismo de ação, os níveis médios de imunoglobulinas diminuíram com o uso de inebilizumabe. 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%.

#### *Contagens de neutrófilos diminuídas*

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. A neutropenia foi geralmente transitória e não foi associada a infecções sérias.

#### *Contagens de linfócitos diminuídas*

Após 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. 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**

MS 1.5428.0001

Farm. Resp.: Ana P C Tempestini - CRF-SP 37662

Registrado por: Horizon Therapeutics Brasil Ltda.  
Rua das Amazonas, 376 - Cajamar - SP  
CNPJ 41.590.794/0001-78

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

Embalado por: Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Dundalk, Co. Louth - Irlanda

SAC: 0800 761 0186

**Uso restrito a hospitais.  
Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/12/2022.**



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/01/2023		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 e VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 3 FA VD TRANS X 10ML