I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Briumvi 150 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg ublituximabot tartalmaz 6 ml-es injekciós üvegben, 25 mg/ml-es koncentrációban. A hígítás utáni végső koncentráció körülbelül 0,6 mg/ml az első infúziónál és 1,8 mg/ml a második és további infúzióknál.

Az ublituximab egy kiméra monoklonális antitest, amelyet a YB2/0-s patkány-myeloma-sejtvonal egyik klónjában termeltetnek rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril oldat)

Átlátszó vagy opálos, és színtelen vagy halvány sárgás színű oldat.

Az oldat pH-ja 6,3-6,7. Az ozmolalitás pedig 340-380 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Briumvi a sclerosis multiplex relabáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál, ha a betegség aktivitását klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján megerősítették (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést neurológiai betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvosoknak kell kezdeményezniük és felügyelniük, akik számára elérhető a megfelelő orvosi támogatás a súlyos reakciók, például a infúzióval összefüggő reakciók (infusion-related reactions, IRR-ek) kezelésére.

<u>Az infúzióval összefüggő reakciók premedikációja</u>

Minden egyes infúzió előtt az alábbi két gyógyszerből álló premedikációt kell alkalmazni (szájon át, intravénásan, intramuscularisan vagy subcutan) az IRR-ek gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében (az IRR-ek csökkentésére alkalmazott további lépéseket lásd a 4.4 pontban):

- 100 mg metilprednizolon vagy 10-20 mg dexametazon (vagy azzal ekvivalens) minden infúzió előtt körülbelül 30-60 perccel;
- antihisztamin (pl. difenhidramin) minden infúzió előtt körülbelül 30-60 perccel;

Emellett antipiretikummal (pl. paracetamol) történő premedikáció is mérlegelhető.

Adagolás

Első és második dózis

Az első dózist 150 mg-os intravénás infúzióban kell beadni (első infúzió), amelyet 2 héttel később egy 450 mg-os intravénás infúzió követ (második infúzió) (lásd 1. táblázat).

A további dózisok

A további dózisokat egyszeri 450 mg-os intravénás infúzióban kell beadni 24 hetente (1. táblázat). Az első soron következő 450 mg-os dózist az első infúzió után 24 héttel kell beadni.

Az ublituximab minden dózisa között legalább 5 hónapos intervallumot kell hagyni.

Az infúzió dózisának módosítása IRR-ek esetén

Életveszélyes IRR-ek

Ha az infúzió alatt életveszélyes vagy egészségkárosodást okozó IRR-re utaló jelek tapasztalhatók, akkor az infúziót azonnal le kell állítani, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni. Ezeknél a betegeknél a kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.4 pont).

Súlyos IRR-ek

Ha a beteg súlyos IRR-t tapasztal, az infúzió beadását azonnal meg kell szakítani, és a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni. Az infúzió csak az összes tünet megszűnése után indítható újra. Újraindításkor az infúzió sebessége az IRR kialakulásakor fennálló sebesség fele legyen. Ha ez a sebesség tolerálható, akkor a sebesség az 1. táblázatban leírtak szerint növelendő.

Enyhe vagy mérsékelt fokú IRR-ek

Ha a beteg enyhe vagy mérsékelt fokú IRR-t tapasztal, az infúzió beadási sebességét az esemény kialakulásakor a felére kell csökkenteni. Ezt a csökkentett sebességet legalább 30 percig fenn kell tartani. Ha a csökkentett beadási sebesség tolerálható, akkor az infúzió beadási sebessége növelhető az 1. táblázatban leírtak szerint.

Dózismódosítások a kezelés alatt

Nem ajánlott a dóziscsökkentés. Ha IRR miatt a beadás megszakításra vagy az infúzió beadási sebességének csökkentésére kerül sor, akkor az infúzió teljes beadási időtartama növelhető, azonban a teljes dózis nem növelhető.

Elhalasztott vagy kihagyott dózisok

Kihagyott infúzió esetén azt mihamarabb be kell adni; elhalasztott vagy kihagyott dózisok esetén nem szabad várni a következő ütemezett dózisig. A dózisok közötti 24 hetes (legalább 5 hónapos) kezelési időközt fenn kell tartani (lásd 1. táblázat).

Különleges betegcsoportok

55 évnél idősebb felnőttek és idősek

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat alapján (lásd 5.1 pont és 5.2 pont) az 55 éven felüli betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél várhatóan nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél várhatóan nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Briumvi biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Hígítás után a Briumvit intravénás infúzióban kell beadni arra kijelölt szerelékkel. Az infúziókat nem szabad intravénás injekcióként vagy bólusban beadni.

1. táblázat: Dózis és beadási terv

	Mennyiség és térfogat	**Infúzió beadási sebessége**	**Beadás időtartama**[1]
Első infúzió	150 mg 250 ml-ben	• 10 ml/óra sebességgel indítva az első 30 percben • 20 ml/óra sebességre növelve a következő 30 percben • 35 ml/óra sebességre növelve a következő órában • 100 ml/óra sebességre növelve a maradék 2 órában	4 óra
Második infúzió (2 héttel később)	450 mg 250 ml-ben	• 100 ml/óra sebességgel indítva az első 30 percben • 400 ml/óra sebességre növelve a maradék 30 percben	1 óra
Következő infúziók (24 hetente egyszer)[2]	450 mg 250 ml-ben	• 100 ml/óra sebességgel indítva az első 30 percben • 400 ml/óra sebességre növelve a maradék 30 percben	1 óra

[1] Az infúzió időtartama hosszabb is lehet, ha az infúzió beadásában szünetet kell tartani vagy le kell lassítani.
[2] A „Következő infúziók”-hoz tartozó első dózist a legelső infúzió után 24 héttel kell beadni.

Az intravénás infúzióhoz való oldatot úgy kell elkészíteni, hogy a gyógyszert 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó infúziós zsákban hígítjuk az első infúziónál 0,6 mg/ml-es végkoncentrációra, a második és minden további infúziónál pedig 1,8 mg/ml-es végkoncentrációra.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos fokú aktív fertőzés (lásd 4.4 pont).
- Erősen immunkompromittált betegek (lásd 4.4 pont).
- Ismert aktív malignitások.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infúzióval összefüggő reakciók (IRR-ek)

Az IRR tünetei közé tartozhat a láz, hidegrázás, fejfájás, tachycardia, hányinger, hasi fájdalom, torokirritáció, erythema és anafilaxiás reakció (lásd 4.8 pont).

A betegeket kortikoszteroid- és antihisztamin-tartalmú premedikációban kell részesíteni az IRR-ek gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében (lásd 4.2 pont). Antipiretikum (pl. paracetamol) adása is mérlegelhető. Az ublituximabbal kezelt betegeket megfigyelés alatt kell tartani az infúziók alatt. Az első két infúzió befejezése után a betegeket legalább egy órán át megfigyelés alatt kell tartani. A következő infúzióknál nem szükséges az infúziót követő monitorozás, kivéve, ha IRR-t és/vagy túlérzékenységi reakciót figyeltek meg. Az orvosoknak tájékoztatniuk kell arról a betegeket, hogy az infúzió után akár 24 óráig is előfordulhatnak IRR-ek.

Az IRR-tüneteket észlelő betegeknél alkalmazandó adagolást illetően lásd a 4.2 pontot.

Fertőzések

Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a beadást el kell halasztani a fertőzés megszűnéséig.

Beadás előtt javasolt ellenőrizni a beteg immunstátuszát, mert a súlyosan immunkompromittált betegeknél (pl. jelentős neutropenia vagy lymphopenia) ez a kezelés nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Az ublituximab alkalmazásánál fennáll a súlyos, néha életveszélyes vagy halálos kimenetelű fertőzések lehetősége (lásd 4.8 pont).

A szklerózis multiplex relabáló formáinak (RSM) kontrollos klinikai vizsgálatai során előforduló súlyos fertőzések a legtöbb esetben gyógyultak. Fertőzéssel összefüggésben három haláleset fordult elő, mindegyik az ublituximabbal kezelt betegeknél; a halálhoz vezető fertőzés kanyaró utáni encephalitis, pneumonia, illetve méhen kívüli terhesség utáni műtétet követő petevezeték-gyulladás volt.

Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)

Az anti-CD20 antitestekkel kezelt betegeknél nagyon ritkán PML-t okozó John–Cunningham-vírus-(JCV) fertőzést figyeltek meg, amelyek többnyire kockázati tényezőkkel (pl. betegpopuláció, lymphopenia, előrehaladott életkor, kombinált immunszuppresszív terápia) álltak összefüggésben.

A kezelőorvosoknak figyelniük kell a PML korai jeleire és tüneteire, melyek közé tartozhatnak az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó neurológiai jelek és tünetek, mivel ezek hasonlóak lehetnek az SM betegség tüneteihez.

PML gyanúja esetén abba kell hagyni az ublituximab alkalmazását. Mérlegelni kell olyan értékelések elvégzését, mint a mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálat (Magnetic Resonance Imaging, MRI), lehetőleg kontrasztanyaggal (a kezelés előtti MRI-hez viszonyítva), a cerebrospinális folyadék (CSF) megerősítő vizsgálatát JCV dezoxiribonukleinsavra (DNS) és ismételt neurológiai értékeléseket. A PML igazolása esetén a kezelést végleg abba kell hagyni.

Hepatitis B-vírus (HBV) reaktivációja

Az anti-CD20-antitestekkel kezelt betegeknél egyes esetekben fulmináns hepatitist, májelégtelenséget és halált okozó HBV-reaktivációt figyeltek meg.

A HBV-szűrést minden betegnél el kell végezni a kezelés elkezdése előtt a helyi irányelvek szerint. Az aktív HBV-fertőzésben (azaz a HBsAG- és anti-HB-pozitívitással igazolt aktív fertőzésben) szenvedő betegeknél az ublituximab-kezelés nem javasolt. A pozitív szerológiai lelettel rendelkező betegekről (azaz akik negatívak a HBsAg-re és pozitívak a HB-magantitestre (HBcAb+) vagy akik hordozzák a HBV vírust (pozitívak a felületi antigénre, HBsAg+)) a kezelés megkezdése előtt konzultálni kell májspecialistákkal, továbbá monitorozásra és a helyi terápiás irányelvek szerinti kezelésre van náluk szükség a hepatitisz B reaktivációjának megelőzése érdekében.

Vakcinációk

Az élő vagy élő, legyengített kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő immunizáció biztonságosságát a kezelés alatt és után nem vizsgálták, és az élő, legyengített vagy az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő vakcináció nem javasolt a kezelés alatt, illetve a B-sejt-repletio bekövetkeztéig (lásd 5.1 pont).

Minden oltást az immunizációs irányelvek szerint, legalább 4 héttel a kezelés elkezdése előtt kell beadni az élő vagy élő-attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák esetén, és ha lehetséges, legalább 2 héttel a kezelés megkezdése előtt az inaktivált kórokozót tartalmazó vakcinák esetén.

A terhesség alatt ublituximabbal kezelt anyák csecsemőinek vakcinációja

A terhesség alatt ublituximabbal kezelt anyák csecsemőinek élő vagy élő-attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák nem adhatók a B-sejtszám helyreállásának igazolásáig. Ezeknél a csecsemőknél a B-sejt-depletio növelheti az élő vagy élő-attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákhoz társuló kockázatokat. Újszülötteknél és csecsemőknél vakcináció előtt javasolt megmérni a CD19-pozitív B-sejtek számát.

Az inaktivált kórokozót tartalmazó vakcinák az indikációknak megfelelően beadhatók a B-sejtek depletiójának helyreállása előtt. A vakcinára adott immunválasz értékelését, köztük egy szakorvossal történő konzultációt azonban mérlegelni kell annak megállapítása érdekében, hogy kialakult-e protektív immunválasz.

A vakcináció biztonságosságát és időzítését meg kell beszélni a csecsemő kezelőorvosával (lásd 4.6 pont).

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Vakcinációk

Az élő vagy élő-attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő immunizáció biztonságosságát az ublituximab kezelés után nem vizsgálták, és az élő-attenuált vagy az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő vakcináció nem ajánlott a kezelés alatt, vagy a B-sejt-repletióig (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Immunszuppresszánsok

Az ublituximabbal egyidejűleg nem javasolt más immunszuppresszáns szer alkalmazása, ez alól csak a relapszusok tüneti kezelésére adott kortikoszteroidok jelentenek kivételt.

A Briumvi alkalmazásának immunszuppresszáns kezelést követő elkezdésekor, vagy az immunszuppresszáns kezelés Briumvi utáni elindításakor figyelembe kell venni az átfedő farmakodinámiás hatásokat (lásd 5.1 pont Farmakodinámiás hatások). Óvatosan kell eljárni a Briumvi rendelésekor, más betegségmódosító SM-kezelések farmakodinámiás hatásainak figyelembe vételével.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ublituximab-kezelés alatt, és az utolsó infúzió után még legalább 4 hónapig (lásd alább, valamint az 5.1 és 5.2 pontokat).

Terhesség

Az ublituximab egy immunglobulin G1 altípusú monoklonális antitest, és az immunglobulinokról ismert, hogy átjutnak a placentán.

Az ublituximab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Megfontolandó az élő vagy élő-attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő vakcináció elhalasztása a terhesség során ublituximab-expozícióban részesült anyák újszülötteinél és csecsemőinél. Az ublituximab-expozícióban részesült újszülötteknél és csecsemőknél nem gyűjtöttek B-sejtszámmal kapcsolatos adatokat, és nem ismert a B-sejtek-deplétio feltételezett időtartama újszülötteknél és csecsemőknél (lásd 4.4 pont).

Átmeneti perifériás B-sej-depletióról és lymphocytopeniáról számoltak be a terhesség alatt más anti-CD20-antitesteknek kitett anyák csecsemőinél.

Pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatoknál reproduktív toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

A Briumvi kerülendő terhesség alatt, kivéve, ha a kezelés lehetséges előnye az anya szempontjából meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ublituximab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A humán IgG-k ismerten kiválasztódnak az anyatejbe a szülés utáni néhány napban, ami nem sokkal később alacsony koncentrációra csökken; ezért a szoptatott csecsemőre jelentett kockázat nem zárható ki ezen rövid időszak alatt. Ezt követően az ublituximab alkalmazható a szoptatás alatt, ha klinikailag indokolt.

Termékenység

A preklinikai adatok nem tártak fel különleges veszélyt a reproduktív szervekre nézve, a cynomolgus majmok általános toxicitási vizsgálatai alapján (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Briumvi nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A legjelentősebb és gyakran jelentett mellékhatás az IRR (45,3%) és a fertőzés (55,8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat összefoglalja az ublituximab alkalmazásával összefüggésben jelentett mellékhatásokat. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), és nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes szervrendszeri és gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzések, Légúti fertőzések	Herpeszvírus-fertőzések, Alsó légúti fertőzések	Encephalitis, Meningitis, Meningoencephalitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Végtagfájdalom	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakciók[1]		

[1] Az infúzió beadását követő 24 órán belül IRR-ként jelentett tünetek leírása az alábbiakban az „Infúzióval összefüggő reakciók” pontban található.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Infúzióval összefüggő reakciók

Az aktív kontrollos RSM-vizsgálatokban az IRR tünetei közé tartozott a láz, hidegrázás, fejfájás, tachycardia, hányinger, hasi fájdalom, torokirritáció, erythema és az anafilaxiás reakció. Az IRR-ek elsődlegesen enyhe vagy mérsékelt súlyosságúak voltak. Az ublituximabbal kezelt betegeknél az IRR-ek előfordulási aránya 45,3% volt, ahol a legmagasabb incidencia az első infúzió alkalmával fordult elő (40,4%). Az IRR-ek előfordulási gyakorisága 8,6% volt a második infúziónál, ezt követően pedig csökkent. A betegek 1,7%-ánál jelentkeztek olyan IRR-ek, amelyek a kezelés felfüggesztéséhez vezettek. A betegek 0,4%-ánál jelentkeztek olyan IRR-ek, amelyek súlyosak voltak. Nem fordultak elő halálos kimenetelű IRR-ek.

Fertőzés

Aktív kontrollos RSM-vizsgálatokban az ublituximab alkalmazása során a súlyos fertőzést tapasztaló betegek aránya 5,0% volt, míg a teriflunomid-csoportban 2,9%. Az ublituximabbal kezelt betegeknél a fertőzések teljes előfordulási aránya hasonló volt a teriflunomiddal kezelt betegeknél megfigyeltekhez (55,8%, illetve 54,4%). A fertőzések elsősorban enyhe vagy mérsékelt súlyosságúak voltak, és főként a légúti fertőzésekből álltak (többnyire nasopharyngitis és bronchitis). Felső légúti fertőzések az ublituximabbal kezelt betegek 33,6%-ánál fordultak elő, míg a teriflunomiddal kezelt betegek 31,8%-ánál. Alsó légúti fertőzések az ublituximabbal kezelt betegek 5,1%-ánál fordultak elő, míg a teriflunomiddal kezelt betegek 4,0%-ánál.

Laboratóriumi eltérések

Immunglobulinok csökkenése

Aktív kontrollos RSM-vizsgálatokban az ublituximabbal történő kezelés az összimmunglobulin-szint csökkenését okozta a vizsgálatok kontrollos időszakában, főként az IgM csökkenésével. Kiinduláskor a normálérték alsó határa (lower limit of normal, LLN) alatti IgG-, IgA- és IgM-értékeket mutató betegek aránya az ublituximabbal kezelt betegeknél sorban 6,3%, 0,6%, illetve 1,1% volt. Kezelést követően az LLN alatti IgG-, IgA- és IgM-értékeket mutató, ublituximabbal kezelt betegek aránya a 96. héten sorrendben 6,5%, 2,4%, illetve 20,9% volt.

Lymphocyták

Aktív kontrollos RSM-vizsgálatokban a lymphocyták átmeneti csökkenését figyelték meg az ublituximabbal kezelt betegek 91%-ánál az 1. héten. A lymphocytaszám-csökkenés a legtöbb esetben egy adott, ublituximabbal kezelt betegnél csak egyszer volt megfigyelhető, és a 2. hétre rendeződött, amikor a betegek csupán 7,8%-a számolt be lymphocytaszám-csökkenésről. Az összes lymphocytaszám-csökkenés intenzitása 1. fokú (< LLN 800 sejt/mm^3) és 2. fokú (500-800 sejt/mm^3) volt.

Neutrophilszám

Az aktív kontrollos RSM-vizsgálatokban a neutrophilszám LLN érték alá csökkenése volt megfigyelhető az ublituximabbal kezelt betegek 15%-ánál, míg a teriflunomiddal kezelt betegeknél ez 22% volt. A neutrophilszám-csökkenés a legtöbb esetben átmeneti volt (egy adott, ublituximabbal kezelt betegnél csak egyszer volt megfigyelhető), és súlyossága 1. fokú (LLN érték alatti és 1500 sejt/mm^3 között) és 2. fokú (1000-1500 sejt/mm^3) volt. Az ublituximab-csoportban a betegek körülbelül 1%-ának volt 4. fokú neutropeniája, míg a teriflunomid-csoportban 0%-nak. Egy 4. fokú (< 500 sejt/mm^3) neutropeniás, ublituximabbal kezelt beteg szorult granulocytakolónia-stimuláló faktorral történő speciális kezelésre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Korlátozott mennyiségű klinikai vizsgálati tapasztalat áll rendelkezésre az ublituximab jóváhagyott intravénás dózisánál nagyobb dózisokkal kapcsolatban RSM-ben. Az eddig tesztelt legmagasabb dózis RSM-ben szenvedő betegeknél 600 mg volt (II. fázisú dóziskereső vizsgálat RSM-ben). A

mellékhatások összhangban voltak az ublituximab pivotális klinikai vizsgálataiban tapasztalt biztonságossági profillal.

Túladagolás esetén nincs speciális antidotum; az infúziót azonnal abba kell hagyni, és a beteget megfigyelés alá kell helyezni az IRR-ek megfigyelése céljából (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AG14.

Hatásmechanizmus

Az ublituximab egy kiméra monoklonális antitest, amely szelektíven célozza a CD20-at expresszáló sejteket.

A CD20 egy sejtfelszíni antigén, amely megtalálható a pre-B-sejteken, az érett és a memória B-sejteken, de nem expresszálódik a lymphoid őssejteken és plazmasejteken. Az ublituximab CD20-hoz történő kötődése a CD20+ B-sejtek lízisét váltja ki, elsődlegesen antitestfüggő sejtközvetített citotoxicitással (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), kisebb mértékben pedig komplementfüggő citotoxicitással (complement-dependent cytotoxicity, CDC). Fc régiójának meghatározott glikozilációs mintázata miatt az ublituximab fokozott affinitást mutat az FcγRIIIa (CD16) iránt és antitestfüggő celluláris citolízist a B-sejtekkel szemben.

Farmakodinámiás hatások

Várt farmakológiás hatásként az ublituximab-kezelés a CD19+-sejtek gyors kimerüléséhez vezet a vérben a kezelés utáni első napon. Ez a kezelési időszak alatt végig fennmaradt. A B-sejtek számának meghatározásához a CD19-et használjuk, mert az ublituximab jelenléte zavarja a CD20 kimutatását a próba során.

A III. fázisú vizsgálatokban az ublituximabbal történő kezelés a CD19+ B-sejtek számának 97%-os medián csökkenését okozta a kiindulási értékekhez képest az első infúziót követően mindkét vizsgálatban, és ez a kimerülési szint az adagolás alatt végig megmaradt.

A III. fázisú vizsgálatokban az ublituximab egyes dózisai között a betegek 5,5%-ánál mutatkozott B-sejt-repletio (> LLN vagy a kiindulási érték) legalább egy időpontban.

Az utolsó ublituximab infúzió utáni leghosszabb utánkövetési idő a III. fázisú vizsgálatokban azt igazolta, hogy a B-sejt-repletióig eltelt medián idő (a kiindulásra/LLN-re történő visszatérés, amelyik hamarabb bekövetkezik) 70 hét volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ublituximab hatásosságát és biztonságosságát két randomizált, kettős vak, double-dummy, aktív komparátorral végzett klinikai vizsgálatban (ULTIMATE I és ULTIMATE II) értékelték egyforma elrendezésnél RSM-ben szenvedő (2010-es McDonald kritériumok szerint) és az előző két évben igazolt (klinikai és képalkotó jellemzőkkel meghatározott) betegségaktivitású betegeknél. A vizsgálati elrendezés és a vizsgálati populáció kiindulási jellemzőinek összefoglalója a 3. táblázatban található.

A demográfiai adatok és a kiindulási jellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két kezelési csoport között. A betegek az alábbi kezeléseket kaphatták: (1) ublituximab 450 mg plusz oralis placebo; vagy (2) teriflunomid 14 mg plusz placebo infúzió. Az oralis kezelés (aktív vagy placebo) az 1. hét 1. napján kezdődött, és a kezelés a 95. hét utolsó napjáig folytatódott. Az infúziók (aktív vagy placebo)

az 1. hét 1. napján 150 mg-mal kezdődtek, majd a 3. hét 15. napján 450 mg-ra emelkedtek, és folytatódtak 450 mg-mal a 24. héten, 48. héten és 72. héten.

3. táblázat: Vizsgálati elrendezés, demográfiai és kiindulási jellemzők

Vizsgálat neve	**1. vizsgálat (ULTIMATE I) (n = 545)**		**2. vizsgálat (ULTIMATE II) (n = 544)**	
Vizsgálati elrendezés				
Vizsgálati populáció	RSM-ben szenvedő betegek			
Kórtörténet szűréskor	Legalább két relapszus a megelőző két évben, egy relapszus az előző évben, vagy T1 gadolínium (Gd)-halmozó lézió jelenléte a megelőző évben; EDSS* 0 és 5,5 között, a szélső értékeket is beleértve			
Vizsgálat időtartama	2 év			
Kezelési csoportok	A csoport: Ublituximab 450 mg iv. infúzió + oralis placebo B csoport: Teriflunomid 14 mg oralis + iv. infúziós placebo			
Kiindulási jellemzők	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Átlagos életkor (év)	36,2	37,0	34,5	36,2
Életkori határok (év) a beválasztáskor	18-55	18-55	18-55	18-55
Nemek közötti eloszlás (% férfi/% nő)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Átlag/medián betegségtartam a diagnózis óta (év)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Korábban betegségmódosító kezelésben nem részesült betegek (%)**	59,8	59,1	50,7	57,0
A relapszusok átlagos száma az előző évben	1,3	1,4	1,3	1,2
EDSS átlaga*	2,96	2,89	2,80	2,96
A Gd-fokozó T1-léziókban szenvedő betegek aránya	43,2	42,3	51,8	49,6

* Expanded Disability Status Scale (Kiterjesztett Egészségkárosodási Állapot Skála)
** Azok a betegek, akiket nem kezeltek RSM-gyógyszerrel a randomizációt megelőző 5 évben.

A fő klinikai és MR-hatásossági eredményeket a 4. táblázat mutatja.

Ezen vizsgálatok eredményei azt igazolják, hogy az ublituximab szignifikánsan gátolta a relapszusokat és au MR-rel kimutatott szubklinikus betegségaktivitást a 14 mg-os oralis teriflunomidhoz képest.

4. táblázat: Fő klinikai és MR-végpontok az ULTIMATE I és ULTIMATE II vizsgálatok alapján

	1. vizsgálat (ULTIMATE I)		2. vizsgálat (ULTIMATE II)	
Végpontok	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinikai végpontok[1]				
Éves relapszusráta (Annualised Relapse Rate, ARR) (elsődleges végpont)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relatív csökkenés	59% (p < 0,0001)		49% (p < 0,0022)	
A 96. hétig relapszusmentes betegek aránya	86%	74%	87%	72%
A 12 hetes Confirmed Disability Progression (igazolt egészségromlás) eredménnyel rendelkező betegek aránya[2,3]	5,2% ublituximab vs. 5,9% teriflunomid			
Kockázatcsökkenés (egyesített elemzés)[4]	16% (p < 0,5099)			
NEDA (No Evidence of Disease Activity –igazolt betegségaktivitással nem rendelkező) betegek aránya	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001)[7]		(p < 0,0001)[7]	
MR-végpontok[5]				
A T1 Gd-fokozó léziók átlagos száma az MR-vizsgálat alapján[6]	0,016	0,491	0,009	0,250
Relatív csökkenés	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Az új és/vagy növekvő T2-hiperintenzív léziók átlagos száma MR-vizsgálatonként[6]	0,213	2,789	0,282	2,831
Relatív csökkenés	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

[1] A módosított beválasztás szerinti (Modified Intent to Treat, mITT) populáció alapján, amely meghatározás szerint az összes randomizált beteg, aki legalább egy infúziót kapott a vizsgálati készítményből, és egy kiindulási és kiindulás utáni hatásossági értékelésen átesett. ULTIMATE I: ublituximab (n = 271), teriflunomid (n = 274). ULTIMATE II: ublituximab (n = 272), teriflunomid (n = 272).

[2] Az 1. vizsgálatból és 2. vizsgálatból prospektíven vegyített adatok: ublituximab (n = 543), teriflunomid (n = 546).

[3] Meghatározás szerint legalább 1,0 pontos emelkedés a kiindulási EDSS-pontszámhoz képest a legfeljebb 5,5-es kiindulási pontszámú betegek esetén, vagy legalább 0,5 pontos emelkedés, ha a kiindulási pontszám 5,5-nél nagyobb, Kaplan-Meier-becslés a 96 héten.

[4] A kockázati arány alapján.

[5] Az MRI-mITT populáció alapján (mITT betegek, akik rendelkeznek kiindulási és kiindulás utáni MR-felvétellel is). ULTIMATE I: ublituximab (n = 265), teriflunomid (n = 270). ULTIMATE II: ublituximab (n = 272), teriflunomid (n = 267).

[6] A 96. héten.

[7] Nominális p-érték.

Immunogenitás

Az RSM-ben szenvedő betegek szérummintáiban megvizsgálták az ublituximab elleni antitestek jelenlétét a kezelési időszakban. Az ublituximabbal kezelt betegek 81%-ánál figyeltek meg pozitív teszteredményt a gyógyszer elleni antitestekre (anti-drug antibodies, ADA) egy vagy több időpontban a 96 hetes kezelési időszakban a klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatokban. Az ADA általában átmeneti jellegű volt (a 96. héten a betegek 18,5%-a volt pozitív ADA szempontjából). Neutralizáló aktivitás az ublituximabbal kezelt betegek 6,4%-ánál volt kimutatható. Az ADA vagy a

neutralizáló antitestek jelenlétének nem volt megfigyelhető hatása az ublituximab biztonságosságára vagy hatásosságára.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az ublituximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a szklerózis multiplex kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az RSM-vizsgálatokban az ublituximab ismételt intravénás infúziókat követő farmakokinetikáját (pharmacokinetics, PK) kétkompartmentes modellel írták le elsőrendű eliminációval és az IgG1 monoklonális antitestre jellemző PK-paraméterekkel. Az ublituximab expozíciója dózisfüggő módon emelkedett (azaz lineáris farmakokinetikával) a 150-450 mg-os dózistartományban az RSM-ben szenvedő betegeknél. A 150 mg-os ublituximab intravénás infúzióban történő alkalmazása az 1. napon, amelyet 450 mg ublituximab egy órás intravénás infúziója követett a 15. napon, a 24 héten és a 48. héten, a mértani átlagnak megfelelő egyensúlyi állapotú 3000 µg/ml/nap-os AUC-hez (CV= 28%) és 139 µg/ml-es átlagos maximális koncentrációhoz (CV= 15%) vezetett.

Felszívódás

Az ublituximab beadása intravénás infúzióban történik. Más alkalmazási mód esetén nem végeztek vizsgálatokat.

Eloszlás

Az ublituximab populációra vonatkoztatott farmakokinetikai elemzésénél a központi eloszlási térfogat mintegy 3,18 l volt, a perifériás eloszlási térfogat pedig 3,6 l.

Biotranszformáció

Az ublituximab metabolizmusát közvetlenül nem tanulmányozták, mivel az antitestek elsősorban katabolizmussal távoznak (azaz peptidekre és aminosavakra bomlanak).

Elimináció

A 150 mg-os ublituximab intravénás infúzióban az 1. napon történő alkalmazása, majd az ezt követően a 15. napon, 24. héten és 48. héten alkalmazott 450 mg ublituximab után az ublituximab átlagos terminális eliminációs féléletideje mintegy 22 nap volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az ublituximab farmakokinetikájának tanulmányozására nem végeztek vizsgálatokat gyermekek és 18 év alatti serdülők körében.

> 55 éves felnőttek

Az ublituximabnak nincsenek kijelölt PK-vizsgálatai ≥ 55 éves betegek körében a korlátozott klinikai tapasztalatok miatt (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Speciális vizsgálatokat nem végeztek az ublituximabbal vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek részt vettek a klinikai vizsgálatokban. A közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében nincsenek tapasztalatok. Mivel azonban az ublituximab nem ürül a vizelettel, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél várhatóan nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

Speciális vizsgálatokat nem végeztek az ublituximabbal májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Mivel a monoklonális antitestek, mint az ublituximab máj általi metabolizmusa elhanyagolható mértékű, a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a farmakokinetikáját. Ezért a májkárosodásban szenvedő betegeknél várhatóan nincs szükség dózismódosításra..

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai adatok nem tártak fel különleges kockázatot humán vonatkozásban az ismételt adagolású dózistoxicitási és *in vitro* mutagenitási vizsgálatok alapján. Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek az ublituximabbal.

Egy felerősített, pre- és posztnatális fejlődésvizsgálatban vemhes cynomolgus majmoknak adtak hetente 30 mg/kg intravénás ublituximab dózisokat (ami megfelel a betegeknél maximálisan ajánlott dózisnál tapasztalt AUC 26-szorosának) a terhesség első, második vagy harmadik trimeszterében, ami anyai haldoklást és magzatelhalást eredményezett. A kitett anyaállatok esetén tett patológiás megfigyelések több szervrendszert (többszervi trhombus, vascularis necrosis a belekben és a májban, gyulladás és ödéma a tüdőben és a szívben), valamint a méhlepényt is érintették, és ezek a megfigyelések összhangban voltak az immunogenitás miatt kialakuló immunközvetített mellékhatásokkal.

Csecsemőkori rendellenességek nem voltak jelen a készítménnyel a terhesség első trimeszterében érintkező anyaállatok esetén. Ublituximabbal kapcsolatos külső, zsigeri és csontfejlődési rendellenességeket a terhesség második trimeszterében kezelt anyaállatok két utódánál figyeltek meg. A hisztopatológiás értékelések minimális vagy közepes mértékű degenerációt/necrosis tártak fel az agyban. A magzatoknál megfigyeltek izomgörcsöket és több végtag és a farok rendellenes hajlását, megrövidült állkapcsot, megnyúlt koponyatetőt, a fülek megnagyobbodását és/vagy a koponyával és állkapoccsal kapcsolatos rendellenességeket, melyek az agyi nekrózisnak voltak tulajdoníthatók. Ezek az eredmények potenciálisan összefüggtek az ublituximab anyáknál kifejtett immunogén válaszával, amely befolyásolta a tápanyagok placentaris transzportját.

Az ublituximab anyatejben való jelenlétét nem értékelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
nátrium-citrát (E 331)
poliszorbát 80 (E 433)
sósav (a pH beállításához) (E 507)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígított oldat intravénás infúzióhoz

2 °C és 8 °C között a felhasználásra kész oldat 24 órás kémiai és fizikai stabilitását igazolták, ezt követően szobahőmérsékleten pedig 8 óráig marad stabil.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész oldat beadás előtti tárolási időtartamaiért és körülményeiért a felhasználó felel, és ez normál esetben nem lehet hosszabb 24 óránál 2°C – 8 °C-on, ezt követően szobahőmérsékleten pedig 8 óránál, kivéve, ha kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték a hígítást.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem rázható és nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

6 ml koncentrátum injekciós üvegben. Kiszerelés: 1 vagy 3 injekciós üveg.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A hígításra vonatkozó utasítások

A Briumvit egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus technikát alkalmazva. Nem szabad felrázni az injekciós üveget.

A készítmény kizárólag egyszer használatos.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az elszíneződött, vagy ha idegen részecskéket tartalmaz.

A gyógyszert beadás előtt fel kell hígítani. Az intravénás alkalmazáshoz való oldatot úgy kell elkészíteni, hogy a készítményt 9 mg/ml-es (0,9%-os) izotóniás nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó infúziós zsákban hígítja.

Az ublituximab és a polivinil-klorid (PVC) vagy poliolefin (PO) zsákok és intravénás szerelékek között nem figyeltek meg inkompatibilitásokat.

Az első infúziónál a hígítás: egy injekciós üvegnyi készítmény adandó egy infúziós zsákhoz (150 mg/250 ml), hogy a végkoncentráció körülbelül 0,6 mg/ml legyen.

A további infúzióknál a hígítás: három injekciós üvegnyi készítmény adandó egy infúziós zsákhoz (450 mg/250 ml), hogy a végkoncentráció körülbelül 1,8 mg/ml legyen.

Az intravénás infúzió kezdete előtt az infúziós zsák tartalmát szobahőmérsékleten (20°C – 25°C) kell tárolni.

Amennyiben az intravénás infúzió teljes mennyisége nem adható be ugyanazon a napon, a maradék oldatot meg kell semmisíteni.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. május 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Briumvi 150 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ublituximab
150 mg/6 ml
Hígítás után intravénás alkalmazásra

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ublituximabot tartalmaz 6 ml-es injekciós üvegenként (25 mg/ml)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid
Nátrium-citrát
Poliszorbát 80
Sósav
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
150 mg/6 ml
1 injekciós üveg
3 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Nem szabad felrázni az injekciós üveget.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1730/001 (1 injekciós üveg)
EU/1/23/1730/002 (3 injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Briumvi 150 mg steril koncentrátum oldatos infúzióhoz
ublituximab
Hígítás után intravénás (iv.) alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 mg/6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Briumvi 150 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ublituximab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Briumvi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Briumvi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni Briumvit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Briumvit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Briumvi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Briumvi?

A Briumvi ublituximab nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez egy monoklonális antitestnek nevezett fehérjetípus. Az antitestek úgy fejtik ki hatásukat, hogy speciális célpontokhoz kötődnek a szervezetben.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Briumvi?

A Briumvi szklerózis multiplex relabáló formáiban (RSM) szenvedő felnőttek kezelésére használandó, mikor a betegnek fellángolásai (relapszusai) vannak, amit enyhébb tüneteket mutató vagy tünetmentes időszakok követnek.

Mi az a szklerózis multiplex?

A szklerózis multiplex (SM) a központi idegrendszert, különösen az agy és a gerincvelő idegeit érintő betegség. SM-ben az immunrendszer (a szervezet védekezőrendszere) részét képező fehérvérsejtek, az úgynevezett B-sejtek hibásan működnek, és megtámadják az idegsejteket körülvevő védőhártyát (az úgynevezett mielinhüvelyt), ezzel gyulladást és károsodást okoznak. A mielinhüvely lebomlása megakadályozza az idegek megfelelő működését és az SM-re jellemző tünetek kialakulását okozza. Az SM tünetei attól függően változóak, hogy a központi idegrendszer mely része érintett, és járási, illetve egyensúlyproblémákkal, izomgyengeséggel, zsibbadással, kettős látással és homályos látással, koordinációs zavarral és hólyagproblémákkal járhatnak.

Az SM relabáló formáiban a betegnél ismétlődő tünetrohamok (relapszusok) jelentkeznek, melyek néhány órán belül hirtelen megjelenhetnek, vagy több nap alatt lassan alakulnak ki. A relapszusok között a tünetek eltűnnek vagy javulnak, de a károsodás összeadódhat, és tartós egészségkárosodáshoz vezethet.

Hogyan fejti ki hatását a Briumvi?

A Briumvi egy célponthoz, a B-sejtek felszínén található úgynevezett CD20-hoz való kötődéssel fejti ki hatását. A B-sejtek egyfajta fehérvérsejtek, melyek az immunrendszer részét képezik. Szklerózis multiplexben az immunrendszer megtámadja az idegsejtek körüli védőhártyát. A B-sejtek szerepet játszanak ebben a folyamatban. A Briumvi célba veszi és eltávolítja a B-sejteket, így csökkenti a relapszusok lehetőségét, enyhíti a tüneteket és lelassítja a betegség előrehaladását.

2. Tudnivalók a Briumvi alkalmazása előtt

Nem szabad Briumvit kapnia:

- ha **allergiás** az ublituximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha súlyos fertőzésben szenved,
- ha arról tájékoztatták, hogy komoly gondok vannak az immunrendszerével, vagy
- daganatos betegségben szenved.

Ha a fentiek bármelyikében bizonytalan, a Briumvi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Briumvi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre. Orvosa dönthet úgy, hogy elhalasztja a Briumvival történő kezelését, vagy úgy is határozhat, hogy nem kaphat Briumvit, amennyiben:

- **fertőzés** áll fenn Önnél. Kezelőorvosa addig vár a Briumvi alkalmazásával, amíg a fertőzés el nem múlik.
- Volt valaha **hepatitisz B**-fertőzése, vagy hordozza a hepatitisz B-vírust. Ez amiatt van, mert egyes gyógyszerek, mint a Briumvi miatt a hepatitisz B-vírus ismét aktívvá válhat. A Briumvival történő kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrzi, hogy nincs-e kitéve a hepatitisz B-fertőzés veszélyének. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B-fertőzésben szenvedtek, vagy hordozzák a hepatitisz B-vírust, vérvizsgálatot végeznek, és egy orvos megfigyelés alatt tartja őket a hepatitisz B-fertőzés jeleit keresve.
- a közelmúltban védőoltásban részesült vagy a közeljövőben védőoltást kaphat.
- **daganatos betegsége** van vagy volt. Kezelőorvosa a kezelése elhalasztása mellett dönthet.

<u>Infúzióval összefüggő reakciók</u>

- A Briumvival történő kezelés leggyakoribb mellékhatásai az infúzióval összefüggő reakciók, melyek a gyógyszer beadása alatt vagy röviddel az után kialakuló, egyfajta allergiás reakciók. Ezek súlyosak is lehetnek.
- Az infúzióval összefüggő reakciók tünetei közé tartozhatnak:
  - bőrviszketés;
  - csalánkiütés;
  - arcpír vagy a bőr pirossága;
  - torokirritáció;
  - légzési nehézség;
  - a nyelv vagy a torok duzzanata;
  - zihálás;

- hidegrázás;
- láz;
- fejfájás;
- szédülés;
- ájulásérzés;
- hányinger;
- hasi fájdalom;
- szapora szívverés.

- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha infúzióval összefüggő reakciót tapasztal, vagy úgy véli, hogy infúzióval összefüggő reakciója van**. Az infúzióval összefüggő reakciók előfordulhatnak az infúzió alatt vagy az infúziót követő 24 órában.
- Az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében kezelőorvosa egyéb gyógyszereket ad Önnek a Briumvi minden infúziója előtt (lásd 3. pont), és az infúzió alatt szoros megfigyelés alatt tartják.
- Ha infúziós reakció jelentkezik Önnél, előfordulhat, hogy kezelőorvosának le kell állítania az infúziót, vagy le kell lassítania az infúzió sebességét.

Fertőzések

- A Briumvi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen fertőzése van vagy lehet. Kezelőorvosa addig vár a Briumvi alkalmazásával, amíg a fertőzés el nem múlik.
- A Briumvi-kezelés mellett fogékonyabb lehet a fertőzésekre. Ez azért van, mert a Briumvi által megcélzott immunsejtek a fertőzések leküzdésében is segítenek.
- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a Briumvi-kezelés során vagy után fertőzést tapasztal, vagy az alábbi fertőzésre utaló jelek bármelyikét észleli:**
  - láz vagy hidegrázás;
  - nem szűnő köhögés;
  - herpesz (mint az ajakherpesz, az övsömör vagy a nem szerveket érintő [genitális] herpesz).
- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha úgy véli, SM betegsége rosszabbodik, vagy ha új tüneteket észlel.** Erre egy nagyon ritka és életveszélyes agyi fertőzés, az úgynevezett „progresszív multifokális leukoenkefalopátia” (PML) lehetősége miatt van szükség, amely az SM betegséghez hasonló tüneteket tud okozni. A PML előfordulhat az olyan gyógyszereket alkalmazó betegeknél, mint a Briumvi és más, SM kezelésére szolgáló gyógyszerek.
- **Tájékoztassa partnerét vagy gondozóját** arról, hogy Briumvi-kezelésben részesül. Ő észreveheti a PML azon tüneteit, amelyeket Ön nem, például a memóriakiesét, gondolkodási nehézséget, járási nehézséget, látásromlást, a beszédformálás változásait, amelyeket a kezelőorvosának esetleg ki kell vizsgálnia.

Vakcinációk

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a közelmúltban védőoltásban részesült vagy a közeljövőben védőoltást kaphat.
- Kezelőorvosa ellenőrzi, hogy a Briumvival történő kezelés megkezdése előtt szüksége van-e bármilyen védőoltásra. Egyfajta védőoltást, az úgynevezett élő vagy élő, legyengített kórokozót tartalmazó védőoltást a Briumvival történő kezelés megkezdése előtt legalább 4 héttel fel kell vennie. A Briumvival történő kezelés alatt addig nem kaphat élő vagy élő legyengített kórokozót tartalmazó védőoltásokat, amíg kezelőorvosa azt nem mondja Önnek, hogy immunrendszere már nincs legyengülve.
- Másfajta védőoltásokat, úgynevezett elölt kórokozót tartalmazó védőoltásokat a Briumvival történő kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel kapjon, ha lehetséges. Beszéljen

kezelőorvosával, ha elölt kórokozót tartalmazó vakcinával szeretné oltatni magát a Briumvi-kezelés alatt.

Gyermekek és serdülők

A Briumvi gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javallott. Ennek oka, hogy a készítményt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Briumvi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen jelezze kezelőorvosának, ha:

- az immunrendszerét befolyásoló, jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről, ilyen például a kemoterápia, az immunszuppresszánsok (kivéve a kortikoszteroidokat) vagy az SM kezelésére használt más gyógyszerek. Erre azért van szükség, mert az immunrendszerre kifejtett hatásuk összeadódhat.
- ha bármilyen védőoltás felvételét tervezi (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pont fentebb).

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy ha nem biztos benne), a Briumvi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Briumvi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Erre azért van szükség, mert a Briumvi átjuthat a méhlepényen, és hatással lehet a gyermekére.
- Ha Ön terhes, mindaddig ne alkalmazza a Briumvit, amíg ezt meg nem beszélte kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a Briumvi alkalmazásának előnyeit a gyermekére kifejtett kockázattal szemben.
- Ha újszülött gyermeke van, és terhessége során Briumvit kapott, fontos, hogy tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát a Briumvi alkalmazásáról, aki ennek megfelelően tud javaslatot tenni gyermeke oltási ütemtervével kapcsolatban.
- Nem ismert, hogy a Briumvi kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha Briumvit használ, beszélje meg kezelőorvosával gyermeke táplálásának legmegfelelőbb módját.

Női fogamzásgátlás

Ha Ön fogamzóképes, akkor fogamzásgátlást kell alkalmaznia:

- a Briumvival történő kezelés alatt és
- a Briumvi utolsó infúziója után legalább 4 hétig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Briumvi valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Briumvi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni Briumvit?

A Briumvit egy orvos vagy gondozást végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, aki jártas a kezelés alkalmazásában. Szoros megfigyelés alatt fogja Önt tartani a gyógyszer alkalmazása alatt. Erre amiatt van szükség, ha mellékhatást tapasztalna. A Briumvit mindig cseppinfúzióban (intravénás infúzióban) kapja.

Milyen gyógyszereket kap a Briumvi alkalmazása előtt

A Briumvi beadása előtt más gyógyszereket is kap a lehetséges mellékhatások, például az infúzióval összefüggő reakciók megelőzése vagy csökkentése érdekében (az infúzióval összefüggő reakciókkal kapcsolatos információkért lásd a 2. és 4. pontot).

Minden infúzió előtt kapni fog egy kortikoszteroidot és egy antihisztamint, és más gyógyszereket is kaphat a láz csillapítására.

Milyen dózisban és milyen gyakran kapja a Briumvit?

- A Briumvi első dózisa 150 mg lesz. Ez az infúzió 4 óráig tart majd.
- A Briumvi második dózisa 450 mg lesz, amit az első dózis után 2 héttel adnak. Ez az infúzió 1 óráig tart.
- A Briumvi további dózisai 450 mg-osak lesznek, amelyeket az első dózis után 24 héttel, majd azt követően 24 hetente adnak. Ezek az infúziók 1 óráig tartanak.

Hogyan kell alkalmazni Briumvit?

- A Briumvit kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni. Beadás előtt a Briumvit fel kell hígítani. A hígítást egészségügyi szakember végzi. Vénába adják be, intravénás infúzió formájában.
- Szoros megfigyelés alatt fogják tartani a Briumvi beadása során, és az első két infúzió beadása után még legalább 1 óráig. Erre az esetleges mellékhatások, például infúzióval összefüggő reakciók miatt van szükség. Az infúziót lelassíthatják, átmenetileg vagy végleg leállíthatják, ha Önnél infúzióval összefüggő reakció alakul ki, attól függően, hogy az mennyire súlyos (az infúzióval összefüggő reakciókkal kapcsolatos információkért lásd a 2. és 4. pontot).

Ha kihagy egy Briumvi infúziót

- Ha kihagy egy Briumvi infúziót, beszéljen kezelőorvosával a mielőbbi beadás megszervezését illetően. Ne várjon a következő tervezett infúziójáig.
- A Briumvi előnyeinek teljes kihasználása érdekében fontos, hogy minden infúziót az ütemterv szerint kapjon meg.

Ha idő előtt abbahagyja a Briumvi alkalmazását

- Fontos, hogy addig folytassa kezelését, amíg Ön és az orvosa úgy véli, hasznos az Ön számára.
- Egyes mellékhatások összefüggésben állhatnak az alacsony B-sejtek számával. A Briumvi-kezelés abbahagyása után továbbra is tapasztalhat ilyen mellékhatásokat, amíg a B-sejtszáma vissza nem áll a normál szintre.
- Mielőtt bármilyen más gyógyszert kezd alkalmazni, mondja el kezelőorvosának, hogy mikor kapta az utolsó Briumvi infúziót.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Briumvival kapcsolatban az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

Súlyos mellékhatások

Infúzióval összefüggő reakciók

- Az infúzióval összefüggő reakciók a Briumvivel történő kezelés leggyakoribb mellékhatásai (nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek). A legtöbb esetben ezek enyhe reakciók, de néhány súlyos reakció is előfordulhat.
- **Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségégügyi szakembernek, ha az infúzió alatt vagy az infúziót követő 24 órában infúziós reakcióra utaló jeleket vagy tüneteket tapasztal.** A tünetek többek között lehetnek:
  - bőrviszketés;
  - csalánkiütés;
  - arcpír vagy a bőr pirossága;
  - torokirritáció;
  - légzési nehézség;
  - a nyelv vagy a torok duzzanata;
  - zihálás;
  - hidegrázás;
  - láz;
  - fejfájás;
  - szédülés;
  - ájulásérzés;
  - hányinger;
  - hasi fájdalom;
  - szapora szívverés.
- Ha infúzióval összefüggő reakciót tapasztal, gyógyszereket fog kapni a kezelésére, és előfordulhat, hogy az infúziót le kell lassítani vagy le kell állítani. A reakció abbamaradása esetén az infúzió folytatódhat. Ha az infúziós reakció életveszélyes, kezelőorvosa végleg leállítja Briumvi-kezelését.

Fertőzések

- A Briumvi mellett fogékonyabb lehet a fertőzésekra. Egyes fertőzések súlyosak lehetnek. SM-ben a Briumvival kezelt betegeknél az alábbi fertőzéseket észlelték:
  - **Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)
    - felső légúti fertőzések (orr- és torokfertőzések);
    - légúti fertőzések (fertőzések a légutakban).
  - **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
    - alsó légúti fertőzések (például hörghurut vagy tüdőgyulladás);
    - herpeszvírus-fertőzések (ajakherpesz vagy övsömör).
  - **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
    - Az agyat és a gerincet körülvevő hártya fertőzése (agyhártyagyulladás), az agy fertőzése (agyvelőgyulladás) vagy mindkettő (meningoencephalitis).

- Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségégügyi szakembernek, ha a fertőzésre utaló bármely alábbi jelet észleli:
  - láz vagy hidegrázás;
  - nem szűnő köhögés;

– herpesz (mint az ajakherpesz, az övsömör vagy a nemi szerveket érintő [genitális] herpesz).
– fejfájás lázzal, nyakmerevség, fényérzékenység, hányinger, zavartság, görcsrohamok, személyiségváltozás, koordinációs zavar (ataxia), tudatmódosulások és/vagy kóma. Ezek lehetnek az agyat és a gerincet körülvevő hártya fertőzésének (agyhártyagyulladás), az agy fertőzésének (agyvelőgyulladás) vagy mindkettőnek (meningoencephalitis) a tünetei, ami végzetes lehetnek.

Kezelőorvosa addig vár a Briumvi alkalmazásával, amíg a fertőzés el nem múlik.

Egyéb mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- a fehérvérsejtek egyik típusának alacsony száma (neutropenia);
- végtagfájdalom (kar vagy láb).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Briumvit tárolni?

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A Briumvit az egészségügyi szakemberek tárolják a kórházban vagy szakrendelőben az alábbi feltételek mellett:
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A gyógyszer hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tartandó. Nem szabad fagyasztani. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A készítményt javasolt hígítás után azonnal felhasználni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész oldat beadás előtti tárolási időtartamaiért és körülményeiért az egészségügyi szakember felel, és ez normál esetben nem lehet hosszabb 24 óránál 2°C – 8°C-on, ezt követően szobahőmérsékleten pedig 8 óránál.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Briumvi?

- A készítmény hatóanyaga az ublituximab. 150 mg ublituximabot tartalmaz 6 ml-es injekciós üvegben, 25 mg/ml-es koncentrációban.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, trinátrium-citrát-dihidrát, poliszorbát 80, sósav és injekcióhoz való víz.

Milyen a Briumvi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Briumvi átlátszó vagy opálos, és színtelen vagy halvány sárgás színű oldat.
- Gyógyszerformája koncentrátum oldatos infúzióhoz.
- Ez a készítmény 1 vagy 3 injekciós üveget (6 ml koncentrátumot tartalmazó üveg ampulla) tartalmazó csomagolásban áll rendelkezésre. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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 IKE
Τηλ: +302109931458

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

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

Magyarország
Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +36 (30) 542 2071

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

Nederland
Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel.: +31 85 4891 608

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

Österreich
Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.:+ 43 (0) 1 208 07 40

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 93 602 24 21

Ireland
Neuraxpharm Ireland Ltd
Tel: +353 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 IKE
Τηλ: +302109931458

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

További információkért olvassa el az Alkalmazási előírást.

Adagolás

- Első és második adag

Az első dózist 150 mg-os intravénás infúzióban kell beadni (első infúzió), amelyet 2 héttel később egy 450 mg-os intravénás infúzió követ (második infúzió).

- A további adagok

A következő Briumvi adagokat egyszeri 450 mg-os intravénás infúzióban kell beadni 24 hetente (1. táblázat). Az első soron következő 450 mg-os adagot az első infúzió után 24 héttel kell beadni. A Briumvi minden adagja között legalább 5 hónapos intervallumot kell hagyni.

1. ábra: A Briumvi dózisa és beadási terve

Első infúzió	Második infúzió	További infúziók
1. nap	**15. nap**	**24 hetente**

Az IRR-ek kezelése az infúzió beadása előtt

- A Briumvi-kezelést tapasztalt egészségügyi szakembernek kell elindítania és felügyelnie, aki számára elérhető a megfelelő orvosi támogatás a súlyos reakciók, például a súlyos infúzióval összefüggő reakciók (infusion-related reactions, IRR-ek) kezelésére.

- Az IRR-ek premedikációja

  Minden egyes Briumvi infúzió előtt az alábbi két gyógyszerből álló premedikációt kell alkalmazni az IRR-ek gyakoriságának és intenzitásának csökkentése érdekében:
  - 100 mg metilprednizolon vagy 10-20 mg dexametazon (vagy azzal ekvivalens) az egyes Briumvi infúziók előtt körülbelül 30-60 perccel;
  - antihisztamin (pl. difenhidramin) az egyes Briumvi infúziók előtt körülbelül 30-60 perccel;

  Emellett antipiretikummal (pl. paracetamol) történő premedikáció is mérlegelhető.

A hígításra vonatkozó utasítások

- A Briumvit egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus technikát alkalmazva. Nem szabad felrázni az injekciós üveget.
- A készítmény kizárólag egyszer használatos.
- Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az elszíneződött, vagy ha az oldat idegen részecskéket tartalmaz.
- A Briumvi-t beadás előtt fel kell hígítani. Az intravénás alkalmazáshoz való Briumvi oldatot úgy kell elkészíteni, hogy a készítményt izotóniás, 0,9%-os nátrium-kloridot tartalmazó infúziós zsákban hígítja. Az első infúziónál hígítson egy injekciós üvegnyi készítményt az infúziós

zsákban (150 mg/250 ml) körülbelül 0,6 mg/ml-es végkoncentrációra. A további infúzióknál hígítson három injekciós üvegnyi készítményt az infúziós zsákban (450 mg/250 ml) körülbelül 1,8 mg/ml-es végkoncentrációra.

- Az intravénás infúzió kezdete előtt az infúziós zsák tartalmát szobahőmérsékleten kell tartani.

Az alkalmazás módja

- Hígítás után a Briumvit intravénás infúzióban kell beadni a megfelelő szerelékkel.
- A Briumvi infúziókat nem szabad intravénás injekcióban vagy bólusban beadni.

1. táblázat: A Briumvi dózisa és beadási terve

	Mennyiség és térfogat	Infúzió beadási sebessége	A beadás időtartama[1]
Első infúzió	150 mg 250 ml-ben	• 10 ml/óra sebességgel indítva az első 30 percben • 20 ml/óra sebességre növelve a következő 30 percben • 35 ml/óra sebességre növelve a következő órában • 100 ml/óra sebességre növelve a maradék 2 órában	4 óra
Második infúzió (2 héttel később)	450 mg 250 ml-ben	• 100 ml/óra sebességgel indítva az első 30 percben • 400 ml/óra sebességre növelve a maradék 30 percben	1 óra
Következő infúziók (24 hetente egyszer)[2]	450 mg 250 ml-ben	• 100 ml/óra sebességgel indítva az első 30 percben • 400 ml/óra sebességre növelve a maradék 30 percben	1 óra

[1] Az infúzió időtartama hosszabb is lehet, ha az infúzió beadásában szünetet kell tartani vagy le kell lassítani.
[2] A „Következő infúziók”-hoz tartozó első dózist a legelső infúzió után 24 héttel kell beadni.

Az IRR-ek kezelése az infúzió alatt és után

Az infúzió alatt és az első két infúzió befejezése után a betegeket legalább egy órán át megfigyelés alatt kell tartani.

Az infúzió alatt

- Az infúzió dózisának módosítása IRR-ek esetén

Lásd az alábbi dózismódosításokat, ha bármely infúzió alatt IRR jelentkezik.

Életveszélyes IRR-ek

Ha az infúzió alatt életveszélyes vagy egészségkárosodást okozó IRR-re utaló jelek tapasztalhatók, akkor az infúziót azonnal le kell állítani, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni. Ezeknél a betegeknél a Briumvit végleg le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Súlyos IRR-ek

Ha a beteg súlyos IRR-t tapasztal, az infúzió beadását azonnal meg kell szakítani, és a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni. Az infúzió csak az összes tünet megszűnése után indítható újra. Újraindításkor az IRR kialakulásakor fennálló sebesség felével kezdjen. Ha ez a sebesség tolerálható, akkor növelje a sebességet az 1. táblázatban leírtak szerint.

Enyhe vagy mérsékelt súlyosságú IRR-ek

Ha a beteg enyhe vagy mérsékelt fokú IRR-t tapasztal, az infúzió beadási sebességét az esemény kialakulásakor a felére kell csökkenteni. Ezt a csökkentett sebességet legalább 30 percig fenn kell tartani. Ha a csökkentett beadási sebesség tolerálható, akkor az infúzió beadási sebessége növelhető az 1. táblázatban leírtak szerint.

Az infúzió után

- Az első két infúzió befejezése után a Briumvival kezelt beteget legalább egy óráán át megfigyelés alatt kell tartani az IRR tünetei miatt.
- Az orvosnak figyelmeztetnie kell a beteget, hogy az infúziót követő 24 órában IRR fordulhat elő.

Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígított oldat intravénás infúzióhoz

- 2 °C és 8 °C között a felhasználásra kész oldat 24 órás kémiai és fizikai stabilitását igazolták, ezt követően szobahőmérsékleten pedig 8 óráig marad stabil.
- Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész oldat beadás előtti tárolási időtartamaiért és körülményeiért a felhasználó felel, és ez normál esetben nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C - 8 °C-on, ezt követően szobahőmérsékleten pedig 8 óránál, kivéve, ha kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték a hígítást.
- Amennyiben az intravénás infúzió teljes mennyisége nem adható be ugyanazon a napon, a maradék oldatot meg kell semmisíteni.