

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Briumvi 150 mg infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 6 ml viaal sisaldab 150 mg ublituksimabi, kontsentratsioonis 25 mg/ml. Lõplik ligikaudne kontsentratsioon pärast lahjendamist on esimesel infusioonil 0,6 mg/ml ning teisel ja kõigil järgnevatel infusioonidel 1,8 mg/ml.

Ublitüksimab on kimäärne monokloonne antikeha, mis on toodetud roti müeloomi Yb2/0-rakuliini kloonis rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne lahus)

Selge kuni pärldav ja värvitu kuni kergelt kollane lahus.

Lahuse pH on 6,3...6,7 ja osmolaalsus 340...380 mOsm/kg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Briumvi on näidustatud ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi (*relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliste ilmingute või piltuuringute alusel diagnoositud aktiivne haigus (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima eriarst, kellel on neuroloogiliste seisundite diagnoosimise ja ravi kogemus ning juurdepääs vajalikele meditsiinilistele abivahenditele raskete reaktsioonide, nt tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide ravimiseks.

#### Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide vähendamiseks

Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks (täiendavad toimingud infusiooniga seotud reaktsioonide vähendamiseks vt lõik 4.4) tuleb enne iga infusiooni manustada (suukaudselt, intravenoosselt, intramuskulaarselt või subkutaanselt) premedikatsiooniks kahte järgmist ravimit:

- 100 mg metüülprednisolooni või 10...20 mg deksametasooni (või võrdväärset ravimit) ligikaudu 30...60 minutit enne iga infusiooni;
- difenhüdramiini ligikaudu 30...60 minutit enne iga infusiooni.

Lisaks võib kaaluda premedikatsiooni ka mõne palavikku alandava ravimiga (nt paratsetamool).

## Annustamine

### *Esimene ja teine annus*

Esimene 150 mg annus manustatakse intravenoosse infusioonina (esimene infusioon), millele järgneb 2 nädalat hiljem 450 mg intravenoosne infusioon (teine infusioon) (vt tabel 1).

### *Järgnevad annused*

Järgnevad 450 mg annused manustatakse ühekordse intravenoosse infusioonina iga 24 nädala järel (tabel 1). Esimene järgnev 450 mg annus tuleb manustada 24 nädalat pärast esimest infusiooni.

Iga kahe ublituksimabi annuse manustamise vahele peab jääma vähemalt 5 kuud.

## Infusiooni kohandamine infusiooniga seotud reaktsioonide korral

### *Eluohtlikud infusiooniga seotud reaktsioonid*

Kui infundeerimise ajal ilmnevad eluohtliku või püsivat puuet põhjustada võiva infusiooniga seotud reaktsiooni nähud, tuleb infundeerimine kohe peatada ja patsient peab saama asjakohast ravi. Sellistel patsientidel tuleb ravi alatiseks lõpetada (vt lõik 4.4).

### *Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid*

Kui patsiendil tekib raske infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb infundeerimine kohe peatada ja patsient peab saama sümptomaatilist ravi. Infundeerimist tohib uuesti alustada alles pärast kõigi sümptomite lahenemist. Infundeerimise taasalustamisel peab infusiooni vooluhulk olema poole väiksem, kui see oli infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel. Kui patsient seda vooluhulka talub, võib vooluhulka suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

### *Kerged või mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid*

Kui patsiendil tekivad kerged või mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid, tuleb infusiooni vooluhulka vähendada pooleni reaktsiooni tekkimise ajal kasutatud vooluhulgast. Poole võrra väiksemat vooluhulka tuleb kasutada vähemalt 30 minuti jooksul. Kui patsient talub väiksemat vooluhulka, võib infundeeritavat vooluhulka suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

## Annuse muutmine ravi ajal

Annuse vähendamine ei ole soovitatav. Kui infusiooniga seotud reaktsiooni tõttu infundeerimine katkestatakse või infusiooni vooluhulka vähendatakse, pikeneb infusiooni kogukestus, kuid koguannus ei suurene.

## Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui infusioon jääb vahele, tuleb see manustada nii kiiresti kui võimalik; hilinenud või vahelejäänud annuse manustamisega ei tohi oodata kuni järgmise kavandatud annuseni. Iga kahe annuse manustamise vahele peab jääma 24 nädalat (vähemalt 5 kuud) (vt tabel 1).

## Patsientide erirühmad

### *Täiskasvanud vanuses üle 55 aasta ja eakad*

Patsientidel vanuses üle 55 aasta ei peeta saadaolevate piiratud andmete põhjal (vt lõigud 5.1 ja 5.2) annuse kohandamist vajalikuks.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole eeldatavasti vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole eeldatavasti vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

### Lapsed

Briumvi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Pärast lahjendamist manustatakse Briumvit intravenoosse infusioonina selleks ette nähtud eraldi infusiooniliini kaudu. Infusioone ei tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.

**Tabel 1. Annus ja raviskeem**

	<b>Kogus ja maht</b>	<b>Infusiooni vooluhulk</b>	<b>Kestus<sup>1</sup></b>
<b>Esimene infusioon</b>	150 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"><li>Alustada 10 ml-ga tunnis esimese 30 minuti jooksul</li><li>Suurendada vooluhulk järgmiseks 30 minutiks 20 ml-ni tunnis</li><li>Suurendada vooluhulk järgmiseks tunniks 35 ml-ni tunnis</li><li>Suurendada vooluhulk ülejäänud 2 tunniks 100 ml-ni tunnis</li></ul>	4 tundi
<b>Teine infusioon</b> (2 nädalat hiljem)	450 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"><li>Alustada 100 ml-ga tunnis esimese 30 minuti jooksul</li><li>Suurendada vooluhulk ülejäänud 30 minutiks 400 ml-ni tunnis</li></ul>	1 tund
<b>Järgnevad infusioonid</b> (üks kord iga 24 nädala järel) <sup>2</sup>	450 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"><li>Alustada 100 ml-ga tunnis esimese 30 minuti jooksul</li><li>Suurendada vooluhulk ülejäänud 30 minutiks 400 ml-ni tunnis</li></ul>	1 tund

<sup>1</sup> Infusiooni kestus võib olla pikem, kui infundeerimine katkestatakse või seda aeglustatakse.

<sup>2</sup> Esimene järgnev infusioon tuleb manustada 24 nädalat pärast esimest infusiooni.

Intravenoosse infusiooni lahuse valmistamiseks lahjendatakse ravimpreparaat infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, lõpliku kontsentratsioonini 0,6 mg/ml esimese infusiooni puhul ning 1,8 mg/ml teise ja kõigi järgnevate infusioonide puhul.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske aktiivne infektsioon (vt lõik 4.4).
- Raske immuunpuudulikkusega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Teadaolevad aktiivsed pahaloomulised kasvajaad.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid võivad olla palavik, külmavärinad, peavalu, tahhükardia, iiveldus, kõhuvalu, kurguärritus, erüteem ja anafülaktiline reaktsioon (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb patsientidele premedikatsiooniks manustada kortikosteroidi või antihistamiini (vt lõik 4.2). Võib kaaluda mõne palavikku alandava ravimi (nt paratsetamool) lisamist. Ublituksimabiga ravitavaid patsiente tuleb infusiooni ajal jälgida. Pärast esimese kahe infusiooni lõpetamist tuleb patsiente jälgida vähemalt ühe tunni jooksul. Kui infusiooniga seotud reaktsioone ja/või ülitundlikkust ei täheldata, ei ole patsiente järgnevate infusioonide järel vaja jälgida. Arstid peavad patsiente teavitama, et infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida kuni 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

Juhised annustamise kohta patsientidele, kellel tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid, vt lõik 4.2.

#### Infektsioon

Aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb manustamine edasi lükata kuni infektsiooni lahenemiseni.

Soovitav on kontrollida patsiendi immuunsust enne annuse manustamist, sest raske immuunpuudulikkusega (nt oluline neutropeenia või lümfopeenia) patsiente ei tohi ravida (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Ublituksimab võib esile kutsuda raskeid, vahel eluohtlikke või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8).

Enamik võrdlusravimiga kontrollitud kliinilistes uuringutes ägenemistega kulgeva hulgiskleroosiga (RMS) patsientidel esinenud kõrvaltoimetest lahenes. Kolm infektsioonijuhtu, kõik ublituksimabiga ravitud patsientidel, lõppesid surmaga; surmaga lõppenud infektsioonid olid leetrite tüsistusena tekkinud entsefaliit, kopsupõletik ja operatsioonijärgne salpingiit pärast emakavälist rasedust.

*Progressseeruv hulgikoldeline leukoentsefalopaatia (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)*

CD20-vastaste antikehadega ravitud patsientidel on harva täheldatud John Cunninghami viiruse (JCV) infektsiooni tagajärjel tekkinud PML-i ja seda seostatakse peamiselt riskiteguritega (nt patsientide erirühmad, lümfopeenia, kõrge iga, ravi mitme immunosupressandiga).

Arstid peavad olema väga tähelepanelikud PML-i varaste nähtude ja sümptomite suhtes, milleks võib olla neuroloogiliste nähtude ja sümptomite tekkimine või süvenemine, sest need võivad sarnaneda hulgiskleroosi korral täheldatutele.

PML-i kahtluse korral tuleb ublituksimabi manustamine katkestada. Tuleb kaaluda hindamist, sh magnetresonantstomograafia (MRT) uuringut, eelistatavalt kontrastainega (võrdlus ravieelse MRT-uuringu tulemusega), liikvoris JCV desoksüribonukleiinhappe (DNA) sisaldust kinnitavat analüüsi ja korduvaid neuroloogilisi hindamisi. Kui PML-i diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi alatiseks lõpetada.

#### *B-hepatiidi viiruse (hepatitis B virus, HBV) reaktivatsioon*

CD20-vastaste antikehadega ravitud patsientidel on täheldatud HBV reaktivatsiooni, mis mõnel juhul on lõppenud fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surmaga.

Enne ravi alustamist tuleb kohalike suuniste kohaselt kõiki patsiente HBV olemasolu suhtes kontrollida. Patsiente, kellel on aktiivne HBV (st aktiivne infektsioon, mida kinnitavad HBsAg- ja HB-analüüside positiivsed tulemused), ei tohi ublituksimabiga ravida. Seropositiivsed patsiendid (st HBsAg-analüüsi tulemus negatiivne ja B-hepatiidi viiruse tuuma antigeeni vastaste antikehade analüüsi tulemus positiivne (HBcAb+) või patsiendid, kes on HBV kandjad (pinnaantigeeni analüüsi tulemus positiivne, HBsAg+)) peavad enne ravi alustamist konsulteerima maksahaiguste eriarstiga ja B-hepatiidi reaktivatsiooni ennetamiseks tuleb neid jälgida ja ravida kohalike ravijuhendite kohaselt.

#### Vaktsineerimised

Elusvaktsiinide ehk nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimise ohutust ravi ajal või pärast seda ei ole uuritud ja vaktsineerimine elusvaktsiinidega ei ole ravi ajal ega kuni B-rakkude arvu taastumiseni soovitatav (vt lõik 5.1).

Immuniseerimisjuhiste kohaselt tuleb kõigi elusvaktsiinidega vaktsineerida vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist ja inaktiveeritud vaktsiinidega vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist.

#### *Raseduse ajal ublituksimabiga ravitud emadele sündinud imikute vaktsineerimine*

Enne kinnituse saamist B-rakkude arvu taastumise kohta ei tohi raseduse ajal ublituksimabiga ravitud emadele sündinud imikutele elusvaktsiine manustada. B-rakkude depletsioon neil imikutel võib suurendada elusvaktsiinidega seostatavaid riske. Vastsündinutel ja imikutel on enne vaktsineerimist soovitatav mõõta CD19-positiivsete B-rakkude arvu.

Inaktiveeritud vaktsiine võib näidustuse kohaselt manustada enne B-rakkude depletsiooni taandumist. Siiski tuleb kaaluda vaktsiinile saadud immuunvastuse hindamist, sh konsulteerimist pädeva eriarstiga, et teha kindlaks kaitsva immuunvastuse saavutamine.

Vaktsineerimise ohutust ja ajastust tuleb arutada imiku arstiga (vt lõik 4.6).

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

#### Vaktsineerimised

Elusvaktsiinidega vaktsineerimise ohutust pärast ravi ublituksimabiga ei ole uuritud ning vaktsineerimine elusvaktsiinidega ei ole ravi ajal ega kuni B-rakkude arvu taastumiseni soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

## Immunosupressandid

Immunosupressantide (v.a ägenemiste sümptomaatiliseks raviks kasutatavad kortikosteroidid) ja ublituksimabi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Ravi alustamisel Briumviga pärast immunosupressioonravi või immunosupressioonravi alustamisel pärast ravi Briumviga tuleb arvesse võtta võimalikke kattuvaid farmakodünaamilisi toimeid (vt lõik 5.1 „Farmakodünaamilised toimed“). Briumvi väljakirjutamisel tuleb olla ettevaatlik ja võtta arvesse muude haigust modifitseerivate hulgiskleroosi raviviiside farmakodünaamikat.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ublituksimabiga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase infusiooni saamist (vt allpool ja lõigud 5.1 ja 5.2).

### Rasedus

Ublitüksimab on immunoglobuliini alamtüübi G1 monokloonne antikeha ja immunoglobuliinid läbivad teadaolevalt platsentabarjääri.

Ublitüksimabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Raseduse ajal ublitüksimabi saanud emadele sündinud vastsündinute ja imikute puhul tuleb kaaluda elusvaktsiinidega vaksineerimise edasilükkamist. Ublitüksimabiga kokku puutunud vastsündinute ja imikute B-rakkude arvu kohta ei ole andmeid kogutud ning B-rakkude depletsiooni võimalik kestus vastsündinutel ja imikutel ei ole teada (vt lõik 4.4).

Raseduse ajal teiste CD20-vastaste antikehadega kokku puutunud emadele sündinud imikutel on teatatud pöörduvast perifeersest B-rakkude depletsioonist ja lümfotsütopeeniast.

Pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Tuleb vältida Briumvi kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku riski lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas ublitüksimab eritub rinnapiima. Teadolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimestel sünnitusjärgsetel päevadel ning seejärel väheneb nende kontsentratsioon kiiresti. Seetõttu ei saa selle lühikese perioodi ajal riski rinnaga toidetavale imikule välistada. Hiljem võib ublitüksimabi imetamise ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

### Fertiilsus

Jaava makaakidel tehtud üldtoksilisuse uuringutest saadud prekliinilised andmed ei näidanud kahjulikku toimet suguelunditele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Briumvi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige olulisemad ja sagedamini teatatud kõrvaltoimed on infusiooniga seotud reaktsioonid (45,3%) ja infektsioonid (55,8%).

### Kõrvaltoimete loend tabelina

Tabelis 2 on esitatud kokkuvõtte ublituksimabi kasutamise seoses teatatud kõrvaltoimetest. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis ja esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 2. Kõrvaltoimed**

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	ülemiste hingamisteede infektsioonid, hingamisteede infektsioonid	herpesviirusinfektsioonid, alumiste hingamisteede infektsioonid
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		neutropeenia
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		valu jäsemetes
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	infusiooniga seotud reaktsioonid <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Süмптоeid, millest teatati 24 tunni jooksul pärast infundeerimise lõpetamist kui infusiooniga seotud reaktsioonidest, on kirjeldatud allpool lõigus „Infusiooniga seotud reaktsioonid“.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Aktiivse võrdlusravimiga uuringutes RMS-iga patsientidel olid infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid järgmised: palavik, külmavärinad, peavalu, tahhükardia, iiveldus, kõhuvalu, kurguärritus, erütem ja anafülaktiline reaktsioon. Infusiooniga seotud reaktsioonid olid peamiselt kerged või mõõdukad. Ublitüksimabiga ravitud patsientidel oli infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus 45,3%; kõige sagedamini (40,4%) esines neid seoses esimese infusiooniga. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli teise infusiooni puhul 8,6% ja edaspidi see vähenes. Infusiooniga seotud reaktsioone, mis põhjustasid ravi katkestamise, esines 1,7%-l patsientidest. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone esines 0,4%-l patsientidest. Infusiooniga seotud reaktsioone, mis lõppesid surmaga, ei esinenud.

#### *Infektsioon*

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringutes RMS-iga patsientidel oli patsientide osakaal, kellel tekkis raske infektsioon, ublitüksimabi ravirühmas 5,0% võrreldes 2,9%-ga teriflunomiidi ravirühmas. Ublitüksimabiga ravitud patsientidel ja teriflunomiidiga ravitud patsientidel oli infektsioonide üldine esinemissagedus sarnane (vastavalt 55,8% vs. 54,4%). Infektsioonid olid peamiselt kerged kuni mõõdukad ja hõlmasid peamiselt hingamisteedega seotud infektsioone (enamasti nasofarüingit ja bronhiit). Ülemiste hingamisteede infektsioone esines 33,6%-l ublitüksimabiga ravitud patsientidest ja 31,8%-l teriflunomiidiga ravitud patsientidest. Alumiste hingamisteede infektsioone esines 5,1%-l ublitüksimabiga ravitud patsientidest ja 4,0%-l teriflunomiidiga ravitud patsientidest.



## *Kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes*

### Immunoglobuliinide arvu vähenemine

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringutes RMS-iga patsientidel vähenes võrdlusravimiga kontrollitud perioodil ublituksimabiga ravi tagajärjel immunoglobuliinide koguarv, põhiliselt vähenes IgM-i sisaldus. Nende patsientide osakaal, kellel teatati enne ravi alustamist IgG, IgA, ja IgM-i sisalduse jäämisest alla normi alampiiri (*lower limit of normal*, LLN), oli ublituksimabiga ravitud patsientide hulgas vastavalt 6,3%, 0,6% ja 1,1%. Pärast ravi oli nende patsientide osakaal, kellel teatati 96. nädalal IgG, IgA, ja IgM-i sisalduse jäämisest alla LLN-i, ublituksimabiga ravitud patsientide hulgas vastavalt 6,5%, 2,4% ja 20,9%.

### Lümfotsüüdid

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringutes RMS-iga patsientidel täheldati 1. nädalal lümfotsüütide arvu mõõduvat vähenemist 91%-l ublituksimabiga ravitud patsientidest. Enamikku lümfotsüütide arvu vähenemise juhtudest täheldati igal konkreetset ublituksimabiga ravitud patsiendil vaid üks kord ja need lahenesid 2. nädalaks; sel ajal teatati lümfotsüütide arvu vähenemisest vaid 7,8%-l patsientidest. Kõik lümfotsüütide vähenemised olid 1. astme (< LLN 800 rakku mm<sup>3</sup>-s) ja 2. astme (vahemikus 500...800 rakku mm<sup>3</sup>-s) juhud.

### Neutrofiilide arv

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringutes RMS-iga patsientidel täheldati neutrofiilide arvu vähenemist alla LLN-i 15%-l ublituksimabiga ravitud patsientidest võrreldes 22%-ga teriflunomiidiga ravitud patsientidest. Enamik neutrofiilide arvu vähenemise juhtudest olid mõõduvad (täheldati igal konkreetset ublituksimabiga ravitud patsiendil vaid üks kord) ja need olid 1. astme (vahemikus < LLN kuni < 1500 rakku mm<sup>3</sup>-s) ja 2. astme (vahemikus 1000...1500 rakku mm<sup>3</sup>-s) juhud. Ligikaudu 1%-l ublituksimabi ravirühma patsientidest oli 4. astme neutropeenia võrreldes 0%-ga teriflunomiidi ravirühmas. Üks ublituksimabiga ravitud patsient, kellel oli 4. astme (< 500 rakku mm<sup>3</sup>-s) neutropeenia, vajab eriravi granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kogemused ublituksimabi heakskiidetud intravenoossest annusest suuremate annuste kasutamisega RMS-i kliinilistes uuringutes on piiratud. Senini on suurim RMS-iga patsientidel uuringutes kasutatud annus 600 mg (II faasi uuring sobiva annuse leidmiseks RMS-iga patsientidele). Kõrvaltoimed olid võrreldavad ublituksimabi kesketes kliinilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusprofiiliga.

Üleannustamise korral konkreetne antidoot puudub. Infusioon tuleb kohe katkestada ja patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes (vt lõik 4.4).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AG14.

## Toimemehhanism

Ublituksimab on kimäärne monokloonne antikeha, mille selektiivsed sihtmärgid on CD20 ekspresseerivad rakud.

CD20 on raku pinnaantigeen, mida leidub B-rakkude eellasrakkudel, küpsetel ja mälu-B-rakkudel, kuid mida ei ekspresseerita lümfoidsetel tüvirakkudel ega plasmarakkudel. Ublituksimabi seondumine CD20-ga indutseerib CD20+ B-rakkude lüüsi peamiselt antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) teel ja vähemal määral komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) teel. Fc-piirkonna spetsiifilise glükosüülimismustri tõttu on ublituksimabil suurenenud afiinsus FcγRIIIa (CD16) suhtes ja antikehast sõltuv rakuline tsütolüüs B-rakkude vastu.

## Farmakodünaamilised toimed

Ublituksimabiga ravi oodatava farmakoloogilise toime tulemusena toimub esimesel päeval pärast ravi CD19+ rakkude kiire depletsioon veres. See toime püsib kogu raviperioodi vältel. B-rakkude arvu hinnatakse CD19 põhjal, sest ublituksimab segab analüüsimisel CD20 äratundmist.

Ublituksimabiga ravi tulemusena oli III faasi uuringutes CD19+ B-rakkude arvu vähenemise mediaan pärast esimest infusiooni 97% võrreldes ravieelsega ja püsib sellel tasemel kogu annustamisperioodi vältel.

III faasi uuringutes täheldati iga kahe ublituksimabiannuse vahelisel perioodil 5,5%-l patsientidest vähemalt ühel ajahetkel B-rakkude arvu taastumist (üle normi alampiiri (LLN) või ravieelse).

Kõige pikem järelkontrolliaeg pärast viimast ublituksimabi infusiooni III faasi uuringutes näitab, et mediaanaeg B-rakkude arvu taastumiseni (taastumine ravieelsele tasemele / normi alampiirini, olenevalt sellest, kumba täheldati varem) oli 70 nädalat.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ublituksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes identse ülesehitusega randoomeeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus (ULTIMATE I ja ULTIMATE II) RMS-iga patsientidel (vastavalt McDonald'i 2010. aasta kriteeriumitele), kellel esines eelnenud kahe aasta jooksul tõendeid haiguse aktiivsuse kohta (määratletud kliiniliste näitajate või piltuuringu alusel). Kokkuvõtte uuringu ülesehitusest ja uuringupopulatsiooni iseloomustavatest näitajatest enne uuringu algust on esitatud tabelis 3.

Kahe ravirühma demograafilised ja ravieelsed näitajad olid hästi tasakaalus. Patsientidele määrati kas 1) 450 mg ublituksimabi ja suukaudne platseebo või 2) 14 mg teriflunomiidi ja infusioon platseeboga. Suukaudne ravi (toimeaine või platseebo) algas 1. nädala 1. päeval ja ravi kestis kuni 95. nädala viimase päevani. Infusioonid (toimeaine või platseebo) algasid 1. nädala 1. päeval 150 mg annusega, seejärel suurendati annust 3. nädalal 15. päeval 450 mg-ni ja jätkati 450 mg annusega 24. nädalal, 48. nädalal ja 72. nädalal.

**Tabel 3. Uuringu ülesehitus, demograafilised ja ravielised näitajad**

Uuringu nimetus	1. uuring (ULTIMATE I) (n = 545)		2. uuring (ULTIMATE II) (n = 544)	
<b>Uuringu ülesehitus</b>				
Uuringupopulatsioon	RMS-iga patsiendid			
Haiguse anamnees sõelumisel	Vähemalt kaks ägenemist eelnenud kahe aasta jooksul, üks ägenemine eelnenud aastal või ühe gadoliiniumiga (Gd) kontrasteerunud T1-kolde olemasolu eelnenud aastal; sh EDSS-i* skoor vahemikus 0...5,5 (k. a)			
Uuringu kestus	2 aastat			
Ravirühmad	A-rühm: 450 mg ublituksimabi i.v. infusioonina + platseebo suukaudselt B-rühm: 14 mg teriflunomiidi suukaudselt + platseebo i.v. infusioonina			
<b>Ravieelsed näitajad</b>	Ublitüksimab 450 mg (n = 271)	Teriflunomiid 14 mg (n = 274)	Ublitüksimab 450 mg (n = 272)	Teriflunomiid 14 mg (n = 272)
Keskmine vanus (aastat)	36,2	37,0	34,5	36,2
Vanusevahemik (aastates) uuringusse kaasamisel	18...55	18...55	18...55	18...55
Protsentuaalne osakaal sugude kaupa (meeste % / naiste %)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Haiguse kestus alates diagnoosimisest (aastates, keskmine/mediaan)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Varem haigust modifitseerivat ravi mittesaanud patsiendid (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Ägenemiste keskmine arv eelnenud aastal	1,3	1,4	1,3	1,2
Keskmine EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Gd-ga kontrasteerunud T1-kolletega patsientide osakaal	43,2	42,3	51,8	49,6

\* Laiendatud puudeskaala (*Expanded Disability Status Scale*)

\*\* 5 aasta jooksul enne randomeerimist mitte mingit RMS-i ravi saanud patsiendid

Olulised kliinilised ja MRT-uuringutega määratletud efektiivsuse tulemusnäitajad on esitatud tabelis 4.

Nende uuringute tulemused näitavad, et võrreldes teriflunomiidi 14 mg suukaudse annusega pärssis ublitüksimab oluliselt ägenemisi ja subkliinilise haiguse aktiivsust, mida hinnati MRT-uuringu alusel.

**Tabel 4. Olulised kliinilised ja MRT-uuringutega määratletud tulemusnäitajad uuringutes ULTIMATE I ja ULTIMATE II**

	<b>1. uuring (ULTIMATE I)</b>		<b>2. uuring (ULTIMATE II)</b>	
<b>Tulemusnäitajad</b>	Ublituksimab 450 mg	Teriflunomiid 14 mg	Ublituksimab 450 mg	Teriflunomiid 14 mg
<b>Kliinilised tulemusnäitajad<sup>1</sup></b>				
Ägenemiste esinemissagedus aasta kohta (esmane tulemusnäitaja)	0,076	0,188	0,091	0,178
Suhteline vähenemine	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Patsientide osakaal, kellel ei esinenud 96 nädala jooksul ühtegi ägenemist	86%	74%	87%	72%
Patsientide osakaal, kellel leidis 12 nädala järel kinnitust puude raskusastme progresseerumine <sup>2, 3</sup>	ublituksimab – 5,2% vs. teriflunomiidi – 5,9%			
Riski vähenemine (koondanalüüs) <sup>4</sup>	16% (p = 0,5099)			
Patsientide osakaal, kellel ei esinenud tõendeid haiguse aktiivsuse kohta	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001) <sup>7</sup>		(p < 0,0001) <sup>7</sup>	
<b>Tulemusnäitajad MRT-uuringute põhjal<sup>5</sup></b>				
Gd-ga kontrasteerunud T1-kollete keskmine arv ühe MRT-uuringu kohta <sup>6</sup>	0,016	0,491	0,009	0,250
Suhteline vähenemine	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Uute ja/või suurenevate hüperintensiivsete T2-kollete keskmine arv ühe MRT-uuringu kohta <sup>6</sup>	0,213	2,789	0,282	2,831
Suhteline vähenemine	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

<sup>1</sup> Põhineb modifitseeritud ravikavatsuslikul (*modified intent to treat*, mITT) populatsioonil, mis on määratletud kui kõik randomeeritud patsiendid, kes said vähemalt ühe uuringuravimi infusiooni ja kellele tehti üks ravieelne ja raviaege efektiivsuse hindamine. ULTIMATE I: ublituksimab (N = 271), teriflunomiid (N = 274). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomiid (N = 272).

<sup>2</sup> 1. ja 2. uuringu prospektiivsed koondandmed: ublituksimab (N = 543), teriflunomiid (N = 546).

<sup>3</sup> Määratletud kui ravieelse EDSS-i skoori suurenemine 1,0 punkti või rohkem patsientidel, kelle ravieelne skoor oli 5,5 või väiksem, või 0,5 punkti või rohkem patsientidel, kelle ravieelne skoor oli suurem kui 5,5; hinnangud Kaplani-Meieri järgi 96. nädalal.

<sup>4</sup> Põhineb riskimäärade suhtel.

<sup>5</sup> Põhineb MRT-mITT populatsioonil (mITT patsiendid, kellele on tehtud ravieelne ja -aege MRT-uuring). ULTIMATE I: ublituksimab (N = 265), teriflunomiid (N = 270). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomiid (N = 267).

<sup>6</sup> 96. nädalal.

<sup>7</sup> Nominaalne p-väärtus.

### Immunogeensus

Ravi ajal analüüsiti RMS-iga patsientide seerumiproove ublituksimabivastaste antikehade suhtes. Kliinilistes efektiivsuse ja ohutuse uuringutes sai 96-nädalase raviperioodi jooksul 81% ublituksimabiga ravitud patsientidest ühel või mitmel ajahetkel ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies* (ADA)) suhtes positiivse analüüsitulemuse. Ravimivastaste antikehade olemasolu oli üldiselt mööduv (96. nädalal sai 18.5% patsientidest ravimivastaste antikehade suhtes positiivse analüüsitulemuse). Neutraliseerivat toimet täheldati 6,4%-l ublituksimabiga ravitud patsientidest.

Ravimivastaste või neutraliseerivate antikehade olemasolu ei avaldanud täheldatavat mõju ublituksimabi ohutusele ega efektiivsusele.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada ublituksimabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hulgiskleroosi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

RMS-i uuringutes kirjeldati ublituksimabi farmakokineetikat (FK) pärast korduvaid intravenoosseid infusioone esimese järgu eritumisena kahekambrilise mudeli järgi ja IgG1 monokloonsele antikehale tüüpiliste FK parameetritega. RMS-iga patsientidel suurenes ublituksimabi ekspositsioon annusevahemikus 150...450 mg annusega proportsionaalselt (st farmakokineetika on lineaarne). Ublituksimabi 150 mg annuse manustamisel intravenoosse infusioonina 1. päeval, millele järgnes 450 mg ublituksimabi 1 tunni vältel intravenoosse infusioonina 15. päeval ning 24. ja 48. nädalal, oli AUC geomeetriline keskmine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 3000 µg/ml ööpäevas (protsentuaalne standardhälve = 28%) ja keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli 139 µg/ml (protsentuaalne standardhälve = 15%).

### Imendumine

Ublituksimabi manustatakse intravenoosse infusioonina. Teiste manustamisteede kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

### Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli ublituksimabi tsentraalne jaotusruumala hinnanguliselt 3,18 l ja perifeerne jaotusruumala hinnanguliselt 3,6 l.

### Biotransformatsioon

Ublituksimabi metabolismi ei ole otseselt uuritud, sest antikehade kliirens toimub peamiselt katabolismi teel (st lõhustudes peptiidideks ja aminohapeteks).

### Eritumine

Pärast ublituksimabi 150 mg annuse intravenoosset infusiooni 1. päeval, millele järgnes 450 mg ublituksimabi 15. päeval ning 24. ja 48. nädalal, oli ublituksimabi keskmine lõplik poolväärtusaeg hinnanguliselt 22 päeva.

### Patsientide erirühmad

#### *Lapsed*

Ublituksimabi farmakokineetika uurimiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole uuringuid tehtud.

#### *Täiskasvanud vanuses üle 55 aasta*

Piiratud kliinilise kogemuse tõttu ei ole ublituksimabi farmakokineetika spetsiaalseid uuringuid  $\geq 55$  aasta vanustel patsientidel tehtud (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid ublituksimabi uuringuid läbi viidud.

Kliinilistesse uuringutesse kaasati kerge neerukahjustusega patsiendid. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidega kogemused puuduvad. Kuna ublituksimab ei eritu uriiniga, siis eeldatavasti ei ole vaja neerukahjustusega patsientidel annust kohandada.

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid ublituksimabi uuringuid läbi viidud.

Kuna metabolism maksas on monokloonsete antikehade, nagu ublituksimabi puhul ebaoluline, ei mõjuta maksakahjustus eeldatavasti selle farmakokineetikat. Seetõttu ei ole eeldatavasti vaja maksakahjustusega patsientidel annust kohandada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilised korduvtoksilisuse ja *in vitro* mutageensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole ublituksimabiga tehtud.

Pre- ja postnataalse- arengu laiendatud uuringus manustati tiinetele Jaava makaakidele kas raseduse esimesel, teisel või kolmandal trimestril igal nädalal intravenoosselt ublituksimabi annuses 30 mg/kg (mille puhul AUC oli 26 korda suurem kui patsientidel maksimaalse soovitatava annuse manustamisel); selle tagajärjeks oli emasloomade surmaga lõppev haigestumine ja tiinuse katkemine. Ravimit saanud emasloomadel täheldatud patoloogilised leiud hõlmasid mitut organsüsteemi (trombid mitmes organis, vaskulaarne nekroos sooles ja maksas, põletik ja turse kopsus ja südames), samuti platsentat ja need leiud olid kooskõlas immunogeensusega kaasnevate immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega.

Tiinuse esimesel trimestril ravimit saanud emasloomade poegadel vääraarendeid ei olnud. Ublituksimabiga seotud väliseid, vistseraalseid ja skeleti vääraarendeid täheldati kahel pojal, kelle emasid raviti tiinuse teisel trimestril. Histopatoloogia hindamistel ilmnnes ajus minimaalne kuni mõõdukas degeneratsioon/nekroos. Loodetel täheldatud leiud hõlmasid mitme jäseme ning saba kontraktuure ja ebanormaalseid paindeid, lühenenud alalõualuud, väljavenitatud kujuga koljut, suurenenud kõrvu ja/või kraniomandibulaarseid vääraarendeid, mida seostati aju nekroosiga. Need leiud võisid olla seotud emasloomadel tekkinud immunogeense reaktsiooniga ublituksimabile, mis mõjutas platsenta ainevahetust.

Ublituksimabi olemasolu emasloomade piimas ei hinnatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Natriumkloriid  
Natriumtsitraat (E 331)  
Polüsorbaat 80 (E 433)  
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) (E 507)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

3 aastat

#### Lahjendatud lahus intravenoosseks infusiooniks

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 8 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ettevalmistatud infusioon kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 8 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte loksutada ega lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

6 ml kontsentrati klaasviaalis. Pakendis suurus 1 või 3 viaali.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Juhised lahjendamiseks

Briumvi peab ette valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist meetodit. Viaali mitte loksutada.

Ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahust ei tohi kasutada, kui see on värvi muutnud või sisaldab tahkeid võõrosakesi.

Ravimpreparaat tuleb enne manustamist lahjendada. Intravenoosseks manustamiseks ette nähtud lahuse valmistamiseks lahjendatakse ravimpreparaat infusioonikotis, mis sisaldab isotoonilist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Ublituksimabi sobimatust polüvinüülkloriidist (*polyvinyl chloride*, PVC) ega polüolefiinist (PO) kottide ega intravenoosse manustamise komplektidega ei ole täheldatud.

Esimese infusiooni jaoks lahjendage ravimpreparaadi üks viaal infusioonikotis (150 mg / 250 ml) lõpliku kontsentratsioonini ligikaudu 0,6 mg/ml.

Järgnevate infusioonide jaoks lahjendage ravimpreparaadi kolm viaali infusioonikotis (450 mg / 250 ml) lõpliku kontsentratsioonini ligikaudu 1,8 mg/ml.

Enne intravenoosse infusiooni alustamist peab infusioonikoti sisu olema toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Kui intravenooset infusiooni ei saa samal päeval lõpuni manustada, tuleb ülejäänud lahus hävitada.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Hispaania

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1730/001  
EU/1/23/1730/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. mai 2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Samsung Biologics Co., Ltd.  
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu  
Incheon, Lõuna-Korea 21987

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Millmount Healthcare  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen  
Co. Meath  
Iirimaa  
K32 YD60

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - Hispaania

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Briumvi 150 mg infusioonilahuse kontsentraat  
ublituksimab  
150 mg / 6 ml  
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 6 ml viaal sisaldab 150 mg ublituksimabi (25 mg/ml)

**3. ABIAINED**

Naatriumkloriid  
Naatriumsitraat  
Polüsorbaat 80  
Vesinikkloriidhape  
Süstevesi

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS****Infusioonilahuse kontsentraat**

150 mg / 6 ml  
1 viaal  
3 viaali

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.  
Viaali mitte loksutada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1730/001 (1 viaaliga pakend)  
EU/1/23/1730/002 (3 viaaliga pakend)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Briumvi 150 mg infusioonilahuse kontsentraat, (steriilne kontsentraat)

ublituksimab

Intravenoosseks (i.v.) kasutamiseks pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

150 mg / 6 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Briumvi 150 mg infusioonilahuse kontsentraat ublituksimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne teile ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Briumvi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Briumvit manustatakse
3. Kuidas Briumvit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Briumvit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Briumvi ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Briumvi

Briumvi sisaldab toimeainet ublituksimabi. See on teatud tüüpi valk, mida nimetatakse monokloonseks antikehaks. Antikehad avaldavad toimet, seondudes organismis spetsiifiliste sihtmärkidega.

##### Milleks Briumvit kasutatakse

Briumvit kasutatakse ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi (*relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS) raviks täiskasvanutel, kui patsiendil on ägenemised (relapsid), millele järgnevad kergemate sümptomitega või sümptomiteta perioodid.

##### Mis on hulgiskleroos

Hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*, SM) kahjustab kesknärvisüsteemi, eriti pea- ja seljaaju närve. Hulgiskleroosi puhul ei toimi immuunsüsteemi (organismi kaitseüsteemi) osaks olevad vere valgelibled (mida nimetatakse B-rakkudeks) õigesti ja ründavad närvirakke ümbritsevat kaitsekihti (mida nimetatakse müeliinkestaks), põhjustades põletikku ja kahjustusi. Müeliinkesta kahjustumise tagajärjel ei tööta närvirakud korralikult ja tekivad hulgiskleroosi sümptomid. Hulgiskleroosi sümptomid olenevad sellest, milline kesknärvisüsteemi osa on kahjustunud, ning need võivad olla probleemid kõndimise ja tasakaaluga, lihase nõrkus, tuimus, kahelinägemine ja nägemise hägustumine, halb koordineerimine ja probleemid kusepõiega.

Ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi korral esinevad patsiendil korduvalt sümptomite hood (relapsid), mis võivad tekkida ootamatult mõne tunniga või aeglaselt mitme päeva jooksul. Ägenemiste vahelisel ajal sümptomid kaovad või leevenevad, kuid kahjustused võivad kuhjuda ja põhjustada püsiva puude.

##### Kuidas Briumvi toimib

Briumvi avaldab toimet, kinnitades B-rakkude pinnal olevale sihtmärgile, mida nimetatakse CD20-ks. B-rakud on teatud tüüpi vere valgelibled, mis on osa immuunsüsteemist. Hulgiskleroosi puhul ründab immuunsüsteem närvirakke ümbritsevat kaitsekihti. Selles protsessis osalevad B-rakud. Briumvi sihtmärk on B-rakud – neid hävitades vähendab ravim ägenemise võimalust, leevendab sümptomeid ja aeglustab haiguse progresseerumist.

## 2. Mida on vaja teada enne, kui teile Briumvit manustatakse

### Briumvit ei tohi teile manustada

- kui olete ublituksamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**,
- kui teil on raske infektsioon,
- kui teile on öeldud, et teil on tõsised probleemid immuunsüsteemiga, või
- kui teil on vähk.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Briumvi manustamist nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui midagi allpool loetletust kehtib teie puhul, **pidage enne Briumvi manustamist nõu oma arstiga**. Arst võib Briumviga ravi edasi lükata või otsustada, et teile ei tohi Briumvit manustada, kui

- teil on **infektsioon**. Enne teile Briumvi manustamist ootab arst, kuni infektsioon on lahenenud;
- kui teil on kunagi olnud **B-hepatiit** või olete B-hepatiidi viiruse kandja, sest sellised ravimid nagu Briumvi võivad põhjustada B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumist. Enne Briumviga ravi kontrollib arst, kas teil on risk B-hepatiidi infektsiooni tekkeks. Patsientidele, kellel on B-hepatiit või kes on B-hepatiidi viiruse kandjad, tehakse vereanalüüs ja arst jälgib neid B-hepatiidi infektsiooni suhtes;
- kui olete hiljuti saanud mis tahes vaktsiini või kui plaanite ennast lähitulevikus vaktsineerida;
- kui teil on praegu või on varem olnud **vähk**. Arst võib otsustada teie ravi edasi lükata.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

- Briumviga ravi kõige sagedasemad kõrvaltoimed on infusiooniga seotud reaktsioonid. Need on allergilised reaktsioonid, mis tekivad ravimi manustamise ajal või peatselt pärast seda. Need võivad olla tõsised.
- Infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid võivad olla järgmised:
  - sügelev nahk,
  - nõgestõbi,
  - näo või naha punetus,
  - kurguärritus,
  - hingamisraskused,
  - keele või kurgu turse,
  - vilistav hingamine,
  - külmavärinad,
  - palavik,
  - peavalu,
  - pearinglus,
  - minestustunne,
  - iiveldus,
  - kõhuvalu,
  - kiire südamerütm.

- **Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on või te arvate, et teil on mis tahes infusiooniga seotud reaktsioon.** Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida infusiooni ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast infusiooni.
- Infusiooniga seotud reaktsioonide tekke riski vähendamiseks annab arst teile enne iga Briumvi infusiooni teisi ravimeid (vt lõik 3) ja teid jälgitakse infusiooni ajal tähelepanelikult.
- Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, võib juhtuda, et arst peab infusiooni katkestama või infusiooni vooluhulka vähendama.

### Infektsioonid

- Kui teil on või arvate, et teil on mõni infektsioon, pidage enne Briumvi manustamist nõu oma arstiga. Enne teile Briumvi manustamist ootab arst, kuni infektsioon on taandunud.
- Briumviga ravi ajal võite te kergemini saada infektsiooni (nakkuse), sest Briumvi sihtmärgiks olevad immuunrakud aitavad ka infektsiooni vastu võidelda.
- **Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib Briumviga ravi ajal või pärast seda infektsioon või esineb mõni järgmistest infektsiooni nähtudest:**
  - palavik või külmavärinad,
  - köha, mis ei möödu,
  - herpes (nt huuleohatis, vöötohatis või genitaalherpes (villid suguelunditel)).
- **Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et teie hulgiskleroos ägeneb või täheldate mis tahes uusi sümptomeid.** See on vajalik väga harva esineva ja eluohtliku ajuinfektsiooni tõttu, mida nimetatakse progresseeruvaks hulgikoldeliseks leukoentsefalopaatiaks (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), mis võib põhjustada hulgiskleroosi omadega sarnaseid sümptomeid. Briumvit ja sarnaseid ravimeid ning teisi hulgiskleroosi ravimeid kasutavatel patsientidel võib tekkida PML.
- **Teatage oma partnerile või hooldajale,** et teid ravitakse Briumviga. Nad võivad märgata selliseid PML-i sümptomeid, mida te ise tähele ei pane, kuid mida arst peab võib-olla uurima, nt mälulüngad, mõtlemishäired, kõndimisraskused, nägemise kaotus, muutused kõnelemisel.

### Vaktsineerimised

- Teatage oma arstile, kui olete hiljuti saanud mis tahes vaktsiini või kui plaanite ennast lähitulevikus vaktsineerida.
- Enne Briumviga ravi alustamist kontrollib arst, kas teid on vaja millegi vastu vaktsineerida. Teatud tüüpi vaktsiine, mida nimetatakse elus- ehk nõrgestatud elusvaktsiinideks, tuleb manustada vähemalt 4 nädalat enne Briumviga ravi alustamist. Briumviga ravi ajal ei tohi teile elusvaktsiine manustada enne, kui arst ütleb, et teie immuunsüsteem ei ole enam nõrgenenud.
- Võimaluse korral tuleb teist tüüpi vaktsiine, mida nimetatakse inaktiveeritud vaktsiinideks, manustada vähemalt 2 nädalat enne Briumviga ravi alustamist. Kui soovite Briumviga ravi ajal lasta end mõne inaktiveeritud vaktsiiniga vaktsineerida, pidage nõu oma arstiga.

### **Lapsed ja noorukid**

Briumvi ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas veel uuritud.

### **Muud ravimid ja Briumvi**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti teatage oma arstile,

- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta ravimeid, mis avaldavad toimet immuunsüsteemile, nt keemiaravi, immunosuppressandid (v.a kortikosteroidid) või teised hulgiskleroosi ravimid, sest need võivad avaldada liittoimet immuunsüsteemile;
- kui kavatsete lasta end vaktsineerida (vt eespool lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie puhul (või te ei ole kindel), pidage enne Briumvi manustamist nõu oma arstiga.

### **Rasedus ja imetamine**

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Briumvi manustamist nõu oma arstiga, sest Briumvi võib läbida platsenta ja kahjustada teie last.
- Briumvit ei tohi kasutada, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Arst kaalub Briumvi võtmise kasu teile ja riske lapsele.
- Kui te olete saanud raseduse ajal Briumvit ja sünnitate, peate oma lapse arstile kindlasti ütlema, et teid on ravitud Briumviga, et ta oskaks soovitada, millal teie last tohib vaktsineerida.
- Ei ole teada, kas Briumvi eritub rinnapiima. Briumviga ravi ajal pidage nõu oma arstiga, kuidas oleks kõige õigem last toita.

### **Rasestumise vältimine – naised**

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid

- Briumviga ravi ajal ja
- vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimast Briumvi infusiooni.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ei ole tõenäoline, et Briumvi mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Briumvi sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Briumvit manustatakse**

Briumvit manustab teile vastava ravikogemusega arst või meditsiiniõde. Ravimi manustamise ajal jälgivad nad teid tähelepanelikult võimalike kõrvaltoimete suhtes. Briumvit manustatakse teile alati tilgutiga (intravenoosse infusioonina).

### **Ravimid, mida teile antakse enne Briumvi manustamist**

Enne Briumvi manustamist antakse teile teisi ravimeid, mis aitavad vältida või vähendada võimalikke kõrvaltoimeid, nt infusiooniga seotud reaktsioone (teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta vt lõigud 2 ja 4).

Enne iga infusiooni antakse teile kortikosteroidi ja antihistamiini ning teile võidakse anda palaviku alandamiseks ka muid ravimeid.

### **Kui palju ja kui sageli teile Briumvit manustatakse**

- Briumvi esimene annus on 150 mg ja selle infusioon kestab 4 tundi.
- Briumvi teine annus on 450 mg ja see manustatakse 2 nädalat pärast esimest annust. See infusioon kestab 1 tunni.
- Briumvi järgnevate annuste, mis on 450 mg, manustamist alustatakse 24 nädalat pärast esimest annust ning neid manustatakse seejärel iga 24 nädala järel. Need infusioonid kestavad 1 tunni.

## **Kuidas Briumvit manustatakse**

- Briumvit manustab teile arst või meditsiiniõde. Enne manustamist tuleb Briumvit lahjendada. Seda teeb tervishoiutöötaja. Ravimit manustatakse teile tilgutiga veeni (intravenoosse infusioonina).
- Teid jälgitakse tähelepanelikult Briumvi manustamise ajal ja vähemalt 1 tunni jooksul pärast esimese kahe infusiooni lõppu võimalike kõrvaltoimete, nt infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Kui teil tekib mõni infusiooniga seotud reaktsioon, võidakse olenevalt selle tõsidusest infusiooni vooluhulka vähendada, infusioon ajutiselt katkestada või alatiseks lõpetada (teave infusiooniga seotud reaktsioonide kohta vt lõigud 2 ja 4).

## **Kui teil jääb Briumvi infusioon vahele**

- Kui teil jääb Briumvi infusioon vahele, pidage nõu oma arstiga, et leppida kokku selle manustamine esimesel võimalusel. Ärge oodake järgmise plaanitud infusioonini.
- Briumvist maksimaalse kasu saamiseks on oluline saada kõik infusioonid ettenähtud ajal.

## **Kui te lõpetate ravi Briumviga**

- Oluline on jätkata ravi Briumviga nii kaua, kuni te koos oma arstiga otsustate, et ravim teid aitab.
- Mõned kõrvaltoimed võivad olla seotud B-rakkude vähesusega. Pärast Briumviga ravi lõpetamist võib teil neid kõrvaltoimeid esineda nii kaua, kuni B-rakkude arv normaliseerub.
- Enne kui hakkate kasutama mis tahes muud ravimit, öelge oma arstile, millal te saite viimase Briumvi infusiooni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Briumvi manustamisega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

### **Tõsised kõrvaltoimed**

#### ***Infusiooniga seotud reaktsioonid***

- Briumviga ravi kõige sagedasemad kõrvaltoimed on infusiooniga seotud reaktsioonid (väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st). Enamikul juhtudest on need kerged reaktsioonid, kuid esineda võib ka raskeid reaktsioone.
- **Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib infusiooni ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast seda mõni infusiooniga seotud reaktsiooni näht või sümptom.** Sümptomid võivad olla järgmised:
  - sügelev nahk,
  - nõgestõbi,
  - näo või naha punetus,
  - kurguärritus,
  - hingamisraskused,
  - keele või kurgu turse,
  - vilistav hingamine,
  - külmavärinad,
  - palavik,
  - peavalu,

- pearinglus,
  - minestustunne,
  - iiveldus,
  - kõhuvalu,
  - kiire südamerütm.
- Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, antakse teile ravimeid selle leevendamiseks ning võib-olla tuleb infusiooni vooluhulka vähendada või infusioon katkestada. Reaktsiooni taandumisel võib infusiooni jätkata. Kui infusiooniga seotud reaktsioon on eluohtlik, lõpetab arst teie ravi Briumviga alatiseks.

### **Infektsioonid**

- Briumviga ravi ajal võite te kergemini saada infektsiooni (nakkuse). Mõni neist võib olla tõsine. Briumviga ravitud hulgiskleroosiga patsientidel on täheldatud järgmisi infektsioone.
  - **Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):
    - ülemiste hingamisteede infektsioonid (nina ja kurgu nakkused),
    - hingamisteede infektsioonid (hingamisteede nakkused).
  - **Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):
    - alumiste hingamisteede infektsioonid (kopsunakkus, nt bronhiit või pneumoonia (kopsupõletik)),
    - herpesviirusinfektsioonid (huuleohatis või vöötohatis).
- Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui täheldate mõnda järgmistest infektsiooninähtudest:
  - palavik või külmavärinad,
  - köha, mis ei möödu,
  - herpes (nt huuleohatis, vöötohatis või genitaalherpes (villid suguelunditel)).

Enne teile Briumvi manustamist ootab arst, kuni infektsioon on taandunud.

### **Teised kõrvaltoimed**

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- neutropeenia (neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled) vähesus),
- valu jäsemetes (kätes või jalgades).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Briumvit säilitada**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Briumvi hoidmise eest vastutavad tervishoiutöötjad ja seda säilitatakse haiglas või kliinikus järgmistes tingimustes.

- Ravimit ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja viaali sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Ravimit tuleb hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Seda ei tohi lasta külmuda. Viaali tuleb hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

Soovitatav on ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja tingimuste eest tervishoiutöötaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 8 tundi toatemperatuuril.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Briumvi sisaldab

- Toimeaine on ublituksimab. Üks viaal sisaldab 150 mg ublituksimabi 6 ml-s, kontsentratsioon on 25 mg/ml.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, naatriumsitraat, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape ja süstevesi.

### Kuidas Briumvi välja näeb ja pakendi sisu

- Briumvi on selge kuni pärldav ja värvitu kuni kergelt kollane lahus.
- Seda tarnitakse infusioonilahuse kontsentraadina.
- Ravim on saadaval 1 või 3 viaali (klaasviaal, milles on 6 ml kontsentraati) sisaldavates pakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Hispaania

### Tootja

Millmount Healthcare  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen  
Co. Meath  
Iirimaa  
K32 YD60

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Neuraxpharm Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

#### **Lietuva**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel:+34 93 475 96 00

#### **България**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Тел.: +34 93 475 96 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Neuraxpharm France  
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

#### **Česká republika**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

#### **Magyarország**

Neuraxpharm Hungary Kft.

Tel: +420 739 232 258

**Danmark**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Eesti**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Ελλάδα**

Brain Therapeutics PC  
Τηλ: +302109931458

**España**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Tel: +34 93 475 96 00

**France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

**Hrvatska**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd  
Tel: +353 (0)1 428 7777

**Ísland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Sími: +46 (0)8 30 91 41  
(Svíþjóð)

**Italia**

Neuraxpharm Italy S.p.A.  
Tel: +39 0736 980619

**Κύπρος**

Brain Therapeutics PC  
Τηλ: +302109931458

**Latvija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

Tel.: +3630 464 6834

**Malta**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel.:+34 93 475 96 00

**Nederland**

Neuraxpharm Netherlands B.V.  
Tel.: +31 70 208 5211

**Norge**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf:+46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

**Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel.:+ 43 (0) 2236 320038

**Polska**

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 783 423 453

**Portugal**

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda  
Tel: +351 910 259 536

**România**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Slovenija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Slovenská republika**

Neuraxpharm Slovakia a.s.  
Tel: +421 255 425 562

**Suomi/Finland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41  
(Ruotsi/Sverige)

**Sverige**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 30 91 41

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Neuraxpharm Ireland Ltd  
Tel: +353 (0)1 428 7777



**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne ravimi kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Annustamine




- Esimene ja teine annus

Esimene 150 mg annus manustatakse intravenoosse infusioonina (esimene infusioon), millele järgneb 2 nädalat hiljem 450 mg annus intravenoosse infusioonina (teine infusioon).

- Järgnevad annused

Briumvi järgnevad annused manustatakse ühekordse 450 mg intravenoosse infusioonina iga 24 nädala järel (tabel 1). Esimene järgnev annus 450 mg tuleb manustada 24 nädalat pärast esimest infusiooni. Briumvi iga kahe annuse manustamise vahele peab jääma vähemalt 5 kuud.

### Joonis 1. Briumvi annus ja raviskeem

Esimene infusioon	Teine infusioon	Järgnevad infusioonid
1. päev	15. päev	Iga 6 kuu järel
		

### Infusiooniga seotud reaktsioonide ravi enne infusiooni

- Briumviga ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima kogenud tervishoiutöötaja, kellel on juurdepääs vajalikele meditsiinilistele abivahenditele raskete reaktsioonide, nt tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide raviks.
- Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks/leevendamiseks

Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb enne iga infusiooni manustada premedikatsiooniks kahte järgmist ravimit:

- 100 mg metüülprednisolooni või 10...20 mg deksametasooni (või võrdväärset ravimit) ligikaudu 30...60 minutit enne iga Briumvi infusiooni,
- difenhüdramiini ligikaudu 30...60 minutit enne iga Briumvi infusiooni.

Lisaks võib kaaluda premedikatsiooni ka mõne palavikku alandava ravimiga (nt paratsetamool).

### Juhised lahjendamiseks

- Briumvi peab ette valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist meetodit. Vialit mitte loksutada.
- Ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Lahust ei tohi kasutada, kui see on värvi muutnud või sisaldab tahkeid võõrosakesi.
- Briumvi ravimpreparaat tuleb enne manustamist lahjendada. Intravenoosseks manustamiseks ette nähtud Briumvi lahuse valmistamiseks lahjendatakse ravimpreparaat infusioonikotis, mis sisaldab isotoonilist 0,9-protsendilist naatriumkloriidi. Esimese infusiooni jaoks lahjendage ravimpreparaadi üks vial infusioonikotis (150 mg / 250 ml) lõpliku kontsentratsioonini

ligikaudu 0,6 mg/ml. Järgnevate infusioonide jaoks lahjendage ravimpreparaadi kolm viaali infusioonikotis (450 mg / 250 ml) lõpliku kontsentratsioonini ligikaudu 1,8 mg/ml.

- Enne intravenoosse infusiooni alustamist peab infusioonikoti sisu olema toatemperatuuril.

### Manustamisviis

- Pärast lahjendamist manustatakse Briumvit intravenoosse infusioonina selleks ette nähtud eraldi infusiooniliini kaudu.
- Briumvi infusioone ei tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.

**Tabel 1. Briumvi annus ja raviskeem**

	<b>Kogus ja maht</b>	<b>Infusiooni vooluhulk</b>	<b>Kestus<sup>1</sup></b>
<b>Esimene infusioon</b>	150 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alustada 10 ml-ga tunnis esimese 30 minuti jooksul</li> <li>• Suurendada vooluhulk järgmiseks 30 minutiks 20 ml-ni tunnis</li> <li>• Suurendada vooluhulk järgmiseks tunniks 35 ml-ni tunnis</li> <li>• Suurendada vooluhulk ülejäänud 2 tunniks 100 ml-ni tunnis</li> </ul>	4 tundi
<b>Teine infusioon</b> (2 nädalat hiljem)	450 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alustada 100 ml-ga tunnis esimese 30 minuti jooksul</li> <li>• Suurendada vooluhulk ülejäänud 30 minutiks 400 ml-ni tunnis</li> </ul>	1 tund
<b>Järgnevad infusioonid</b> (üks kord iga 24 nädala järel) <sup>2</sup>	450 mg 250 ml-s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alustada 100 ml-ga tunnis esimese 30 minuti jooksul</li> <li>• Suurendada vooluhulk ülejäänud 30 minutiks 400 ml-ni tunnis</li> </ul>	1 tund

<sup>1</sup> Infusiooni kestus võib olla pikem, kui infundeerimine katkestatakse või seda aeglustatakse.

<sup>2</sup> Esimene järgnev infusioon tuleb manustada 24 nädalat pärast esimest infusiooni.

### Infusiooniga seotud reaktsioonide ravi infusiooni ajal ja pärast infusiooni

Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja vähemalt ühe tunni jooksul pärast esimese kahe infusiooni lõpetamist.

#### Infusiooni ajal

- Infusiooni kohandamine infusiooniga seotud reaktsioonide korral

Kui infusiooni ajal tekib infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb ravi kohandada järgmiselt.

#### Eluohtlikud infusiooniga seotud reaktsioonid

Kui infundeerimise ajal ilmnevad eluohtliku või püsivat puuet põhjustada võiva infusiooniga seotud reaktsiooni nähud, tuleb infundeerimine kohe peatada ja patsient peab saama asjakohast ravi. Sellistel patsientidel tuleb Briumviga ravi alatiseks lõpetada (vt lõik 4.3).

#### Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid

Kui patsiendil tekib raske infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb infundeerimine kohe peatada ja patsient peab saama sümptomaatilist ravi. Infundeerimist tohib uuesti alustada alles pärast kõigi sümptomite lahenemist. Infundeerimise taasalustamisel peab infusiooni vooluhulk olema poole

väiksem, kui see oli infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel. Kui patsient seda vooluhulka talub, võib vooluhulka suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

#### Kerged või mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid

Kui patsiendil tekivad kerged või mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid, tuleb infusiooni vooluhulka vähendada pooleni reaktsiooni tekkimise ajal kasutatud vooluhulgast. Poole võrra väiksemat vooluhulka tuleb kasutada vähemalt 30 minuti jooksul. Kui patsient talub väiksemat vooluhulka, võib infundeeritavat vooluhulka suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

#### **Pärast infusiooni**

- Pärast esimese kahe infusiooni lõpetamist tuleb Briumviga ravitavaid patsiente jälgida vähemalt ühe tunni jooksul infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomite suhtes.
- Arstid peavad patsiente hoiatama, et infusiooniga seotud reaktsioon võib tekkida 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

#### **Kõlblikusaeg**

##### Avamata viaal

3 aastat

##### Lahjendatud lahus intravenoosseks infusiooniks

- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 8 tunni jooksul toatemperatuuril.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ettevalmistatud infusioon kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 8 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Juhul kui intravenooset infusiooni ei saa samal päeval lõpuni manustada, tuleb ülejäänud lahus hävitada.