

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Briumvi 150 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 150 mg ublituksimaba (*ublituximab*) 6 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 25 mg/ml. Pēc atšķaidīšanas zāļu galīgā koncentrācija ir aptuveni 0,6 mg/ml pirmajai infūzijai un 1,8 mg/ml otrajai infūzijai un visām turpmākajām infūzijām.

Ublituksimabs ir himēriska monoklonāla antivielas, kas iegūta no žurku mielomas šūnu līnijas YB2/0 klona, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai [sterils koncentrāts]

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

Šķīduma pH ir no 6,3 līdz 6,7, bet osmolalitāte ir no 340 līdz 380 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Briumvi ir paredzēts pieaugušo pacientu ar recidivējošu multiplās sklerozes formu (RMS) un aktīvas slimības, kas definēta ar klīniskajām vai attēldiagnostikas pazīmēm, ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem, kuriem ir pieredze neiroloģisku slimību diagnostikā un ārstēšanā un kuriem pieejams atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu reakciju, piemēram, smagu ar infūziju saistīto reakciju (*infusion-related reactions*, IRR), ārstēšanai.

#### Premedikācija ar infūziju saistīto reakciju novēršanai

IRR biežuma un smaguma samazināšanai pirms katras infūzijas jāveic premedikācija ar šādām divām zālēm iekšķīgi, intravenozi, intramuskulāri vai subkutāni (papildu pasākumus IRR samazināšanai skatīt 4.4. apakšpunktā):

- 100 mg metilprednizolona vai 10-20 mg deksametazona (vai līdzvērtīgu zāļu) aptuveni 30-60 minūtes pirms katras infūzijas;
- Antihistamīni (piemēram, difenhidramīns) aptuveni 30-60 minūtes pirms katras infūzijas;

papildus var apsvērt premedikāciju ar pretdrudža līdzekli (piemēram, paracetamolu).

## Devas

### *Pirmā un otrā deva*

Pirmā deva jāievada 150 mg intravenozas infūzijas veidā (pirmā infūzija), kam seko 450 mg devas intravenoza infūzija (otrā infūzija) pēc 2 nedēļām (skatīt 1. tabulu).

### *Turpmākās devas*

Turpmākās devas jāievada vienas 450 mg intravenozas infūzijas veidā ik pēc 24 nedēļām (skatīt 1. tabulu). Pirmā no turpmākajām 450 mg devām jāievada 24 nedēļas pēc pirmās infūzijas.

Visas ublituksimaba devas jāievada ar vismaz 5 mēnešu starplaiku.

## Infūzijas pielāgošana IRR gadījumā

### *Dzīvībai bīstamas IRR*

Ja infūzijas laikā novēro dzīvībai bīstamas vai invaliditāti izraisošas IRR pazīmes, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsaņem atbilstoša ārstēšana. Šādiem pacientiem ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Smagas IRR*

Ja pacientam rodas smaga IRR, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsaņem simptomātiska ārstēšana. Infūziju drīkst atsākt tikai pēc visu simptomu izzušanas. Atsākot infūziju, tās ātrums ir jāsamazina uz pusi no infūzijas ātruma IRR rašanās brīdī. Ja panesamība ir laba, infūzijas ātrums ir jāpalielina atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

### *Viegla līdz vidēji smagas IRR*

Ja pacientam rodas viegla līdz vidēji smaga IRR, infūzijas ātrums jāsamazina uz pusi no infūzijas ātruma reakcijas rašanās brīdī. Šāds ātrums jā saglabā vismaz 30 minūtes. Ja samazinātā ātruma panesamība ir laba, to var palielināt atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

## Devas pielāgošana ārstēšanas laikā

Devas samazināšana nav ieteicama. Devas ievadīšanas pārtraukšanas vai infūzijas ātruma samazināšanas gadījumā IRR dēļ, palielināsies infūzijas kopējais ilgums, taču kopējā deva nemainīsies.

## Atlikta vai izlaista deva

Ja infūzija ir izlaista, tā jāievada pēc iespējas ātrāk. Zāļu ievadīšanu pēc atlikta vai izlaista devas nedrīkst atlikt līdz nākamajai plānotajai devai. Starp devām jāievēro 24 nedēļu (vismaz 5 mēnešu) intervāls (skatīt 1. tabulu).

## Īpašas pacientu grupas

### *Pieaugušie vecumā virs 55 gadiem un gados vecāki pacienti*

Pamatojoties uz pieejamajiem ierobežotajiem datiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), pacientiem vecumā virs 55 gadiem devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu.

### *Nieru darbības traucējumi*

Nav paredzams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem būs nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Nav paredzams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būs nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pediatriskā populācija*

Briumvi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Briumvi pēc atšķaidīšanas ievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu. Infūziju nedrīkst ievadīt straujas intravenozas bolusa injekcijas veidā.

### **1. tabula . Devas un lietošanas shēma**

|                                                                | <b>Daudzums un tilpums</b> | <b>Infūzijas ātrums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Ilgums<sup>1</sup></b> |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Pirmā infūzija</b>                                          | 150 mg<br>250 mililitros   | <ul style="list-style-type: none"><li>Sākt ar 10 ml/stundā pirmās 30 minūtes</li><li>Palielināt ātrumu līdz 20 ml/stundā nākamās 30 minūtes</li><li>Palielināt ātrumu līdz 35 ml/stundā nākamās stundas laikā</li><li>Palielināt ātrumu līdz 100 ml/stundā atlikušo 2 stundu laikā</li></ul> | 4 stundas                 |
| <b>Otrā infūzija</b><br>(pēc 2 nedēļām)                        | 450 mg<br>250 mililitros   | <ul style="list-style-type: none"><li>Sākt ar 100 ml/stundā pirmās 30 minūtes</li><li>Palielināt ātrumu līdz 400 ml/stundā atlikušo 30 minūšu laikā</li></ul>                                                                                                                                | 1 stunda                  |
| <b>Turpmākās infūzijas</b><br>(ik pēc 24 nedēļām) <sup>2</sup> | 450 mg<br>250 mililitros   | <ul style="list-style-type: none"><li>Sākt ar 100 ml/stundā pirmās 30 minūtes</li><li>Palielināt ātrumu līdz 400 ml/stundā atlikušo 30 minūšu laikā</li></ul>                                                                                                                                | 1 stunda                  |

<sup>1</sup> Infūzijas ilgums var būt lielāks, ja infūzija tika pārtraukta vai samazināts tās ātrums.

<sup>2</sup> Pirmā no turpmākajām infūzijām jāievada 24 nedēļas pēc pirmās infūzijas.

Šķīdumus intravenozām infūzijām pagatavo, infūzijas maisā atšķaidot koncentrātu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai galīgā koncentrācija būtu 0,6 mg/ml pirmajai infūzijai un 1,8 mg/ml otrajai infūzijai un visām turpmākajām infūzijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga aktīva infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagu imūnās sistēmas nomākuma stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Zināms aktīvs ļaundabīgs audzējs.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

##### Ar infūziju saistītas reakcijas (IRR)

IRR simptomi var ietvert pireksiju, drebuļus, galvassāpes, tahikardiju, slikto dūšu, sāpes vēderā, rīkles kairinājumu, eritēmu un anafilaktisku reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

IRR biežuma un smaguma samazināšanai pacientiem jāsaņem premedikācija ar kortikosteroīdu un antihistamīna līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu). Papildus var apsvērt premedikāciju ar pretvīrusu līdzekli (piemēram, paracetamolu). Ar ublituksimabu ārstēti pacienti infūzijas laikā jānovēro. Pacienti jānovēro vismaz vienu stundu pēc pirmajām divām infūzijām. Pēc turpmākajām infūzijām pacienti nav jākontrolē, ja vien nav novērota IRR un/vai paaugstināta jutība. Ārstiem jāinformē pacienti, ka IRR var rasties līdz pat 24 stundas pēc infūzijas.

Norādījumus par devas pielāgošanu pacientiem ar IRR simptomiem skatīt 4.2. apakšpunktā.

##### Infekcija

Pacientiem ar aktīvu infekciju zāļu ievadīšana jāatliek līdz infekcijas izārstēšanai.

Pirms zāļu ievadīšanas ieteicams izvērtēt pacienta imūnās sistēmas stāvokli, jo ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagu imūnās sistēmas nomākumu (piemēram, nozīmīgu neitropēniju vai limfopēniju) (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Ublituksimabs var izraisīt nopietnas, dažkārt dzīvībai bīstamas vai letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vairumā gadījumu nopietnas infekcijas, kas novērotas pacientiem ar recidivējošām multiplās sklerozes formām (RMS) kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika izārstētas. Ziņots par 3 nāves gadījumiem saistībā ar infekciju, visi pacientiem, kuri saņēma ublituksimabu; infekcijas ar letālu iznākumu bija pēcmasalu encefalīts, pneimonijs un pēcoperācijas salpingīts pēc ektoiskas grūtniecības.

##### *Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)*

Ļoti retos gadījumos ar anti-CD20 antivielām ārstētiem pacientiem ir novērota Džona Kaningema vīrusa (JCV) infekcija, kas izraisa PML un lielākoties ir saistīta ar noteiktiem riska faktoriem (piemēram, pacientu populācija, limfopēnija, lielāks vecums, politerapija ar imūnsupresantiem).

Ārstiem jābūt vērīgiem, lai savlaicīgi pamanītu PML agrīnās pazīmes un simptomus, kas var ietvert jebkādas jaunas neiroloģiskas pazīmes vai simptomus vai iepriekš novēroto pazīmju un simptomu pasliktināšanos, jo šīs izpausmes var būt līdzīgas MS slimības pazīmēm.

Ja radušās aizdomas par PML, ublituksimaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Jāapsver papildu izmeklējumi, tajā skaitā magnētiskās rezonanses izmeklēšanu (MRI), vēlams ar kontrastvielu (lai salīdzinātu rezultātu ar atradni pirms ārstēšanas), diagnozi apstiprinošu cerebrospīnālā šķidruma (CSŠ) izmeklēšanu attiecībā uz JCV dezoksiribonukleīnskābes (DNS) klātbūtni un atkārtotu neiroloģisku izmeklēšanu. Ja apstiprinās PML diagnoze, ārstēšana jāpārtrauc pilnīgi.

#### *B hepatīta vīrusa reaktivācija*

Pacientiem, kuri ārstēti ar anti-CD20 antivielām, ir ziņots par B hepatīta vīrusa (*hepatitis B virus*, HBV) reaktivāciju, kas dažos gadījumos ir izraisījusi zibensveida hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.

Pirms ārstēšanas visiem pacientiem jāveic HBV skrīnings saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Pacientus ar aktīvu HBV infekciju (t.i., aktīvu infekciju, ko apstiprina pozitīvi HBsAg un HB antivielu testu rezultāti) nedrīkst ārstēt ar ublituksimabu. Seroloģiski pozitīviem pacientiem (t.i., ar negatīvu HBsAg rezultātu un pozitīvām antivielām pret HBV serdes antigēnu (HBcAb+) vai HBV nēsātājiem (ar pozitīvu virsmas antigēna rezultātu, HBsAg+) pirms ārstēšanas nepieciešama hepatologa konsultācija, un šādi pacienti ir jākontrolē un jāārstē atbilstoši vietējiem medicīnas standartiem, lai novērstu B hepatīta vīrusa reaktivāciju.

#### Vakcinācija

Imunizācijas drošums, ievadot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas, nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvām novājinātām vai dzīvām vakcīnām nav ieteicama ārstēšanas laikā un līdz B šūnu skaita atjaunošanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām, turklāt dzīvās vai dzīvās novājinātās vakcīnas jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas un, ja tas ir iespējams, inaktivētās vakcīnas jāievada vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas.

#### *Vakcinācija zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā ārstētas ar ublituksimabu*

Zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā ārstētas ar ublituksimabu, dzīvās vai dzīvās novājinātās vakcīnas nedrīkst ievadīt, kamēr nav apstiprināta B šūnu skaita atjaunošanās. B šūnu skaita samazināšanās zīdaiņiem var paaugstināt ar dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšanu saistīto risku. Jaundzimušajiem un zīdaiņiem pirms vakcinācijas ir ieteicams noteikt CD19 pozitīvo B šūnu skaitu.

Inaktivētās vakcīnas var ievadīt pēc indikācijām pirms B šūnu skaita atjaunošanās. Tomēr jāapsver vakcinācijas imūnās atbildes novērtējums, ieskaitot kvalificēta speciālista konsultāciju, lai noteiktu aizsargājošas imūnās atbildes izveidošanos.

Vakcinācijas drošums un veikšanas laiks jāpārrunā ar zīdaiņa ārstu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

#### Vakcinācija

Imunizācijas drošums, ievadot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas pēc ublituksimaba terapijas nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvām novājinātām vai dzīvām vakcīnām nav ieteicama ārstēšanas laikā un līdz B šūnu skaita atjaunošanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

## Imūnsupresanti

Ārstēšana ar citiem imūnsupresantiem vienlaicīgi ar ublituksimabu nav ieteicama, izņemot kortikosteroīdus recidīvu simptomātiskai ārstēšanai.

Sākot Briumvi lietošanu pēc imūnsupresīvas terapijas vai sākot imūnsupresīvu terapiju pēc Briumvi lietošanas, iespējama farmakodinamiskās iedarbības pārklāšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu "Farmakodinamiskā iedarbība"). Nozīmējot Briumvi, jāievēro piesardzība un jāņem vērā citu slimību modificējošu MS zāļu farmakodinamika.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ublituksimaba lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās infūzijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt turpmāk un 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Grūtniecība

Ublituksimabs ir monoklonāla imūnglobulīna G1 apakštipa antivielu, un ir zināms, ka imūnglobulīni šķērso placentāro barjeru.

Dati par ublituksimaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Nepieciešams apsvērt iespēju atlikt vakcināciju ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām jaundzimušajiem un zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā bija pakļautas ublituksimaba iedarbībai. Dati par B šūnu skaitu jaundzimušajiem un zīdaiņiem, kuri pakļauti ublituksimaba iedarbībai, nav apkopoti, un iespējama B šūnu skaita samazināšanās ilgums jaundzimušajiem un zīdaiņiem nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā bija pakļautas citu anti-CD20 antivielu iedarbībai, ir ziņots par pārejošu perifēro B šūnu skaita samazināšanos un limfopēniju.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ir novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā jāizvairās no ārstēšanas ar Briumvi, ja vien iespējama ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ublituksimabs izdalās cilvēka pienā. Cilvēkiem IgG antivielu izdalīšanās pienā sākas pirmajās dienās pēc dzemdībām un drīz samazinās līdz zema koncentrācijai; tātad šajā īsajā periodā nevar izslēgt risku zīdaiņim, kas tiek barots ar krūti. Pēc tam ublituksimabu var lietot laikā, kad bērnu baro ar krūti, ja tas ir klīniski nepieciešams.

#### Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par vispārējo toksicitāti garastes makakiem neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Briumvi neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## 4.8. Nevēlamās blakusparādības

### Drošuma profila kopsavilkums

Svarīgākās un biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir IRR (45,3%) un infekcijas (55,8%).

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots saistībā ar ublituksimaba lietošanu, ir apkopotas 2. tabulā. Biežums ir norādīts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

**2. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

| MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)                               | Ļoti bieži                                     | Bieži                                              | Retāk                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                                       | Augšējo elpceļu infekcijas, elpceļu infekcijas | Herpes vīrusa infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas | Encefalīts, meningīts, meningoencefalīts |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                         |                                                | Neitropēnija                                       |                                          |
| <b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                  |                                                | Sāpes ekstremitātē                                 |                                          |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> | Ar infūziju saistītas reakcijas <sup>1</sup>   |                                                    |                                          |

<sup>1</sup> Simptomi, kas ziņoti kā IRR 24 stundu laikā pēc infūzijas, ir aprakstīti turpmāk sadaļā “Ar infūziju saistītas reakcijas”.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Aktīvi kontrolētajos RMS pētījumos ziņotie IRR simptomi ietvēra pireksiju, drebuļus, galvassāpes, tahikardiju, sliktu dūšu, sāpes vēderā, rīkles kairinājumu, eritēmu un anafilaktisku reakciju. Vairumā gadījumu IRR bija vieglas vai vidēji smagas. IRR sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar ublituksimabu, bija 45,3%, un vislielākā sastopamība novērota saistībā ar pirmo infūziju (40,4%). Pēc otrās infūzijas IRR sastopamība bija 8,6%, un vēlāk tā samazinājās. 1,7% pacientu novēroja IRR, kuras dēļ ārstēšana tika pārtraukta. 0,4% pacientu novēroja IRR, kas bija nopietnas. Letālas IRR netika novērotas.

#### *Infekcija*

Aktīvi kontrolētajos RMS pētījumos pacientu īpatsvars, kuriem bija nopietna infekcija, lietojot ublituksimabu, bija 5,0% salīdzinājumā ar 2,9% pacientu teriflunomīda lietotāju grupā. Kopējais infekciju rādītājs pacientiem, kurus ārstēja ar ublituksimabu, bija līdzīgs kā pacientiem, kurus ārstēja ar teriflunomīdu (attiecīgi 55,8% un 54,4%). Infekcijas lielākoties bija vieglas vai vidēji smagas un galvenokārt ietvēra elpceļu infekcijas (lielākoties nazofaringītu un bronhītu). Augšējo elpceļu infekcijas radās 33,6% pacientu ublituksimaba grupā un 31,8% pacientu teriflunomīda grupā. Dziļo elpceļu infekcijas radās 5,1% pacientu ublituksimaba grupā un 4,0% pacientu teriflunomīda grupā.



### Imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanās

Aktīvi kontrolētajos RMS pētījumos ārstēšana ar ublituksimabu izraisīja kopējā imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos pētījumu kontrolētajā periodā, ko galvenokārt noteica IgM līmeņa pazemināšanās. Ārstējot ar ublituksimabu, pacientu īpatsvars, kuriem IgG, IgA un IgM līmenis sākotnējā stāvoklī ziņots zem normas apakšējās robežas (*lower limit of normal*, LLN), bija attiecīgi 6,3%, 0,6% un 1,1%. Pēc ārstēšanas ar ublituksimabu pacientu īpatsvars, kuriem IgG, IgA un IgM līmenis ziņots zem LLN pēc 96 nedēļām, bija attiecīgi 6,5%, 2,4% un 20,9%.

### Limfocīti

Aktīvi kontrolētajos RMS pētījumos 91% pacientu ublituksimaba grupā novēroja pārejošu limfocītu skaita samazināšanos 1. nedēļā. Vairumā gadījumu limfocītu skaita samazināšanos ar ublituksimabu ārstētajiem pacientiem novēroja tikai vienu reizi un 2. nedēļā novēroja uzlabošanos, kā rezultātā 2. nedēļā tikai 7,8% pacientu ziņoja par limfocītu skaita samazināšanos. Visos ziņotajos gadījumos limfocītu skaita samazināšanās atbilda 1. smaguma pakāpei ( $< \text{LLN} - 800 \text{ šūnas/mm}^3$ ) un 2. smaguma pakāpei ( $500 - 800 \text{ šūnas/mm}^3$ ).

### Neitrofilo leukocītu skaits

Aktīvi kontrolētajos RMS pētījumos 15% pacientu ublituksimaba grupā novēroja neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos  $< \text{LLN}$  salīdzinājumā ar 22% pacientu teriflunomīda lietotāju grupā. Vairumā gadījumu neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās bija pārejoša (novērota tikai vienu reizi, pacientam saņemot ārstēšanu ar ublituksimabu) un atbilda 1. smaguma pakāpei ( $< \text{LLN} - 1500 \text{ šūnas/mm}^3$ ) un 2. smaguma pakāpei ( $1000 - 1500 \text{ šūnas/mm}^3$ ). Aptuveni 1% pacientu ublituksimaba grupā novēroja 4. pakāpes neitropēniju salīdzinājumā ar 0% teriflunomīda grupā. Vienam ar ublituksimabu ārstētam pacientam ar 4. pakāpes ( $< 500 \text{ šūnas/mm}^3$ ) neitropēniju bija nepieciešama specifiska ārstēšana ar granulocītu koloniju stimulējošo faktoru.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmu.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze par RMS ārstēšanu ar ublituksimaba devām, kas ir lielākas par apstiprinātajām intravenozajām devām, ir ierobežota. Lielākā līdz šim pārbaudītā deva RMS pacientiem ir 600 mg (2. fāzes devas noteikšanas pētījumā RMS pacientiem). Nevēlamās blakusparādības atbilda pivotālo klīnisko pētījumu laikā novērotajam ublituksimaba drošuma profilam.

Pārdozēšanas gadījumā specifisks antidots nav zināms; infūzija nekavējoties jāpārtrauc, un pacients jānovēro, vai nerodas IRR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvie imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AG14.

## Darbības mehānisms

Ublituksimabs ir himēriska monoklonāla antivielu, kas selektīvi iedarbojas uz CD20 ekspresējošām šūnām.

CD20 ir šūnu virsmas antigēns, ko ekspresē B priekštečšūnas, nobriedušās B šūnas un atmiņas B šūnas, bet kas nav raksturīgs limfoīdajām cilmes šūnām un plazmas šūnām. Ublituksimaba piesaistīšanās CD20 izraisa CD20+ B šūnu līzi, ko galvenokārt nosaka antivielu atkarīgā šūnu mediētā citotoksicitāte (*-antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*) un mazākā mērā arī komplementa atkarīgā citotoksicitāte (*-complement-dependent cytotoxicity, CDC*). Pateicoties Fc reģiona specifiskai glikozilācijai, ublituksimabam raksturīga lielāka afinitāte pret FcγRIIIa (CD16) un spēja ierosināt antivielu atkarīgo B šūnu citolīzi.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Ublituksimaba terapijas paredzamā farmakoloģiskā iedarbība izraisa strauju CD19+ B šūnu skaita samazināšanos asinīs pirmajā dienā pēc ārstēšanas. Šī iedarbība saglabājas visā ārstēšanas periodā. B šūnu skaita noteikšanai tiek izmantotas CD19 šūnas, jo ublituksimaba klātbūtne kavē CD20 šūnu atpazīšanu testā.

3. fāzes pētījumos ārstēšana ar ublituksimabu izraisīja CD19+ B šūnu skaita mediānas samazināšanos par 97% salīdzinājumā ar sākotnējām vērtībām pēc pirmās infūzijas abos pētījumos, un B šūnu skaita samazināšanās saglabājās šajā līmenī visā devu ievadīšanas laikā.

3. fāzes pētījumos ublituksimaba devu ievadīšanas starplaikā 5,5% pacientu vismaz vienu reizi novēroja B šūnu skaita atjaunošanos (līdz > LLN vai sākotnējo vērtību līmenim).

Ilgākais novērošanas periods pēc pēdējās ublituksimaba infūzijas 3. fāzes pētījumos liecina, ka laika mediāna līdz B šūnu skaita atjaunošanai (atgriešanās sākotnējā stāvoklī/LLN, atkarībā no tā, kas notiek vispirms) ir 70 nedēļas.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Ublituksimaba efektivitāti un drošumu izvērtēja divos vienāda plānojuma randomizētos, dubultmaskētos, divkārtslēptos, aktīvā salīdzinātāja kontrolētos klīniskajos pētījumos (ULTIMATE I un ULTIMATE II) pacientiem ar RMS (saskaņā ar Makdonalda 2010. gada kritērijiem) un pierādījumiem par aktīvu slimību (saskaņā ar klīniskajām vai attēldiagnostikas pazīmēm) iepriekšējo divu gadu laikā. Pētījuma plānojums un pētījuma populācijas sākotnējā stāvokļa raksturlielumi ir apkopoti 3. tabulā.

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija labi līdzsvaroti. Pacienti saņēma: (1) 450 mg ublituksimaba plus placebo iekšķīgi; vai (2) 14 mg teriflunomīda plus placebo infūzijas veidā. Iekšķīgā terapija (aktīvā viela vai placebo) sākās 1. nedēļas 1. dienā, un ārstēšana turpinājās līdz 95. nedēļas pēdējai dienai. Infūzijas (aktīvā viela vai placebo) sākās 1. nedēļas 1. dienā ar 150 mg devu, tad 3. nedēļas 15. dienā tika ievadīta 450 mg deva un 24., 48. un 72. nedēļā arī tika ievadīta 450 mg deva.

### 3. tabula. Pētījuma plānojums, demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi

| Pētījuma nosaukums                                                        | 1. pētījums<br>(ULTIMATE I)<br>(n = 545)                                                                                                                                                                          |                                     | 2. pētījums<br>(ULTIMATE II)<br>(n = 544) |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| Pētījuma plānojums                                                        |                                                                                                                                                                                                                   |                                     |                                           |                                     |
| Pētījuma populācija                                                       | Pacienti ar RMS                                                                                                                                                                                                   |                                     |                                           |                                     |
| Slimības anamnēze atlasē laikā                                            | Vismaz divi recidīvi divu iepriekšējo gadu laikā, viens recidīvs iepriekšējā gada laikā vai gadolīniju (Gd) uzkrājoši T1 bojājumi iepriekšējā gada laikā; ietver arī 0 – 5,5 novērtējuma punktus pēc EDSS* skalas |                                     |                                           |                                     |
| Pētījuma ilgums                                                           | 2 gadi                                                                                                                                                                                                            |                                     |                                           |                                     |
| Ārstēšanas grupas                                                         | A grupa: 450 mg ublituksimaba i.v. infūzijā + placebo iekšķīgi<br>B grupa: 14 mg teriflunomīda iekšķīgi + placebo i.v. infūzijā                                                                                   |                                     |                                           |                                     |
| Sākotnējā stāvokļa raksturlielumi                                         | Ublituksimabs<br>450 mg<br>(n = 271)                                                                                                                                                                              | Teriflunomīds<br>14 mg<br>(n = 274) | Ublituksimabs<br>450 mg<br>(n = 272)      | Teriflunomīds<br>14 mg<br>(n = 272) |
| Vidējais vecums (gadi)                                                    | 36,2                                                                                                                                                                                                              | 37,0                                | 34,5                                      | 36,2                                |
| Vecuma diapazons (gadi) iekļaušanas brīdī                                 | 18-55                                                                                                                                                                                                             | 18-55                               | 18-55                                     | 18-55                               |
| Sadalījums pēc dzimuma (% vīrieši/% sievietes)                            | 38,7/61,3                                                                                                                                                                                                         | 34,7/65,3                           | 34,6/65,4                                 | 35,3/64,7                           |
| Slimības vidējais ilgums/ilguma mediāna kopš diagnozes noteikšanas (gadi) | 4,9/2,9                                                                                                                                                                                                           | 4,5/2,5                             | 5,0/3,2                                   | 5,0/3,7                             |
| Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošo terapiju (%)**  | 59,8                                                                                                                                                                                                              | 59,1                                | 50,7                                      | 57,0                                |
| Vidējais recidīvu skaits iepriekšējā gadā                                 | 1,3                                                                                                                                                                                                               | 1,4                                 | 1,3                                       | 1,2                                 |
| Vidējais EDSS* novērtējums                                                | 2,96                                                                                                                                                                                                              | 2,89                                | 2,80                                      | 2,96                                |
| Pacientu īpatsvars ar Gd uzkrājošiem T1 bojājumiem                        | 43,2                                                                                                                                                                                                              | 42,3                                | 51,8                                      | 49,6                                |

\* Izvērtstā invaliditātes statusa skala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS).

\*\* Pacienti, kuri 5 gadu laikā pirms randomizācijas nav saņēmuši nevienu RMS medikamentu.

Galvenie klīniskie un MRI efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

Šo pētījumu rezultāti liecina, ka ublituksimabs nozīmīgi novērsa recidīvus un samazināja slimības subklīnisko aktivitāti saskaņā ar MRI vērtējumu, salīdzinot ar iekšķīgu 14 mg teriflunomīda terapiju.

#### 4. tabula. Galvenie klīniskie un MRI mērķa kritēriji pētījumos ULTIMATE I un ULTIMATE II

|                                                                                                                                                                   | 1. pētījums<br>(ULTIMATE I)                                         |                        | 2. pētījums<br>(ULTIMATE II) |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| Mērķa kritēriji                                                                                                                                                   | Ublituksimabs<br>450 mg                                             | Teriflunomīds<br>14 mg | Ublituksimabs<br>450 mg      | Teriflunomīds<br>14 mg |
| Klīniskie mērķa kritēriji <sup>1</sup>                                                                                                                            |                                                                     |                        |                              |                        |
| Ikgadējais recidīvu rādītājs<br>( <i>Annualised Relapse Rate</i> ,<br>ARR) (primārais mērķa<br>kritērijs)                                                         | 0,076                                                               | 0,188                  | 0,091                        | 0,178                  |
| Relatīvā samazināšanās                                                                                                                                            | 59% (p < 0,0001)                                                    |                        | 49% (p = 0,0022)             |                        |
| Pacientu īpatsvars bez<br>recidīviem līdz 96. nedēļai                                                                                                             | 86%                                                                 | 74%                    | 87%                          | 72%                    |
| Pacientu īpatsvars ar<br>apstiprinātu invaliditātes<br>progresēšanu pēc 12 nedēļām <sup>2,3</sup><br>Riska samazināšanās (apvienoto<br>datu analīze) <sup>4</sup> | 5,2% ublituksimaba grupā, salīdzinot ar 5,9% teriflunomīda<br>grupā |                        |                              |                        |
|                                                                                                                                                                   | 16% (p = 0,5099)                                                    |                        |                              |                        |
| Pacientu īpatsvars bez pierādītas<br>slimības aktivitātes ( <i>no evidence<br/>of disease activity</i> , NEDA)                                                    | 45%                                                                 | 15%                    | 43%                          | 11%                    |
|                                                                                                                                                                   | (p < 0,0001) <sup>7</sup>                                           |                        | (p < 0,0001) <sup>7</sup>    |                        |
| MRI mērķa kritēriji <sup>5</sup>                                                                                                                                  |                                                                     |                        |                              |                        |
| Gd uzkrājošo T1 bojājumu<br>vidējais skaits vienas MRI laikā <sup>6</sup>                                                                                         | 0,016                                                               | 0,491                  | 0,009                        | 0,250                  |
| Relatīvā samazināšanās                                                                                                                                            | 97% (p < 0,0001)                                                    |                        | 97% (p < 0,0001)             |                        |
| Jauno un/vai palielinājušos<br>hiperintensīvo T2 bojājumu<br>vidējais skaits vienas MRI laikā <sup>6</sup>                                                        | 0,213                                                               | 2,789                  | 0,282                        | 2,831                  |
| Relatīvā samazināšanās                                                                                                                                            | 92% (p < 0,0001)                                                    |                        | 90% (p < 0,0001)             |                        |

<sup>1</sup> Pamatojoties uz modificēto ārstēt paredzēto pacientu (*Modified Intent to Treat*, mITT) populāciju, kas definēta kā visi randomizētie pacienti, kuri saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu infūziju un kuriem veikts viens sākotnējais efektivitātes novērtējums un novērtējums pēc ārstēšanas. ULTIMATE I: ublituksimabs (N = 271), teriflunomīds (N = 274). ULTIMATE II: ublituksimabs (N = 272), teriflunomīds (N = 272).

<sup>2</sup> 1. un 2. pētījuma prospektīvi apvienotie dati: ublituksimabs (N = 543), teriflunomīds (N = 546).

<sup>3</sup> Definēta kā palielināšanās par vismaz 1,0 punktu, ja sākotnējais EDSS rādītājs bija 5,5 punkti vai mazāks, vai palielināšanās par vismaz 0,5 punktu, ja sākotnējais EDSS rādītājs bija virs 5,5 punktiem, vērtējot pēc Kaplāna-Meijera metodes 96. nedēļā.

<sup>4</sup> Pamatojoties uz riska attiecību.

<sup>5</sup> Pamatojoties uz MRI mITT populāciju (mITT pacienti, kuriem veikts sākotnējais MRI un MRI pēc ārstēšanas). ULTIMATE I: ublituksimabs (N = 265), teriflunomīds (N = 270). ULTIMATE II: ublituksimabs (N = 272), teriflunomīds (N = 267).

<sup>6</sup> 96. nedēļā.

<sup>7</sup> Nominālā p vērtība.

#### Imūngenitāte

Ārstēšanas periodā pacientiem ar RMS tika pārbaudīta antivielu pret ublituksimabu veidošanās seruma paraugos. Klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos 81% pacientu ublituksimaba lietotāju grupā vienā vai vairākos laika punktos 96 nedēļu ārstēšanas periodā atklāja antivielas pret zālēm (*antidrug antibodies*, ADA). ADA veidošanās lielākoties bija pārejoša (96. nedēļā 18,5% pacientu bija pozitīvas ADA). Neitralizējošās antivielas atklāja 6,4% pacientu, kuri ārstēti ar ublituksimabu. ADA vai neitralizējošo antivielu klātbūtnei netika novērota ietekme uz ublituksimaba drošumu vai efektivitāti.

## Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt ublituksimaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

RMS pētījumos ublituksimaba farmakokinētika (FK) pēc atkārtotām intravenozām infūzijām bija aprakstīta kā divu nodalījumu modelis ar pirmās kārtas elimināciju un IgG1 monoklonālai antivielai raksturīgiem FK rādītājiem. Devu diapazonā no 150 līdz 450 mg ublituksimaba iedarbība pacientiem ar RMS palielinājās proporcionāli devai (t.i., atbilstoši lineārai farmakokinētikai). Ievadot 150 mg ublituksimaba intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam 450 mg ublituksimaba stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 15. dienā, 24. nedēļā un 48. nedēļā, ģeometriskais vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā bija 3000 µg/ml dienā (CV= 28%) un vidējā maksimālā koncentrācija bija 139 µg/ml (CV= 15%).

## Uzsūkšanās

Ublituksimabu ievada intravenozas infūzijas veidā. Citi zāļu lietošanas veidi nav pētīti.

## Izkliede

Ublituksimaba populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķinātais centrālais izklijes tilpums bija 3,18 l un perifērais izklijes tilpums bija 3,6 l.

## Biotransformācija

Ublituksimaba metabolisms nav tieši pētīts, jo antivielu klīrensu galvenokārt nodrošina katabolisms (t.i., noārdīšanās līdz peptīdiem un aminoskābēm).

## Eliminācija

Pēc 150 mg ublituksimaba intravenozas infūzijas 1. dienā un pēc tam 450 mg ublituksimaba 15. dienā, 24. nedēļā un 48. nedēļā, aprēķinātais ublituksimaba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 22 dienas.

## Īpašas pacientu grupas

### *Pediatriskā populācija*

Ublituksimaba farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pētīta.

### *Pieaugušie vecumā virs 55 gadiem*

Ierobežotās klīniskās pieredzes dēļ nav pieejami īpaši ublituksimaba farmakokinētikas pētījumi pacientiem vecumā  $\geq 55$  gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Īpaši pētījumi par ublituksimaba lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Klīniskajos pētījumos tika iekļauti pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Informācija par zāļu lietošanas pieredzi pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejama. Tomēr ublituksimabs neizdalās urīnā, tāpēc nav sagaidāms, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas pielāgošana.

## Aknu darbības traucējumi

Īpaši pētījumi par ublituksimaba lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Tā kā monoklonālo antivielu, tajā skaitā ublituksimaba, metabolisms aknās ir nenozīmīgs, aknu darbības traucējumu ietekme uz tā farmakokinētiku nav sagaidāma. Tādēļ nav sagaidāms, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas pielāgošana.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un *in vitro* mutagenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Ublituksimaba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Uzlabotā prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā garastes makaku mātītēm intravenozi ievadīja 30 mg/kg ublituksimaba devu vienu reizi nedēļā (atbilst 26 reizes lielākam AUC nekā AUC pacientiem, saņemot maksimālo ieteicamo devu) grūsnības pirmajā, otrajā vai trešajā trimestrī, kas izraisīja mātīšu mirstību un augļu bojāeju. Mātītēm novēroja patoloģiskas izmaiņas vairākās orgānu sistēmās (trombus vairākos orgānos, vaskulāro nekrozi zarnās un aknās, plaušu un sirds iekaisumu un tūsku), kā arī placentā, un šīs izmaiņas atbilda nevēlamai imūnmediētai ietekmei sekundāri imūnogenitātei.

Pakļaujot mātītes zāļu iedarbībai pirmajā grūsnības trimestrī, mazuļiem netika novērotas anomālijas. Ar ublituksimabu saistītas ārējas, iekšējo orgānu un skeleta anomālijas tika konstatētas diviem mazuļiem, pakļaujot mātītes zāļu iedarbībai otrajā grūsnības trimestrī. Histopatoloģiskā izmeklēšana atklāja minimālu līdz mēreni izteiktu deģenerāciju/nekrozi smadzenēs. Augļu anomālijas ietvēra vairāku ekstremitāšu un astes kontraktūras un patoloģisku fleksiju, mazāku apakšžokli, garāku galvaskausa pakauša daļu, lielākas ausis un/vai kranio-mandibulāras anomālijas saistībā ar smadzeņu nekrozi. Šīs izmaiņas bija iespējami saistītas ar ublituksimaba ierosināto imunogēno atbildes reakciju mātīšu organismā, kas ietekmēja barības vielu apmaiņu placentā.

Ublituksimaba klātbūtne mātīšu pienā netika vērtēta.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds  
Nātrija citrāts (E 331)  
Polisorbāts 80 (E 433)  
Sālsskābe (pH pielāgošanai) (E 507)  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Atšķaidīts šķīdums intravenozām infūzijām

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā un pēc tam 8 stundas istabas temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, uzglabāšanas laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā un pēc tam 8 stundas istabas temperatūrā.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nekratīt un nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

6 ml koncentrāta stikla flakonā. Iepakojumā ir 1 vai 3 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

##### Norādījumi par atšķaidīšanu

Briumvi ir jāsagatavo lietošanai veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Nekratīt flakonu.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Nelietot šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur svešas daļiņas.

Šīs zāles ir jāatšķaida pirms lietošanas. Šķīdumu intravenozai ievadīšanai pagatavo, atšķaidot koncentrātu infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) izotonisku nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Nav novērota nesaderība starp ublituksimabu un polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīna (PO) infūzijas maisiem un intravenozās ievades sistēmām.

Pirmajai infūzijai jāatšķaida viens zāļu flakons infūzijas maisā (150 mg/250 ml), lai galīgā koncentrācija būtu aptuveni 0,6 mg/ml.

Turpmākajām infūzijām jāatšķaida trīs zāļu flakoni infūziju maisā (450 mg/250 ml), lai galīgā koncentrācija būtu aptuveni 1,8 mg/ml.

Pirms intravenozās infūzijas maisa saturam jāatrodas istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C).

Ja intravenozo infūziju nav iespējams pabeigt tajā pašā dienā, atlikušais šķīdums jāiznīcina.

##### Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spānija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2023. gada 31. maijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Briumvi 150 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
ublituximab  
150 mg/6 ml  
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens flakons satur 150 mg ublituksimaba 6 ml šķīduma (25 mg/ml)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds  
Nātrijs citrāts  
Polisorbāts 80  
Sālsskābe  
Ūdens injekcijām

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
150 mg/6 ml  
1 flakons  
3 flakoni

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Nekratīt flakonu.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1730/001 (iekāojumā 1 flakons)

EU/1/23/1730/002 (iekāojumā 3 flakoni)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Briumvi 150 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, sterils koncentrāts  
ublituximab  
Intravenozai lietošanai (i.v.) pēc atšķaidīšanas

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

150 mg/6 ml

|                |
|----------------|
| <b>6. CITA</b> |
|----------------|

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

### **Briumvi 150 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai** ublituximab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms Jums ievada šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Briumvi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Briumvi ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts Briumvi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Briumvi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Briumvi un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir Briumvi**

Briumvi satur aktīvo vielu ublituksimabu. Tas ir olbaltumvielas veids, ko sauc par monoklonālo antivielu. Antivielas darbojas, piesaistoties noteiktiem mērķiem Jūsu organismā.

##### **Kādam nolūkam lieto Briumvi**

Briumvi lieto, lai ārstētu pieaugušos ar multiplās sklerozes (RMS) recidivējošām formām, kad pacientam ir uzliesmojumi (recidīvi), kam seko periodi ar vieglākiem simptomiem vai bez tiem.

##### **Kas ir multiplā skleroze**

Multiplā skleroze (MS) ietekmē centrālo nervu sistēmu, it sevišķi nervus galvas smadzenēs un muguras smadzenēs. MS gadījumā B šūnas, kas ir balto asins šūnu jeb leukocītu veids un imūnās sistēmas (organisma aizsargsistēmas) daļa, darbojas nepareizi, uzbrūk nervu šūnu aizsargslānim (mielīna apvalkam) un izraisa iekaisumu un bojājumus. Mielīna apvalka noārdīšanās izraisa nepilnvērtīgu nervu darbību un MS simptomus. MS simptomus nosaka centrālās nervu sistēmas bojājumu vieta, un tie var ietvert gaitas un līdzsvara traucējumus, muskuļu vājumu, nejutīgumu, redzes dubultošanos un miglošanos, koordinācijas traucējumus un urīnpūšļa darbības traucējumus.

Recidivējošu MS formu gadījumā pacientam raksturīgas atkārtotas simptomu lēkmes (recidīvi), kas var parādīties pēkšņi, dažu stundu laikā vai lēni attīstīties vairāku dienu periodā. Recidīvu starplaikā simptomi izzūd vai mazinās, bet bojājumi var uzkrāties un izraisīt paliekošu invaliditāti.

##### **Kā Briumvi darbojas?**

Briumvi darbojas, piesaistoties mērķim, ko sauc par CD20, uz B šūnu virsmas. B šūnas ir balto asins šūnu jeb leukocītu veids, kas ir organisma imūnās sistēmas daļa. Multiplās sklerozes gadījumā imūnā sistēma uzbrūk nervu šūnu aizsargslānim. B šūnas ir iesaistītas šajā procesā. Briumvi iedarbojas uz B šūnām un samazina to skaitu, tādējādi mazinot multiplās sklerozes recidīva iespējamību, atvieglojot simptomus un palēninot slimības progresēšanu.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Briumvi ievadīšanas

### Briumvi nedrīkst ievadīt:

- ja Jums ir **alerģija** pret ublituksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs ciešat no smagas infekcijas;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir smagi imūnās sistēmas traucējumi;
- ja Jums ir vēzis.

Ja neesat pārliecināts, pirms Briumvi ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**Pirms Briumvi ievadīšanas konsultējieties ar ārstu**, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ārsts var nolemt atlikt ārstēšanu ar Briumvi vai arī nolemt, ka Jūs nedrīkstat lietot Briumvi, ja:

- Jums ir **infekcija**. Pirms Briumvi izrakstīšanas ārsts pagaidīs līdz infekcijas izārstēšanai.
- Jums kādreiz ir bijis **B hepatīts** vai esat B hepatīta vīrusa nēsātājs. Tas ir tādēļ, ka tādas zāles kā Briumvi var izraisīt B hepatīta vīrusa atkārtotu aktivizēšanos. Pirms ārstēšanas ar Briumvi ārsts pārbaudīs, vai Jums ir B hepatīta infekcijas risks. Pacientiem, kuriem ir bijis B hepatīts vai kuri ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, tiks veiktas asins analīzes, un ārsts viņus kontrolēs, vai nerodas B hepatīta infekcijas pazīmes;
- Jums nesen ir ievadīta jebkāda vakcīna vai tuvākajā nākotnē varētu tikt ievadīta vakcīna;
- Jums ir **vēzis** vai ja Jums agrāk ir bijis vēzis. Ārsts var izlemt atlikt ārstēšanu.

### Ar infūziju saistītas reakcijas

- Visbiežākās Briumvi terapijas blakusparādības ir ar infūziju saistītas reakcijas, alerģisku reakciju veidi, kas attīstās zāļu ievadīšanas laikā vai neilgi pēc tās. Tās var būt nopietnas.
- Ar infūziju saistītas reakcijas simptomi var būt:
  - niezoša āda;
  - nātrene;
  - sejas vai ādas apsārtums;
  - rīkles kairinājums;
  - elpošanas traucējumi;
  - mēles vai rīkles pietūkums;
  - sēkšana;
  - drebuļi;
  - drudzis;
  - galvassāpes;
  - reibonis;
  - gībšanas sajūta;
  - slikta dūša;
  - sāpes vēderā;
  - paātrināta sirdsdarbība.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir vai domājat, ka Jums varētu būt ar infūziju saistīta reakcija.** Ar infūziju saistītas reakcijas var rasties infūzijas laikā vai līdz 24 stundām pēc infūzijas.

- Lai samazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku, ārsts pirms katras Briumvi infūzijas ievadīs citas zāles (skatīt 3. punktu), un infūzijas laikā Jūs rūpīgi uzraudzīs.
- Ja Jums rodas infūzijas reakcija, ārstam var būt jāpārtrauc infūzija vai jāsamazina infūzijas ātrums.

### **Infekcijas**

- Pirms Briumvi ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai domājat, ka Jums ir infekcija. Pirms Briumvi izrakstīšanas ārsts pagaidīs līdz infekcijas izārstēšanai.
- Lietojot Briumvi, Jums var būt paaugstināta uzņēmība pret infekcijām. Tas ir tāpēc, ka Briumvi mērķis ir imūnās šūnas, kuras palīdz cīnīties ar infekciju.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir infekcija vai kāda no tālāk minētajām infekcijas pazīmēm ārstēšanas laikā ar Briumvi vai pēc tās:**
  - drudzis vai drebuļi;
  - klepus, kas nepāriet;
  - herpes (piemēram, aukstumpumpa, jostas roze vai dzimumorgānu čūlas).
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja domājat, ka MS pasliktinās vai novērojat jaunus simptomus.** Tas ir jādara tāpēc, ka iespējama ļoti reta un dzīvībai bīstama smadzeņu infekcija, ko sauc par “progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju” (PML), kas var izraisīt MS līdzīgus simptomus. PML var rasties pacientiem, kuri lieto tādas zāles kā Briumvi un citas zāles, kuras lieto MS ārstēšanai.
- **Pastāstiet savam partnerim vai aprūpētājam** par ārstēšanu ar Briumvi. Viņi var pamanīt PML simptomus, kurus Jūs nepamanāt, piemēram, atmiņas traucējumus, apgrūtinātu domāšanu, apgrūtinātu staigāšanu, redzes zudumu, izmaiņas Jūsu runā, un kuri ārstam var būt jāizmeklē.

### **Vakcinācija**

- Pastāstiet ārstam, ja Jums nesen ir ievadīta jebkāda vakcīna vai tuvākajā nākotnē varētu tikt ievadīta vakcīna.
- Pirms ārstēšanas ar Briumvi ārsts pārbaudīs, vai Jums ir nepieciešama kāda vakcinācija. Vakcīnas, kuras sauc par dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām, ir jāsaņem vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas ar Briumvi uzsākšanas. Kamēr Jūs ārstē ar Briumvi, Jums nedrīkst ievadīt dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas, līdz ārsts nav paziņojis, ka Jūsu imūnā sistēma vairs nav novājināta.
- Ja vien iespējams, Jums jāsaņem cita veida vakcīnas, ko sauc par inaktivētajām vakcīnām, vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas Briumvi uzsākšanas. Ja vēlaties saņemt inaktivētas vakcīnas ārstēšanas laikā ar Briumvi, konsultējieties ar ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Briumvi nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka efektivitāte un drošums šajā vecuma grupā vēl nav pētīti.

### **Citas zāles un Briumvi**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pastāstiet ārstam:

- ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu, piemēram, ķīmijterapiju, imūnsupresantus (izņemot kortikosteroīdus) vai citas zāles, kuras lieto MS ārstēšanai. Tas ir tāpēc, ka tiem var būt papildu ietekme uz imūno sistēmu;
- ja plānojat saņemt jebkādas vakcīnas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai arī neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu pirms Briumvi ievadīšanas.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Briumvi ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tāpēc, ka Briumvi var šķērsot placentu un ietekmēt Jūsu bērnu.
- Nelietojiet Briumvi, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, izņemot gadījumus, kad šo jautājumu esat pārrunājusi ar ārstu. Ārsts izvērtēs ieguvumu Jums no Briumvi, salīdzinot ar risku Jūsu bērnam.
- Ja Jums ir bērns un grūtniecības laikā esat lietojusi Briumvi, ir svarīgi pastāstīt bērna ārstam par Briumvi lietošanu, lai viņš varētu ieteikt, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem vakcīnas.
- Nav zināms, vai Briumvi izdalās krūts pienā. Ja lietojat ka Briumvi, konsultējieties ar ārstu par labāko bērna barošanas veidu.

## Kontracepcija sievietēm

Ja Jums var būt grūtniecība (varat palikt stāvoklī), Jums ir jālieto kontracepcijas līdzekļi:

- Briumvi terapijas laikā;
- vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās ka Briumvi infūzijas.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Briumvi varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## Briumvi satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## 3. Kā tiek ievadīts Briumvi

Briumvi Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, kuriem ir pieredze šādu zāļu ievadīšanā. Šo zāļu ievadīšanas laikā viņi Jūs rūpīgi novēros. Tas ir nepieciešams gadījumā, ja Jums rodas kādas blakusparādības. Briumvi Jums vienmēr ievadīs “pilienu” infūzijas veidā (ar intravenozu infūziju).

## Zāles, kas Jums būs jālieto pirms Briumvi saņemšanas

Pirms Briumvi Jūs saņemsiet citas zāles, lai novērstu vai samazinātu iespējamās blakusparādības, piemēram, ar infūziju saistītas reakcijas (informāciju par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, skatīt 2. un 4. punktā).

Pirms katras infūzijas Jūs saņemsiet kortikosteroīdu un antihistamīna līdzekli, kā arī, iespējams, citas zāles drudža mazināšanai.

## Cik daudz un cik bieži Jums ievadīs Briumvi

- Pirmā Briumvi deva būs 150 mg. Šī infūzija ilgs 4 stundas.
- Otrā Briumvi deva būs 450 mg, un tā tiks ievadīta 2 nedēļas pēc pirmās devas. Šī infūzija ilgs 1 stundu.
- Turpmākās Briumvi devas būs 450 mg 24 nedēļas pēc pirmās devas un pēc tam ik pēc 24 nedēļām. Šīs infūzijas ilgs 1 stundu.

## Kā tiek ievadīts Briumvi

- Briumvi Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Pirms ievadīšanas Briumvi ir jāatšķaida. Atšķaidīšanu veiks veselības aprūpes speciālists. To ievadīs infūzijas veidā vēnā (intravenoza infūzija).
- Jūs rūpīgi uzraudzīs Briumvi infūzijas laikā, un vismaz 1 stundu pēc pirmo divu infūziju ievadīšanas. Tas ir nepieciešams gadījumā, ja Jums rodas kādas blakusparādības, piemēram, ar

infūziju saistītas reakcijas. Ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija, infūziju var palēnināt, uz laiku pārtraukt vai pilnīgi izbeigt atkarībā no tās smaguma (informāciju par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, skatīt 2. un 4. punktā).

### **Ja esat izlaidis Briumvi infūziju**

- Ja esat izlaidis Briumvi infūziju, konsultējieties ar ārstu, lai to ieplānotu pēc iespējas drīzāk. Negaidiet līdz nākamajai plānotajai infūzijai.
- Lai saņemtu maksimālu ieguvumu no Briumvi, ir svarīgi, lai Jūs saņemtu katru infūziju paredzētajā laikā.

### **Ja pārtraucat Briumvi terapiju**

- Ir svarīgi turpināt terapiju tik ilgi, kamēr Jūs un ārsts uzskatāt, ka tā Jums palīdz.
- Dažas blakusparādības var būt saistītas ar zemu B šūnu līmeni. Pēc Briumvi terapijas izbeigšanas Jums joprojām var rasties šīs blakusparādības, līdz brīdim, kad B šūnu līmenis atgriežas normālā līmenī.
- Pirms citu zāļu lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, kad Jums tika ievadīta pēdējā Briumvi infūzija.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par šādām Briumvi blakusparādībām.

### **Nopietnas blakusparādības**

#### ***Ar infūziju saistītas reakcijas***

- Ar infūziju saistītas reakcijas ir visbiežāk sastopamā Briumvi terapijas blakusparādība (ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Vairumā gadījumu reakcijas ir vieglas, taču var rasties dažas nopietnas reakcijas.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas novērojat jebkādas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes vai simptomus.** Var būt šādi un citi simptomi:
  - niezoša āda;
  - nātrene;
  - sejas vai ādas apsārtums;
  - rīkles kairinājums;
  - elpošanas traucējumi;
  - mēles vai rīkles pietūkums;
  - sēkšana;
  - drebuļi;
  - drudzis;
  - galvassāpes;
  - reibonis;
  - ģībšanas sajūta;
  - slikta dūša;
  - sāpes vēderā;
  - paātrināta sirdsdarbība.

- Ja Jums ir ar infūziju saistīta reakcija, Jums tiks dotas zāles tās ārstēšanai, un infūziju var būt nepieciešams palēnināt vai pārtraukt. Pēc reakcijas izzušanas infūziju var turpināt. Ja ar infūziju saistītā reakcija ir dzīvībai bīstama, ārsts pilnīgi pārtrauks ārstēšanu ar ka Briumvi.

### **Infekcijas**

- Lietojot Briumvi, Jums var būt paaugstināta uzņēmība pret infekcijām. Dažas no tām var būt nopietnas. Ar Briumvi ārstētiem pacientiem MS gadījumā ir novērotas šādas infekcijas:
  - **ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
    - augšējo elpceļu infekcijas (deguna un rīkles infekcijas);
    - elpceļu infekcijas;
  - **bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
    - dziļo elpceļu infekcijas (plaušu infekcija, piemēram, bronhīts vai pneimonija);
    - herpes infekcijas (aukstumpumpa vai jostas roze);
  - **retāk** (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):
    - galvas un muguras smadzeņu apvalku infekcija (meningīts), infekcija galvas smadzenēs (encefalīts) vai abi (meningoencefalīts).
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja novērojat šādas infekcijas pazīmes:
  - drudzis vai drebuļi;
  - klepus, kas nepāriet;
  - herpes (piemēram, aukstumpumpa, jostas roze vai dzimumorgānu čūlas);
  - galvassāpes ar drudzi, stīvs kakls, jutība pret gaismu, slikta dūša, apjukums, krampji, personības izmaiņas, koordinācijas traucējumi (ataksija), izmainīts apziņas stāvoklis un/vai koma. Tie var būt galvas un muguras smadzeņu apvalku infekcijas (meningīts), infekcijas galvas smadzenēs (encefalīts) vai abu iepriekšminēto (meningoencefalīts) simptomi, kas var būt letāli.

Pirms Briumvi izrakstīšanas ārsts pagaidīs līdz infekcijas izārstēšanai.

### **Citas blakusparādības**

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- neitropēnija (zems neitrofilu (balto asins šūnu veids) līmenis);
- sāpes ekstremitātēs (rokās vai kājās).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Briumvi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Briumvi uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā šādos apstākļos:

- Šīs zāles nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīs zāles jāuzglabā ledusskapī (2 °C – 8 °C). Tās nedrīkst sasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Zāles ieteicams lietot uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja tās nav izlietas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs veselības aprūpes speciālists un uzglabāšanas laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8 °C temperatūrā un pēc tam 8 stundas istabas temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Briumvi satur**

- Aktīvā viela ir ublituksimabs. Katrs flakons satur 150 mg ublituksimaba (*ublituximab*) 6 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 25 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, nātrija citrāts, polisorbāts 80, sālskābe un ūdens injekcijām.

### **Briumvi ārējais izskats un iepakojums**

- Briumvi ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.
- Briumvi ir pieejams kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
- Šīs zāles ir pieejamas iepakojumos, kas satur 1 vai 3 flakoniem (stikla flakoni ar 6 ml koncentrāta). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

#### **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)

#### **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.: +3630 464 6834

#### **Malta**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel.: +36 (30) 542 2071

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 602 24 21

**România**

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

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd  
Tel: +353 1 428 7777

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**Sverige**

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

**Latvija**

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



**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Sīkākai informācijai skatīt zāļu aprakstu.

### Devas

- Pirmā un otrā deva

Pirmā deva jāievada 150 mg intravenozas infūzijas veidā (pirmā infūzija), kam seko 450 mg intravenoza infūzija, kas ir jāievada pēc 2 nedēļām (otrā infūzija).

- Turpmākās devas

Turpmākās devas jāievada vienas 450 mg intravenozas infūzijas veidā ik pēc 24 nedēļām (skatīt 1. tabulu). Pirmā no turpmākajām 450 mg devām ir jāievada 24 nedēļas pēc pirmās infūzijas. Visas Briumvi devas jāievada ar vismaz 5 mēnešu intervālu.

### **1. attēls. Briumvi devas un lietošanas grafiks**

| Pirmā infūzija<br>1. diena                                                         | Otrā infūzija<br>15. diena                                                         | Turpmākās infūzijas<br>Ik pēc 24 nedēļām                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |

### IRR ārstēšana pirms infūzijas

- Ārstēšana ar Briumvi jāuzsāk un jāuzrauga veselības aprūpes speciālistiem, kuriem pieejams atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu ar infūziju saistīto reakciju (*infusion-related reactions*, IRR) ārstēšanai.

- Premedikācija IRR novēršanai

IRR biežuma un smaguma samazināšanai pirms katras Briumvi infūzijas jāveic premedikācija ar šādām divām zālēm:

- 100 mg metilprednizolona vai 10 – 20 mg deksametazona (vai līdzvērtīgu zāļu) aptuveni 30 – 60 minūtes pirms katras Briumvi infūzijas;
- Antihistamīni (piemēram, difenhidramīns) aptuveni 30 – 60 minūtes pirms katras Briumvi infūzijas;

papildus var apsvērt premedikāciju ar pretdrudža līdzekli (piemēram, paracetamolu).

### Norādījumi par atšķaidīšanu

- Briumvi ir jāsagatavo lietošanai veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Nekratīt flakonu.
- Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.
- Nelietot šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā redzamas svešas daļiņas.
- Pirms ievadīšanas Briumvi ir jāatšķaida. Briumvi šķīdumus intravenozai ievadīšanai pagatavo, atšķaidot koncentrātu infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) izotonisku nātrija hlorīda šķīdumu. Pirmajai infūzijai jāatšķaida viens zāļu flakons infūzijas maisā (150 mg/250 ml) līdz

galīgajai koncentrācijai aptuveni 0,6 mg/ml. Turpmākajām infūzijām jāatšķaida trīs zāļu flakoni infūzijas maisā (450 mg/250 ml) līdz galīgajai koncentrācijai aptuveni 1,8 mg/ml.

- Pirms intravenozās infūzijas sākuma infūzijas maisa saturam jāatrodas istabas temperatūrā.

### **Lietošanas veids**

- Briumvi pēc atšķaidīšanas ievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.
- Briumvi infūziju nedrīkst ievadīt straujas intravenozas bolusa injekcijas veidā.

### **1. tabula. Briumvi devas un lietošanas grafiks**

|                                                                | <b>Deva un tilpums</b>   | <b>Infūzijas ātrums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Ilgums<sup>1</sup></b> |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Pirmā infūzija</b>                                          | 150 mg<br>250 mililitros | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sākt ar 10 ml/stundā pirmās 30 minūtes</li> <li>• Palielināt ātrumu līdz 20 ml/stundā nākamās 30 minūtes</li> <li>• Palielināt ātrumu līdz 35 ml/stundā nākamās stundas laikā</li> <li>• Palielināt ātrumu līdz 100 ml/stundā atlikušo 2 stundu laikā</li> </ul> | 4 stundas                 |
| <b>Otrā infūzija</b><br>(pēc 2 nedēļām)                        | 450 mg<br>250 mililitros | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sākt ar 100 ml/stundā pirmās 30 minūtes</li> <li>• Palielināt ātrumu līdz 400 ml/stundā atlikušo 30 minūšu laikā</li> </ul>                                                                                                                                      | 1 stunda                  |
| <b>Turpmākās infūzijas</b><br>(ik pēc 24 nedēļām) <sup>2</sup> | 450 mg<br>250 mililitros | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sākt ar 100 ml/stundā pirmās 30 minūtes</li> <li>• Palielināt ātrumu līdz 400 ml/stundā atlikušo 30 minūšu laikā</li> </ul>                                                                                                                                      | 1 stunda                  |

<sup>1</sup> Infūzijas ilgums var būt lielāks, ja infūzija tika pārtraukta vai tika samazināts tās ātrums.

<sup>2</sup> Pirmā no turpmākajām infūzijām jāievada 24 nedēļas pēc pirmās infūzijas.

### **IRR ārstēšana infūzijas laikā un pēc tās**

Pacienti ir jānovēro infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc pirmo divu infūziju pabeigšanas.

### **Infūzijas laikā**

- Infūzijas pielāgošana IRR gadījumā

Ja infūzijas laikā rodas IRR, skatīt tālāk norādītos pielāgojumus.

### **Dzīvībai bīstamas IRR**

Ja infūzijas laikā novēro dzīvībai bīstamas vai invaliditāti izraisošas IRR pazīmes, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsaņem atbilstoša ārstēšana. Šādiem pacientiem ārstēšana ar Briumvi ir pilnīgi jāpārtrauc.

### **Smagas IRR**

Ja pacientam rodas smaga IRR, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsaņem simptomātiska ārstēšana. Infūziju drīkst atsākt tikai pēc visu simptomu izzušanas. Atsākot infūziju, tās ātrums ir jāsamazina uz pusi no infūzijas ātruma IRR rašanās brīdī. Ja panesamība ir laba, infūzijas ātrums ir jāpalielina atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

### Viegla līdz vidēji smaga IRR

Ja pacientam rodas viegla līdz vidēji smaga IRR, infūzijas ātrums jāsamazina uz pusi no infūzijas ātruma reakcijas rašanās brīdī. Šāds ātrums jā saglabā vismaz 30 minūtes. Ja samazinātā ātruma panesamība ir laba, to var palielināt atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

### **Pēc infūzijas**

- Ar Briumvi ārstētie pacienti vismaz vienu stundu pēc pirmo divu infūziju pabeigšanas jānovēro, vai nerodas jebkādi IRR simptomi.
- Ārstiem jābrīdina pacienti, ka ar infūziju saistītas reakcijas var rasties 24 stundu laikā pēc infūzijas.

### **Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

3 gadi

#### Atšķaidīts šķīdums intravenozām infūzijām

- Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā un pēc tam 8 stundas istabas temperatūrā.
- No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Ja vien atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, uzglabāšanas laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā un pēc tam 8 stundas istabas temperatūrā.
- Ja intravenozo infūziju nav iespējams pabeigt tajā pašā dienā, atlikušais šķīdums jāiznīcina.