

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Briumvi 150 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 150 mg ublituksimaba u 6 ml što odgovara koncentraciji od 25 mg/ml. Konačna koncentracija nakon razrjeđivanja iznosi približno 0,6 mg/ml za prvu infuziju te 1,8 mg/ml za drugu i sve sljedeće infuzije.

Ublituksimab je kimerično monoklonsko protutijelo proizvedeno u klonu stanične linije mijeloma štakora YB2/0 tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilna otopina)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina.

Otopina ima pH vrijednost od 6,3 do 6,7 i osmolalnost od 340 do 380 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Briumvi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS) koji imaju aktivnu bolest definiranu kliničkim značajkama ili značajkama vidljivima slikovnim pretragama (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju neuroloških bolesti koji ima pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori za liječenje teških reakcija kao što su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom.

Premedikacija radi reakcija povezanih s infuzijom

Prije svake infuzije ublituksimaba moraju se primijeniti sljedeća dva lijeka kao premedikacija (peroralno, intravenski, intramuskularno ili supkutano) kako bi se smanjile učestalost i težina reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4 za dodatne korake za smanjenje reakcija povezanih s infuzijom):

- 100 mg metilprednizolona ili 10 – 20 mg deksametazona (ili ekvivalenta) približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije,
- difenhidramin približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije;

Dodatno se može razmotriti i premedikacija antipiretikom (npr. paracetamolom).

Doziranje

Prva i druga doza

Kao prva doza primjenjuje se 150 mg intravenskom infuzijom (prva infuzija), a zatim se 2 tjedna kasnije kao druga doza primjenjuje 450 mg intravenskom infuzijom (druga infuzija) (vidjeti tablicu 1).

Sljedeće doze

Za sljedeće doze primjenjuje se pojedinačna intravenska infuzija od 450 mg svaka 24 tjedna (tablica 1). Prvu sljedeću dozu od 450 mg treba primijeniti 24 tjedna nakon prve infuzije.

Potrebno je održavati interval od najmanje 5 mjeseci između dviju doza ublituksimaba.

Prilagodba infuzije u slučaju reakcija povezanih s infuzijom

Životno opasne reakcije povezane s infuzijom

Ako se tijekom infuzije pojave znakovi životno opasne ili onesposobljavajuće reakcije povezane s infuzijom, infuziju se mora odmah zaustaviti, a u bolesnika provesti odgovarajuće liječenje. U tih se bolesnika terapija mora trajno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Teške reakcije povezane s infuzijom

Ako se u bolesnika pojavi teška reakcija povezana s infuzijom, infuziju se odmah mora prekinuti, a u bolesnika provesti simptomatsko liječenje. Infuziju se može nastaviti tek kad se povuku svi simptomi. Brzina primjene pri nastavku infuzije mora biti upola manja od brzine primjene infuzije u vrijeme nastupa reakcije povezane s infuzijom. Ako bolesnik dobro podnosi tu brzinu infuzije, treba je povećati kako je opisano u tablici 1.

Blage do umjereno teške reakcije povezane s infuzijom

Ako se u bolesnika pojavi blaga do umjereno teška reakcija povezana s infuzijom, brzinu infuzije treba smanjiti tako da bude upola manja od one brzine pri kojoj je događaj nastupio. Tako smanjenu brzinu treba održavati najmanje 30 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi tu sporiju infuziju, brzina infuzije može se povećati kako je opisano u tablici 1.

Prilagodbe doze tijekom liječenja

Ne preporučuje se smanjivanje doze. U slučaju prekida primjene doze ili smanjenja brzine infuzije zbog reakcije povezane s infuzijom, ukupno trajanje infuzije bit će produljeno, ali ukupna doza neće biti povećana.

Odgođene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti primiti infuziju, treba je primijeniti što je prije moguće; u slučaju odgođene ili propuštene doze ne treba čekati do sljedeće planirane doze. Potrebno je održavati interval od 24 tjedna (a najmanje 5 mjeseci) između dvije doze (vidjeti tablicu 1).

Posebne populacije

Odrasli u dobi iznad 55 godina i stariji

Na temelju ograničenih dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1 i dio 5.2), smatra se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 55 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne očekuje se da će u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Briumvi u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Briumvi se nakon razrjeđivanja primjenjuje intravenskom infuzijom kroz zasebnu liniju. Infuzije se ne smiju primjenjivati kao intravenska injekcija ili bolus.

Tablica 1: Doza i raspored primjene

	Količina i volumen	Brzina infuzije	Trajanje¹
Prva infuzija	150 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Započnite s 10 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom prvih 30 minuta• Povećajte brzinu na 20 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom sljedećih 30 minuta• Povećajte brzinu na 35 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom sljedećih sat vremena• Povećajte brzinu na 100 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom preostala 2 sata	4 sata
Druga infuzija (2 tjedna kasnije)	450 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Započnite sa 100 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom prvih 30 minuta• Povećajte brzinu na 400 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom preostalih 30 minuta	1 sat
Sljedeće infuzije (jedanput svaka 24 tjedna) ²	450 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Započnite sa 100 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom prvih 30 minuta• Povećajte brzinu na 400 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom preostalih 30 minuta	1 sat

¹ Ako se primjena infuzije prekine ili se smanji brzina infuzije, trajanje infuzije može biti produljeno.

² Prvu sljedeću infuziju treba primijeniti 24 tjedna nakon prve infuzije.

Otopine za intravensku infuziju pripremaju se razrjeđivanjem lijeka u infuzijskoj vrećici koja sadrži 0,9 %-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za injekciju, kako bi se dobila konačna koncentracija od 0,6 mg/ml za prvu infuziju te 1,8 mg/ml za drugu i sve sljedeće infuzije.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška aktivna infekcija (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici u stanju teške imunokompromitiranosti (vidjeti dio 4.4).
- Utvrđena aktivna zloćudna bolest.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s infuzijom

Simptomi reakcija povezanih s infuzijom mogu uključivati pireksiju, zimicu, glavobolju, tahikardiju, mučninu, bol u abdomenu, nadraženost grla, eritem i anafilaktičku reakciju (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika treba primijeniti premedikaciju kortikosteroidom i antihistaminikom kako bi se smanjila učestalost i težina reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.2). Može se razmotriti i dodavanje antipiretika (npr. paracetamola). Bolesnike koji se liječe ublituksimabom treba nadzirati tijekom infuzije. Bolesnike treba nadzirati još najmanje jedan sat nakon završetka prve dvije infuzije. Kod sljedećih infuzija nije potreban nadzor nakon primjene osim ako se opazi reakcija povezana s infuzijom i/ili preosjetljivost. Liječnici trebaju obavijestiti bolesnike da se reakcije povezane s infuzijom mogu pojaviti do 24 sata nakon infuzije.

Za smjernice o doziranju u bolesnika koji su imali simptome reakcija povezanih s infuzijom vidjeti dio 4.2.

Infekcija

U bolesnika s aktivnom infekcijom primjena se mora odgoditi sve dok se infekcija ne izliječi.

Preporučuje se prije primjene provjeriti imunosni status bolesnika jer teško imunokompromitirani bolesnici (npr. oni sa značajnom neutropenijom ili limfopenijom) ne smiju primiti terapiju ublituksimabom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Ublituksimab može izazvati ozbiljne infekcije, koje katkad mogu biti životno opasne ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

Većina ozbiljnih infekcija koja se dogodila u kontroliranim kliničkim ispitivanjima relapsnih oblika multiple skleroze (RMS) se povukla. Zabilježena su 3 smrtna ishoda povezana s infekcijom, sva 3 u bolesnika liječenih ublituksimabom; infekcije koje su dovele do smrti bile su encefalitis nakon ospica, pneumonija i postoperativni salpingitis nakon ektopične trudnoće.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika liječenih anti-CD20 protutijelima vrlo je rijetko opažena infekcija virusom John Cunningham (JCV) koja dovodi do PML-a, a koja je uglavnom bila povezana s čimbenicima rizika

(npr. populacijom bolesnika, limfopenijom, uznapređovalom životnom dobi, politerapijom imunosupresivima).

Liječnici moraju paziti na pojavu ranih znakova i simptoma PML-a koji mogu uključivati pojavu novih ili pogoršanje neuroloških znakova i simptoma, jer mogu biti slični onima kod MS-a.

Ako se sumnja na PML, primjena ublituksimaba mora se odgoditi. Potrebno je razmotriti obradu bolesnika koja uključuje snimanje magnetnom rezonancijom (MR), po mogućnosti s kontrastnim sredstvom (usporediti s nalazom MR-a prije početka liječenja), testiranje cerebrospinalne tekućine (CSF) radi potvrde prisutnosti deoksiribonukleinske kiseline (DNA) JCV-a i ponovne neurološke procjene. Ako se PML potvrdi, liječenje se mora trajno prekinuti.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

U bolesnika liječenih anti-CD20 protutijelima opažena je reaktivacija HBV-a koja je u nekim slučajevima dovela do fulminantnog hepatitisa, zatajenja jetre i smrti.

Prije početka liječenja u svih bolesnika treba provesti probir na HBV u skladu s lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnom infekcijom HBV-om (tj. aktivnom infekcijom potvrđenom pozitivnim nalazima testova na HBsAg i anti-HB protutijela) ne smiju se liječiti ublituksimabom. Bolesnici s pozitivnim nalazom serološkog testiranja (tj. bolesnici s negativnim nalazom na HBsAg, a pozitivnim nalazom na protutijelo na jezgri antigen hepatitisa B (HBcAb +) ili oni koji su nositelji HBV-a (pozitivan nalaz na površinski antigen, HBsAg+) prije početka liječenja trebaju potražiti savjet stručnjaka za bolesti jetre te ih treba nadzirati i liječiti prema lokalnim medicinskim standardima kako bi se spriječila reaktivacija virusa hepatitisa B.

Cijepljenja

Sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima za vrijeme ili nakon terapije nije ispitivana te se cijepljenje živim atenuiranim ili živim cjepivima za vrijeme liječenja i prije potpunog oporavka B-stanica ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

Svu imunizaciju treba provesti prema smjernicama za imunizaciju, i to živim ili živim atenuiranim cjepivima najmanje 4 tjedna prije početka liječenja te, kad god je to moguće, inaktiviranim cjepivima najmanje 2 tjedna prije početka liječenja.

Cijepljenje dojenčadi čije su majke liječene ublituksimabom tijekom trudnoće

U dojenčadi čije su majke liječene ublituksimabom tijekom trudnoće ne smiju se primijeniti živa ili živa atenuirana cjepiva prije nego što se potvrdi oporavak broja B-stanica. Deplecija B-stanica u te dojenčadi može povećati rizik povezan sa živim ili živim atenuiranim cjepivima. U novorođenčadi i dojenčadi se prije cijepljenja preporučuje odrediti razine CD19-pozitivnih B-stanica.

Inaktivirana cjepiva mogu se primijeniti prema indikaciji prije oporavka od deplecije B-stanica. Međutim, treba razmotriti procjenu imunskog odgovora na cjepivo, uključujući savjetovanje s odgovarajućim specijalistom, kako bi se utvrdilo je li postignut zaštitni imunski odgovor.

O sigurnosti i terminu cijepljenja treba razgovarati s liječnikom dojenčeta (vidjeti dio 4.6).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Cijepljenje

Sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima nakon terapije ublituksimabom nije ispitana, te se cijepljenje živim atenuiranim ili živim cjepivima ne preporučuje dok traje liječenje i oporavak broja B-stanica (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Imunosupresivi

Ne preporučuje se primjena drugih imunosupresiva istodobno s ublituksimabom, osim kortikosteroida za simptomatsko liječenje relapsa.

Kad se započinje terapija lijekom Briumvi nakon imunosupresivne terapije ili kad se imunosupresivna terapija započinje nakon terapije lijekom Briumvi, treba uzeti u obzir mogućnost preklapanja farmakodinamičkih učinaka (vidjeti dio 5.1 Farmakodinamički učinci). Propisivanje lijeka Briumvi zahtijeva oprez pri čemu treba uzeti u obzir farmakodinamiku drugih lijekova koji mijenjaju tijek MS-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja ublituksimabom i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje infuzije (vidjeti dalje u tekstu i dijelove 5.1 i 5.2).

Trudnoća

Ublituksimab je monoklonsko protutijelo, imunoglobulin podtipa G1, a za imunoglobuline je poznato da prelaze placentalnu barijeru.

Podaci o primjeni ublituksimaba u trudnica su ograničeni. Treba razmotriti odgodu cijepljenja živim ili živim atenuiranim cjepivima u novorođenčadi i dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće bile izložene ublituksimabu. Nema prikupljenih podataka o broju B-stanica u novorođenčadi i dojenčadi izložene ublituksimabu te nije poznato koliko dugo može trajati deplecija B-stanica u novorođenčadi i dojenčadi (vidjeti dio 4.4).

U dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće bile izložene drugim anti-CD20 protutijelima zabilježene su prolazna deplecija perifernih B-stanica i limfocitopenija.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja opažena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjenu lijeka Briumvi tijekom trudnoće treba izbjegavati osim ako je moguća korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ublituksimab u majčino mlijeko. Poznato je da se IgG u ljudi izlučuju u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon porođaja, a onda im se koncentracija ubrzo smanji. Zbog toga se u tom kratkom razdoblju ne može isključiti rizik za dojeno novorođenče. Poslije tog bi se razdoblja ublituksimab mogao primjenjivati tijekom dojenja ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Neklinički podaci iz ispitivanja opće toksičnosti u makaki majmuna ne ukazuju na poseban rizik za reproduktivne organe (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Briumvi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najvažnije i najčešće zabilježene nuspojave su reakcije povezane s infuzijom (45,3%) i infekcije (55,8%).

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 sažeto prikazuje nuspojave prijavljene uz primjenu ublituksimaba. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava i grupe učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj učestalosti.

Tablica 2: Nuspojave

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih puteva, infekcije dišnih puteva	infekcija herpes virusom, infekcije donjih dišnih puteva
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u ekstremitetima
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije povezane s infuzijom ¹	

¹ Simptomi prijavljeni kao reakcije povezane s infuzijom unutar 24 sata od infuzije opisani su u nastavku pod „Reakcije povezane s infuzijom“.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U ispitivanjima RMS-a kontroliranima usporednim lijekom, simptomi reakcija povezanih s infuzijom uključivali su pireksiju, zimicu, glavobolju, tahikardiju, mučninu, bol u abdomenu, nadraženosť grla, eritem i anafilaktičku reakciju. Reakcije povezane s infuzijom uglavnom su bile blage do umjerene težine. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom u bolesnika liječenih ublituksimabom iznosila je 45,3 %, pri čemu je najviša incidencija bila uz prvu infuziju (40,4 %). Incidencija reakcija povezanih s infuzijom iznosila je 8,6 % uz drugu infuziju, a nakon toga se smanjivala. U 1,7 % bolesnika reakcije povezane s infuzijom dovele su do privremenog prekida liječenja. U 0,4 % bolesnika reakcije povezane s infuzijom bile su ozbiljne. Nijedna reakcija povezana s infuzijom nije imala smrtni ishod.

Infekcija

U ispitivanjima RMS-a kontroliranima usporednim lijekom, udio bolesnika koji su imali ozbiljnu infekciju u skupini liječenoj ublituksimabom iznosio je 5,0 % u usporedbi s 2,9 % u skupini liječenoj teriflunomidom. Ukupna stopa infekcija u bolesnika liječenih ublituksimabom bila je slična onoj u bolesnika liječenih teriflunomidom (55,8 % naspram 54,4 %). Infekcije su pretežno bile blage do umjerene težine i sastojale su se ponajprije od infekcija vezanih uz dišni sustav (uglavnom

nazofaringitisa i bronhitisa). Infekcije gornjih dišnih puteva javile su se u 33,6 % bolesnika liječenih ublituksimabom i 31,8% bolesnika liječenih teriflunomidom. Infekcije donjih dišnih puteva javile su se u 5,1 % bolesnika liječenih ublituksimabom i 4,0 % bolesnika liječenih teriflunomidom.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

Snižena razina imunoglobulina

U ispitivanjima RMS-a kontroliranima usporednim lijekom, liječenje ublituksimabom dovelo je do smanjene razine ukupnih imunoglobulina tijekom kontroliranog razdoblja ispitivanja, što je uglavnom bila posljedica smanjenja razine IgM-a. Udio bolesnika u kojih je na početku ispitivanja zabilježeno da imaju vrijednosti IgG-a, IgA-a i IgM-a ispod donje granice normale (DGN) u skupini liječenoj ublituksimabom iznosio je 6,3 %, 0,6 % odnosno 1,1 %. Nakon liječenja, u 96. tjednu, udio bolesnika liječenih ublituksimabom u kojih je zabilježeno da imaju vrijednosti IgG-a, IgA-a i IgM-a ispod DGN-a iznosio je 6,5 %, 2,4 % odnosno 20,9 %.

Limfociti

U ispitivanjima RMS-a kontroliranima usporednim lijekom, u 91 % bolesnika liječenih ublituksimabom opaženo je prolazno smanjenje broja limfocita u 1. tjednu. Smanjenje broja limfocita većinom je bilo opaženo samo jedanput u pojedinog bolesnika liječenog ublituksimabom i povuklo se do 2. tjedna, u kojem je smanjenje broja limfocita bilo prijavljeno u samo 7,8 % bolesnika. U svim je slučajevima smanjenje broja limfocita bilo 1. stupnja (< DGN do 800 stanica/mm³) i 2. stupnja (između 500 i 800 stanica/mm³) težine.

Broj neutrofila

U ispitivanjima RMS-a kontroliranima usporednim lijekom, smanjenje broja neutrofila < DGN opaženo je u 15 % bolesnika liječenih ublituksimabom, u usporedbi s 22 % bolesnika liječenih teriflunomidom. Smanjenje broja neutrofila većinom je bilo prolazno (opaženo samo jedanput u pojedinog bolesnika liječenog ublituksimabom) i bilo je 1. stupnja (između <DGN i 1500 stanica/mm³) i 2. stupnja (između 1000 i 1500 stanica/mm³) težine. Približno je 1 % bolesnika u skupini liječenoj ublituksimabom imalo 4. stupanj neutropenije naspram 0 % u skupini liječenoj teriflunomidom. Jednom je bolesniku liječenom ublituksimabom s 4. stupnjem (< 500 stanica/mm³) neutropenije bilo potrebno specifično liječenje faktorom stimulacije rasta granulocita.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja RMS-a s primjenom doza viših od odobrene intravenske doze ublituksimaba je ograničeno. Najviša do danas ispitana doza u bolesnika s RMS-om iznosi 600 mg (ispitivanje faze II za utvrđivanje doze za RMS). Nuspojave su odgovarale sigurnosnom profilu ublituksimaba iz ključnih kliničkih ispitivanja.

Nema specifičnog protulijeka za slučaj predoziranja; infuziju je potrebno odmah prekinuti, a bolesnika pratiti zbog moguće pojave reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AG14.

Mehanizam djelovanja

Ublituksimab je kimerično monoklonsko protutijelo selektivno usmjereno na stanice koje eksprimiraju CD20.

CD20 je površinski stanični antigen koji se nalazi na pre-B-stanicama, zrelim i memorijskim B-stanicama, ali nije eksprimiran na limfoidnim matičnim stanicama ni plazma stanicama. Vežanje ublituksimaba za CD20 inducira lizu CD20+ B-stanica primarno putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) te u manjoj mjeri putem citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Zbog specifičnog obrasca glikozilacije svoje Fc regije, ublituksimab pokazuje pojačan afinitet za FcγRIIIa (CD16) i dovodi do stanične citolize B-stanica ovisne o protutijelima.

Farmakodinamički učinci

Liječenje ublituksimabom dovodi do brze deplecije CD19+ stanica u krvi već prvog dana nakon primjene, što je očekivani farmakološki učinak. Taj se učinak održao tijekom cijelog razdoblja liječenja. Za određivanje broja B-stanica upotrebljava se CD19 jer prisutnost ublituksimaba ometa prepoznavanje CD20 testom.

U ispitivanjima faze III, liječenje ublituksimabom rezultiralo je medijanom smanjenja broja CD19+ B-stanica za 97 % od početnih vrijednosti nakon prve infuzije u oba ispitivanja i njihov je broj ostao smanjen na toj razini tijekom cijelog trajanja primjene.

U ispitivanjima faze III, u 5,5 % bolesnika došlo je do oporavka broja B-stanica (> donje granice normale (DGN) ili početne vrijednosti) između pojedinih doza ublituksimaba u najmanje jednoj vremenskoj točki.

Najdulje trajanje praćenja nakon zadnje infuzije ublituksimaba u ispitivanjima faze III pokazuje da je medijan vremena do oporavka broja B-stanica (povratak na početnu vrijednost / DGN, što god da se dogodilo prije) iznosio 70 tjedana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost ublituksimaba procijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja s dvostrukim placebom i kontrolom aktivnim komparatorom (ULTIMATE I i ULTIMATE II), koja su imala identičan ustroj, a provedena su u bolesnika s RMS-om (u skladu s McDonaldovim kriterijima iz 2010.) i dokazom aktivnosti bolesti (definirana prema kliničkim značajkama ili značajkama vidljivim slikovnim pretragama) unutar prethodne dvije godine. Ustroj ispitivanja i početne značajke ispitivane populacije sažeto su prikazani u tablici 3.

S obzirom na demografske i početne značajke bolesnika, dvije liječene skupine bile su dobro ujednačene. Bolesnici su primali: (1) ublituksimab 450 mg i peroralni placebo; ili (2) teriflunomid 14 mg i infuziju placeba. Peroralna terapija (lijeak ili placebo) započela je 1. dana 1. tjedna i liječenje je nastavljeno do zadnjeg dana 95. tjedna. Primjena infuzija (lijeka ili placeba) započela je 1. dana 1. tjedna u dozi od 150 mg i potom povećana na dozu od 450 mg 15. dana 3. tjedna, te nastavljena u dozi od 450 mg 24. tjedna, 48. tjedna i 72. tjedna.

Tablica 3: Ustroj ispitivanja, demografske i početne značajke

Naziv ispitivanja	Ispitivanje 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Ispitivanje 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Ustroj ispitivanja				
Ispitivana populacija	Bolesnici s RMS-om			
Povijest bolesti pri probiru	Najmanje dva relapsa u prethodne dvije godine, jedan relaps u prethodnih godinu dana ili prisutnost gadolinijem (Gd) imbibirane T1 lezije u prethodnih godinu dana; EDSS* od 0 do 5,5 (uključujući te vrijednosti)			
Trajanje ispitivanja	2 godine			
Liječene skupine	skupina A: ublituksimab 450 mg i.v. infuzija + peroralni placebo skupina B: teriflunomid 14 mg peroralno + i.v. infuzija placeba			
Početne značajke	ublituksimab 450 mg (n = 271)	teriflunomid 14 mg (n = 274)	ublituksimab 450 mg (n = 272)	teriflunomid 14 mg (n = 272)
Srednja vrijednost dobi (godine)	36,2	37,0	34,5	36,2
Raspon dobi (godine) u vrijeme uključenja	18 – 55	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Raspodjela po spolu (% muškaraca / % žena)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Srednja vrijednost / medijan trajanja bolesti od dijagnoze (godine)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni terapijom koja modificira tijek bolesti (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Srednja vrijednost broja relapsa u prethodnoj godini	1,3	1,4	1,3	1,2
Srednja vrijednost EDSS-a*	2,96	2,89	2,80	2,96
Udio bolesnika s Gd-imbibiranim T1 lezijama	43,2	42,3	51,8	49,6

* Proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*)

** Bolesnici koji nisu bili liječeni nikakvim lijekovima za RMS 5 godina prije randomizacije.

Ključni klinički i MR rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 4.

Rezultati ovih ispitivanja pokazuju da je ublituksimab značajno suprimirao relapse i supkliničku aktivnost bolesti mjerene MR-om, u usporedbi s peroralnim teriflunomidom u dozi od 14 mg.

Tablica 4: Ključne kliničke i MR mjere ishoda iz ispitivanja ULTIMATE I i ULTIMATE II

Mjere ishoda	Ispitivanje 1 (ULTIMATE I)		Ispitivanje 2 (ULTIMATE II)	
	ublituksimab 450 mg	teriflunomid 14 mg	ublituksimab 450 mg	teriflunomid 14 mg
Kliničke mjere ishoda¹				
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relativno smanjenje	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Udio bolesnika bez relapsa u 96. tjednu	86 %	74 %	87 %	72 %
Udio bolesnika s 12-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti ^{2,3}	5,2 % ublituksimab naspram 5,9 % teriflunomid			
Smanjenje rizika (analiza objedinjenih podataka) ⁴	16 % (p = 0,5099)			
Udio bolesnika bez dokaza aktivnosti bolesti	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
MR mjere ishoda⁵				
Srednja vrijednost broja Gd-imbibiranih T1 lezija po MR snimci ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Relativno smanjenje	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Srednja vrijednost broja novih i/ili povećanih hiperintenzivnih T2 lezija po MR snimci ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Relativno smanjenje	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

¹ Na temelju modificirane populacije s namjerom liječenja (engl. *Modified Intent to Treat*, mITT), definirane kao svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje jednu infuziju ispitivanog lijeka i koji su imali barem jednu procjenu djelotvornosti na početku i nakon početka liječenja. ULTIMATE I: ublituksimab (N = 271), teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomid (N = 272).

² Prospektivno objedinjeni podaci iz ispitivanja 1 i ispitivanja 2: ublituksimab (N = 543), teriflunomid (N = 546).

³ Definirano kao povećanje za 1,0 ili više bodova od početnog EDSS rezultata u bolesnika s početnim rezultatom od 5,5 ili manjim; ili 0,5 ili više u bolesnika s početnim rezultatom većim od 5,5 (Kaplan-Meierova procjena u 96. tjednu).

⁴ Na temelju omjera hazarda.

⁵ Na temelju MR-mITT populacije (mITT bolesnici koji su imali nalaz MR-a na početku i poslije početka ispitivanja). ULTIMATE I: ublituksimab (N = 265), teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomid (N = 267).

⁶ U 96. tjednu.

⁷ Nominalna p-vrijednost.

Imunogenost

Uzorci seruma bolesnika s RMS-om testirani su na protutijela na ublituksimab tijekom razdoblja liječenja. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti, 81 % bolesnika liječenih ublituksimabom imalo je pozitivan nalaz protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) u jednoj ili više vremenskih točki tijekom 96-tjednog razdoblja liječenja. ADA su uglavnom bila prolazna (u 96. tjednu, 18,5 % bolesnika bilo je pozitivno na ADA). Neutralizirajuća aktivnost uočena je u 6,4 % bolesnika liječenih ublituksimabom. Prisutnost ADA ili neutralizirajućih protutijela nije imala vidljivog učinka na sigurnost ili djelotvornost ublituksimaba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ublituksimab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U ispitivanjima RMS-a, farmakokinetika ublituksimaba nakon ponovljenih intravenskih infuzija opisana je modelom s dva odjeljka i eliminacijom prvog reda te farmakokinetičkim parametrima tipičnima za IgG1 monoklonsko protutijelo. Izloženost ublituksimabu u bolesnika s RMS-om povećavala se proporcionalno dozi (tj. ima linearnu farmakokinetiku) u rasponu doza od 150 do 450 mg. Primjena 150 mg ublituksimaba intravenskom infuzijom 1. dana te potom 450 mg ublituksimaba intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata 15. dana, 24. tjedna i 48. tjedna dovela je do geometrijske srednje vrijednosti AUC-a od 3000 µg/ml na dan (CV = 28 %) u stanju dinamičke ravnoteže i srednje vrijednosti maksimalne koncentracije od 139 µg/ml (CV = 15 %).

Apsorpcija

Ublituksimab se primjenjuje intravenskom infuzijom. Nisu provedena ispitivanja drugih puteva primjene.

Distribucija

U analizi populacijske farmakokinetike ublituksimaba, procijenjeno je da središnji volumen distribucije iznosi 3,18 l, a periferni volumen distribucije 3,6 l.

Biotransformacija

Metabolizam ublituksimaba nije izravno ispitano zato što se protutijela primarno uklanjaju katabolizmom (tj. razgradnjom na peptide i aminokiseline).

Eliminacija

Nakon intravenske infuzije 150 mg ublituksimaba 1. dana i potom 450 mg ublituksimaba 15. dana, 24. tjedna i 48. tjedna, srednja vrijednost poluvijeka terminalne eliminacije ublituksimaba procijenjena je na 22 dana.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike ublituksimaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Odrasli stariji od 55 godina

Farmakokinetika ublituksimaba u bolesnika u dobi od ≥ 55 godina nije zasebno ispitana zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja ublituksimaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U klinička su ispitivanja bili uključeni bolesnici s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, budući da se ublituksimab ne izlučuje mokraćom, ne očekuje se potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja ublituksimaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Budući da je jetreni metabolizam monoklonskih protutijela poput ublituksimaba zanemariv, ne očekuje se utjecaj oštećenja funkcije jetre na njegovu farmakokinetiku. Stoga se ne očekuje potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i *in vitro* ispitivanja mutagenosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ublituksimaba.

U proširenom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, u gravidnih ženki makaki majmuna svakog su tjedna intravenski primjenjivane doze od 30 mg/kg ublituksimaba (što odgovara AUC-u 26 puta većem od AUC-a u bolesnika pri najvišoj preporučenoj dozi) tijekom prvog, drugog ili trećeg tromjesečja gravidnosti, što je dovelo do materalne moribundnosti i fetalnog gubitka. Patološki nalazi u izloženih majki pokazali su zahvaćenost više organskih sustava (trombi u brojnim organima, vaskularna nekroza u crijevima i jetri, upala i edem pluća i srca), kao i placentu, i ti su nalazi bili u skladu s imunogeno posredovanim nuspojavama nastalim zbog imunogenosti.

Nije bilo poremećaja u mladunčadi majki izloženih tijekom prvog tromjesečja gravidnosti. Vanjski, visceralni i skeletni poremećaji povezani s ublituksimabom zabilježeni su u dva mladunčeta majki liječenih tijekom drugog tromjesečja gravidnosti. Patohistološki nalazi pokazali su minimalnu do umjerenu degeneraciju/nekrozu u mozgu. U fetusa su pronađene kontrakture i abnormalna fleksija više ekstremiteta i repa, skraćena mandibula, izdužena lubanja, povećanje uški i/ili kranio-mandibularni poremećaji koji su pripisani nekrozi mozga. Ovi nalazi mogu biti povezani s imunogenim djelovanjem ublituksimaba u majki, što je utjecalo na razmjenu hranjivih tvari kroz placentu.

Prisutnost ublituksimaba u majčinom mlijeku nije procijenjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev citrat (E 331)
polisorbat 80 (E 433)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E 507)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan tijekom 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C, a zatim još 8 sati na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena infuzija mora se odmah primijeniti. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te čuvanje obično ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a zatim još 8 sati na sobnoj temperaturi, osim kad je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne tresti niti zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

6 ml koncentrata u staklenoj bočici. Veličina pakiranja od 1 ili 3 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za razrjeđivanje

Briumvi mora pripremiti zdravstveni radnik služeći se aseptičkom tehnikom. Nemojte tresti bočicu.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Nemojte primijeniti otopinu ako je promijenila boju ili sadrži krute čestice.

Ovaj se lijek prije primjene mora razrijediti. Otopina za intravensku primjenu priprema se razrjeđivanjem lijeka u infuzijskoj vrećici koja sadrži izotoničnu 0,9%-tnu (0,9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju.

Nisu opažene inkompatibilnosti između ublituksimaba i vrećica i kompleta za intravensku primjenu od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina (PO).

Za prvu infuziju razrijedite sadržaj jedne bočice lijeka u infuzijskoj vrećici (150 mg/250 ml) kako bi se dobila konačna koncentracija od približno 0,6 mg/ml.

Za sljedeće infuzije, razrijedite sadržaj tri bočice lijeka u infuzijskoj vrećici (450 mg/250 ml) kako bi se dobila konačna koncentracija od približno 1,8 mg/ml.

Prije početka intravenske infuzije, sadržaj infuzijske vrećice treba biti sobne temperature (20 C – 25 °C).

U slučaju da se intravenska infuzija ne može u cijelosti primijeniti istog dana, preostalu otopinu treba baciti.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Briumvi 150 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ublituksimab
150 mg/6 ml
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg ublituksimaba u 6 ml (25 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
natrijev citrat
polisorbat 80
kloridna kiselina
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
150 mg/6 ml
1 bočica
3 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Nemojte tresti bočicu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1730/001 (pakiranje od 1 bočica)

EU/1/23/1730/002 (pakiranje od 3 bočice)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenašćenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Briumvi 150 mg koncentrat za otopinu za infuziju, sterilni koncentrat
ublituksimab
Za intravensku i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 mg/6 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Briumvi 150 mg koncentrat za otopinu za infuziju ublituksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Briumvi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Briumvi
3. Kako se Briumvi primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Briumvi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Briumvi i za što se koristi

Što je Briumvi

Briumvi sadrži djelatnu tvar ublituksimab. To je vrsta proteina koja se naziva monoklonsko protutijelo. Protutijela djeluju tako da se pričvrste na određena ciljna mjesta u tijelu.

Za što se koristi Briumvi

Briumvi se primjenjuje za liječenje odraslih s relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS), kod kojih bolesnik ima pogoršanja (relapse) nakon kojih slijede razdoblja s blažim simptomima ili bez simptoma.

Što je multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) zahvaća središnji živčani sustav, osobito živce u mozgu i kralježničnoj moždini. Kod MS-a, bijele krvne stanice pod nazivom B-stanice koje su dio imunskog sustava (obrambenog sustava tijela) greškom napadaju zaštitni sloj (koji se naziva mijelinska ovojnica) oko živčanih stanica, uzrokujući upalu i oštećenja. Razgradnja mijelinske ovojnice ometa pravilan rad živaca i uzrokuje simptome MS-a. Simptomi MS-a ovise o tome koji je dio središnjeg živčanog sustava zahvaćen i mogu uključivati probleme s hodanjem i ravnotežom, mišićnu slabost, utrnulost, dvoslike i zamagljen vid, slabu koordinaciju i probleme s mokraćnim mjehurom.

U relapsnim oblicima MS-a bolesniku se ponavljaju napadaji simptoma (relapsi) koji se mogu pojaviti iznenada unutar nekoliko sati ili razvijati polako tijekom nekoliko dana. Između relapsa simptomi nestaju ili se smanjuju, ali oštećenja se mogu nakupiti i dovesti do trajne onesposobljenosti.

Kako Briumvi djeluje?

Briumvi djeluje pričvršćivanjem na ciljno mjesto na površini B-stanica koje se naziva CD20 . B-stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje čine dio imunskog sustava. Kod multiple skleroze imunski sustav napada zaštitni sloj oko živčanih stanica. U taj su proces uključene B-stanice. Briumvi cilja B-stanice i uklanja ih te tako smanjuje vjerojatnost relapsa, ublažava simptome i usporava napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego primite Briumvi

Ne smijete primiti Briumvi:

- ako ste **alergični** na ublituksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tešku infekciju
- ako Vam je rečeno da imate teške probleme s imunskim sustavom ili
- ako imate rak.

Ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego što primite Briumvi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Briumvi ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas. Liječnik može odlučiti odgoditi liječenje lijekom Briumvi ili odlučiti da ne smijete primiti Briumvi:

- ako imate **infekciju**. Liječnik će pričekati da infekcija prođe prije davanja lijeka Briumvi.
- ako ste ikad imali **hepatitis B** ili ste nositelj virusa hepatitisa B. To je zato što lijekovi kao što je Briumvi mogu izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B. Prije liječenja lijekom Briumvi, Liječnik će provjeriti imate li rizik od infekcije hepatitisom B. Bolesnici koji su imali hepatitis B ili su nositelji virusa hepatitisa B će obaviti krvnu pretragu te će ih liječnik nadzirati zbog moguće pojave znakova infekcije hepatitisom B.
- ako ste nedavno primili bilo koje cjepivo ili biste uskoro mogli primiti cjepivo.
- ako imate **rak** ili ako ste imali rak u prošlosti. Liječnik može odlučiti odgoditi Vaše liječenje.

Reakcije povezane s infuzijom

- Najčešće nuspojave liječenja lijekom Briumvi su reakcije povezane s infuzijom, vrsta alergijskih reakcija koje se razviju tijekom ili ubrzo nakon primjene lijeka. One mogu biti ozbiljne.
- Simptomi reakcija povezanih s infuzijom mogu uključivati:
 - svrbež kože
 - koprivnjaču
 - crvenilo lica ili kožep
 - nadraženo grlo
 - otežano disanje
 - oticanje jezika ili grla
 - zviždanje pri disanju
 - zimicu
 - vrućicu
 - glavobolju
 - omaglicu
 - osjećaj nesvjestice
 - mučninu
 - bol u truhu
 - ubrzani otkucaji srca.
- **Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako imate ili mislite da biste mogli imati neku reakciju povezanu s infuzijom.** Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon infuzije.

- Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom, liječnik će Vam prije svake infuzije lijeka Briumvi dati još neke druge lijekove (pogledajte dio 3.) te će Vas pažljivo pratiti tijekom infuzije.
- Ako Vam se javi reakcija na infuziju, liječnik će možda morati prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu infuzije.

Infekcije

- Obratite se liječniku prije nego što primite Briumvi ako imate ili mislite da imate infekciju. Liječnik će pričekati da infekcija prođe prije davanja lijeka Briumvi.
- Tijekom liječenja lijekom Briumvi možete biti skloniji infekcijama. To je zato što imunosne stanice na koje lijek Briumvi ciljano djeluje također pomažu u borbi protiv infekcija.
- **Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako imate infekciju ili Vam se javi bilo koji od sljedećih znakova infekcije tijekom ili nakon liječenja lijekom Briumvi:**
 - vrućica ili zimica
 - kašalj koji ne prolazi
 - herpes (kao što su groznica na usnama, herpes zoster ili genitalni herpes)
- **Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da Vam se MS pogoršava ili ako opazite bilo koje nove simptome.** To je potrebno jer vrlo rijetka i životno opasna infekcija mozga, koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), može uzrokovati simptome slične simptomima MS-a. PML se može pojaviti u bolesnika koji uzimaju lijekove kao što je Briumvi i druge lijekove koji se primjenjuju za liječenje MS-a.
- **Recite svom partneru/partnerici ili njegovatelju da se liječite lijekom Briumvi.** Oni mogu opaziti simptome PML-a koje Vi ne primjećujete, poput slabijeg pamćenja, poteškoća s razmišljanjem, otežanog hoda, gubitka vida i promjena u načinu na koji govorite, a koje bi Vaš liječnik trebao provjeriti.

Cijepljenja

- Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili bilo koje cjepivo ili biste uskoro mogli primiti cjepivo.
- Liječnik će provjeriti trebate li primiti neko cjepivo prije nego što se počnete liječiti lijekom Briumvi. Vrstu cjepiva koje se naziva živo ili živo atenuirano cjepivo trebate primiti najmanje 4 tjedna prije nego što počnete liječenje lijekom Briumvi. Dok se liječite lijekom Briumvi, ne smijete primiti živa ili živa atenuirana cjepiva sve dok Vam liječnik ne kaže da Vaš imunوسي sustav više nije oslabljen.
- Kad god je to moguće, trebali biste primiti drugu vrstu cjepiva koja se nazivaju inaktivirana cjepiva najmanje 2 tjedna prije nego što počnete liječenje lijekom Briumvi. Ako biste htjeli primiti bilo koja inaktivirana cjepiva za vrijeme liječenja lijekom Briumvi, obratite se svom liječniku.

Djeca i adolescenti

Briumvi nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. To je zato što ovaj lijek još nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Briumvi

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito obavijestite liječnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti lijekove koji utječu na imunوسي sustav, kao što su kemoterapija, imunosupresivi (osim kortikosteroida) ili drugi lijekovi koji se primjenjuju za liječenje MS-a. To je potrebno jer ti lijekovi mogu imati dodatni učinak na imunوسي sustav.
- ako planirate primiti bilo koje cjepivo (pogledajte prethodni odlomak „Upozorenja i mjere opreza“).

Ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku prije nego što primite Briumvi.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obavijestite svog liječnika prije nego što primite Briumvi. To je potrebno jer Briumvi može proći kroz posteljicu i utjecati na Vaše dijete.
- Nemojte primiti Briumvi ako ste trudni, osim ako ste o tome razgovarali s liječnikom. Liječnik će razmotriti kolika je korist od primanja lijeka Briumvi za Vas u odnosu na rizik za Vaše dijete.
- Ako ste rodili, a tijekom trudnoće ste primali Briumvi, važno je da liječnika svog djeteta obavijestite da ste primali Briumvi tako da Vam može preporučiti kada se dijete treba cijepiti.
- Nije poznato prelazi li Briumvi u majčino mlijeko. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu na koji biste mogli hraniti svoje dijete dok primete Briumvi.

Kontracepcija za žene

Ako možete zatrudnjeti (začeti), morate upotrebljavati kontracepciju:

- tijekom liječenja lijekom Briumvi i
- još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje infuzije lijeka Briumvi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Briumvi utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Briumvi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Briumvi

Briumvi će Vam dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni ove terapije. Pažljivo će Vas nadzirati dok primete ovaj lijek za slučaj da dobijete neke nuspojave. Briumvi ćete uvijek primiti u obliku dripa (infuzijom u venu).

Lijekovi koje ćete dobiti prije nego što primete Briumvi

Prije primjene lijeka Briumvi, primiti ćete druge lijekove za sprječavanje ili ublažavanje mogućih nuspojava kao što su reakcije povezane s infuzijom (za informacije o reakcijama povezanim s infuzijom pogledajte dijelove 2 i 4).

Prije svake infuzije primiti ćete kortikosteroid i antihistaminik, a možete dobiti i druge lijekove za ublažavanje vrućice.

U kojoj količini i koliko često ćete primiti Briumvi

- Prva doza lijeka Briumvi bit će 150 mg. Ta će infuzija trajati 4 sata.
- Druga doza lijeka Briumvi bit će 450 mg i primiti ćete je 2 tjedna nakon prve doze. Ta će infuzija trajati 1 sat.
- Sljedeća doza lijeka Briumvi iznositi će 450 mg i primiti ćete je 24 tjedna nakon prve doze te svaka 24 tjedna nakon toga. Te će infuzije trajati 1 sat.

Kako se daje Briumvi

- Briumvi će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra. Prije nego što ga primite, Briumvi se mora razrijediti. Razrijedit će ga zdravstveni radnik. Primijenit će se infuzijom u venu (intravenska infuzija).
- Bit ćete pod pažljivim nadzorom tijekom primanja lijeka Briumvi i još najmanje 1 sat nakon što primite prve dvije infuzije. To je potrebno za slučaj da se pojave bilo kakve nuspojave kao što su reakcije povezane s infuzijom. Ako Vam se pojavi reakcija povezana s infuzijom, brzina infuzije se može smanjiti, infuzija se može privremeno zaustaviti ili trajno prekinuti, ovisno o tome koliko je reakcija ozbiljna (za informacije o reakcijama povezanim s infuzijom pogledajte dijelove 2. i 4.).

Ako propustite primiti infuziju lijeka Briumvi

- Ako propustite primiti infuziju lijeka Briumvi, obratite se liječniku i što prije dogovorite drugi termin. Nemojte čekati do sljedeće planirane infuzije.
- Da biste ostvarili punu korist od lijeka Briumvi, važno je da svaku infuziju primite u predviđeno vrijeme.

Ako se prestanete liječiti lijekom Briumvi

- Važno je da nastavite s liječenjem dok god Vi i Vaš liječnik smatrate da Vam pomaže.
- Neke nuspojave mogu biti povezane s niskim razinama B-stanica. Takve nuspojave mogu Vam se javiti i nakon što prestanete s liječenjem lijekom Briumvi sve dok Vam se broj B-stanica ne vrati na normalne vrijednosti.
- Prije nego što počnete uzimati druge lijekove, obavijestite liječnika kad ste primili zadnju infuziju lijeka Briumvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz Briumvi su zabilježene sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Reakcije povezane s infuzijom

- Reakcije povezane s infuzijom najčešće su nuspojave liječenja lijekom Briumvi (vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). U većini su slučajeva blage, ali mogu se dogoditi i neke ozbiljne reakcije.
- **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom infuzije ili unutar 24 nakon infuzije osjetite bilo kakve znakove ili simptome reakcija povezanih s infuzijom.** Simptomi, između ostalih, mogu uključivati sljedeće:
 - svrbež kože
 - koprivnjaču
 - crvenilo lica ili kože
 - nadraženo grlo
 - otežano disanje
 - oticanje jezika ili grla
 - zviždanje pri disanju
 - zimicu

- vrućicu
 - glavobolju
 - omaglicu
 - osjećaj nesvjestice
 - mučninu
 - bol u trbuhu
 - ubrzani otkucaji srca.
- Ako Vam se pojavi reakcija povezana s infuzijom, primit ćete lijekove za njezino liječenje, a može biti potrebno smanjiti brzinu infuzije ili je zaustaviti. Kada se reakcija povuče, infuzija se može nastaviti. Ako je reakcija povezana s infuzijom opasna po život, liječnik će trajno prekinuti liječenje lijekom Briumvi.

Infekcije

- Tijekom liječenja lijekom Briumvi možete biti skloniji infekcijama. Neke od njih mogle bi biti ozbiljne. U bolesnika s MS-om liječenih lijekom Briumvi opažene su sljedeće infekcije:
 - **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
 - infekcije gornjih dišnih puteva (infekcije nosa i grla)
 - infekcije dišnog sustava (infekcije dišnih puteva)
 - **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
 - infekcije donjih dišnih puteva (infekcije pluća kao što su bronhitis i upala pluća)
 - herpes infekcije (groznica na usni ili herpes zoster)
- Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako opazite neki od sljedećih znakova infekcije:
 - vrućica ili zimica
 - kašalj koji ne prolazi
 - herpes (kao što je groznica na usnama, herpes zoster ili genitalni herpes)

Liječnik će pričekati da infekcija prođe prije nego Vam primjeni lijek Briumvi.

Druge nuspojave

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- neutropenija (nizak broj neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica)
- bol u udovima (rukama ili nogama)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Briumvi

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Briumvi će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici u sljedećim uvjetima:

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj se lijek mora čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne smije se zamrzavati. Bočica se mora čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon razrjeđivanja. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su zdravstvenog radnika te čuvanje obično ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a zatim još 8 sati na sobnoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Briumvi sadrži

- Djelatna tvar je ublituksimab. Jedna bočica sadrži 150 mg ublituksimaba u 6 ml, što odgovara koncentraciji od 25 mg/ml.
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, natrijev citrat, polisorbit 80, kloridna kiselina i voda za injekcije.

Kako Briumvi izgleda i sadržaj pakiranja

- Briumvi je bistra do opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina.
- Isporučuje se kao koncentrat za otopinu za infuziju.
- Ovaj je lijek dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 3 bočice (staklena bočice sa 6 ml koncentrata). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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.
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.

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
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: +34 93 475 96 00

Tel: +353 (0)1 428 7777

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za dodatne informacije.

Doziranje




- Prva i druga doza

Kao prva doza primjenjuje se 150 mg intravenskom infuzijom (prva infuzija), a zatim se 2 tjedna kasnije kao druga doza primjenjuje 450 mg intravenskom infuzijom (druga infuzija).

- Sljedeće doze

Za sljedeće doze primjenjuje se pojedinačna intravenska infuzija od 450 mg svaka 24 tjedna (tablica 1). Prvu sljedeću dozu od 450 mg treba primijeniti 24 tjedna nakon prve infuzije. Potrebno je održavati interval od najmanje 5 mjeseci između dviju doza lijeka Briumvi.

Slika 1: Doze i raspored primjene lijeka Briumvi

Prva infuzija 1. dan	Druga infuzija 15. dan	Sljedeće infuzije svakih 6 mjeseci
		

Zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom prije infuzije

- Terapiju lijekom Briumvi treba započeti i nadzirati iskusan zdravstveni radnik s pristupom odgovarajućoj medicinskoj potpori radi zbrinjavanja teških reakcija kao što su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom.
- Premedikacija za reakcije povezane s infuzijom

Prije svake infuzije lijeka Briumvi moraju se primijeniti sljedeća dva lijeka kao premedikacija kako bi se smanjile učestalost i težina reakcija povezanih s infuzijom:

- 100 mg metilprednizolona ili 10 – 20 mg deksametazona (ili ekvivalenta) približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije lijeka Briumvi;
- difenhidramin približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije lijeka Briumvi;

Dodatno se može razmotriti i premedikacija antipiretikom (npr. paracetamolom).

Upute za razrjeđivanje

- Briumvi treba pripremiti zdravstveni radnik služeći se aseptičnom tehnikom. Nemojte tresti bočicu.
- Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.
- Nemojte primijeniti otopinu ako je promijenila boju ili sadrži strane krute čestice.
- Lijek Briumvi se prije primjene mora razrijediti. Otopina lijeka Briumvi za intravensku primjenu priprema se razrjeđivanjem lijeka u infuzijskoj vrećici koja sadrži izotoničnu 0,9 %-tnu otopinu natrijeva klorida. Za prvu infuziju, razrijedite sadržaj jedne bočice lijeka u infuzijskoj vrećici (150 mg/250 ml), kako bi se dobila konačna koncentracija od približno

0,6 mg/ml. Za sljedeće infuzije, razrijedite sadržaj tri bočice lijeka u infuzijskoj vrećici (450 mg/250 ml), kako bi se dobila konačna koncentracija od približno 1,8 mg/ml.

- Prije početka intravenske infuzije, sadržaj infuzijske vrećice treba biti sobne temperature.

Način primjene

- Nakon razrjeđivanja, lijek Briumvi se primjenjuje intravenskom infuzijom kroz zasebnu infuzijsku liniju.
- Infuzije lijeka Briumvi ne smiju se primjenjivati kao intravenska injekcija ili bolus.

Tablica 1: Doze i raspored primjene lijeka Briumvi

	Količina i volumen	Brzina infuzije	Trajanje¹
Prva infuzija	150 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Započnite s 10 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom prvih 30 minuta • Povećajte brzinu na 20 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom sljedećih 30 minuta • Povećajte brzinu na 35 ml na sat i primjenjujte tom brzinom Povećajte brzinu na 100 ml na sat i primjenjujte pri toj brzini tijekom preostala 2 sata 	4 sata
Druga infuzija (2 tjedna kasnije)	450 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Započnite sa 100 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom prvih 30 minuta • Povećajte brzinu na 400 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom preostalih 30 minuta 	1 sat
Sljedeće infuzije (jedanput svaka 24 tjedna) ²	450 mg u 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Započnite sa 100 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom prvih 30 minuta • Povećajte brzinu na 400 ml na sat i primjenjujte tom brzinom tijekom preostalih 30 minuta 	1 sat

¹ Ako se primjena infuzije prekine ili brzina infuzije smanji, trajanje infuzije može biti produljeno.

² Prvu sljedeću infuziju treba primijeniti 24 tjedna nakon prve infuzije.

Zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom tijekom i nakon infuzije

Bolesnici trebaju biti pod nadzorom tijekom infuzije i još najmanje jedan sat nakon završetka prve dvije infuzije.

Tijekom infuzije

- Prilagodba infuzija u slučaju reakcija povezanih s infuzijom

U slučaju reakcija povezanih s infuzijom tijekom bilo koje infuzije, pogledajte sljedeće prilagodbe.

Životno opasne reakcije povezane s infuzijom

Ako se tijekom infuzije pojave znakovi životno opasne ili onesposobljavajuće reakcije povezane s infuzijom, infuziju se mora odmah zaustaviti, a u bolesnika provesti odgovarajuće liječenje. U tih se bolesnika primjena lijeka Briumvi mora trajno prekinuti (pogledajte dio 4.3).

Teške reakcije povezane s infuzijom

Ako se u bolesnika pojavi teška reakcija povezana s infuzijom, infuziju treba odmah prekinuti, a u bolesnika provesti simptomatsko liječenje. Infuzija se može nastaviti tek kada se povuku svi simptomi. Pri nastavku primjene, počnite s brzinom infuzije koja je upola manja od brzine u trenutku nastupa reakcije povezane s infuzijom. Ako bolesnik dobro podnosi tu brzinu infuzije, treba je povećati kako je opisano u tablici 1.

Blage do umjereno teške reakcije povezane s infuzijom

Ako se u bolesnika pojavi blaga do umjereno teška reakcija povezana s infuzijom, brzinu infuzije treba smanjiti tako da bude upola manja od one brzine pri kojoj je događaj nastupio. Tako smanjenu brzinu treba održavati najmanje 30 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi tu sporiju infuziju, brzina infuzije može se povećati kako je opisano u tablici 1.

Poslije infuzije

- Bolesnici liječeni lijekom Briumvi trebaju biti pod nadzorom najmanje jedan sat nakon završetka prve dvije infuzije radi moguće pojave simptoma reakcija povezanih s infuzijom.
- Liječnici moraju upozoriti bolesnike da se reakcija povezana s infuzijom može pojaviti unutar 24 sata od infuzije.

Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

- Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C, a zatim još 8 sati na sobnoj temperaturi.
- S mikrobiološkog stajališta, pripremljena infuzija mora se odmah primijeniti. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te čuvanje obično ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a zatim još 8 sati na sobnoj temperaturi, osim kad je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.
- U slučaju da se intravenska infuzija ne može u cijelosti primijeniti istog dana, preostalu otopinu treba baciti.