

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Briumvi 150 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 150 mg ta' ublituximab f'6 ml f'konċentrazzjoni ta' 25 mg/ml. Il-konċentrazzjoni finali wara d-dilwizzjoni hija bejn wieħed u ieħor 0.6 mg/ml għall-ewwel infużjoni u 1.8 mg/ml għat-tieni infużjoni u għall-infużjonijiet sussegwenti kollha.

Ublituximab huwa antikorp monoklonali kimeriku magħmul fi klonu tar-razza taċ-ċelluli YB2/0 tal-majeloma tal-firien permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni [soluzzjoni sterili]

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, u bla kulur għal kemmxejn safranija.

Il-pH tas-soluzzjoni hija 6.3 sa 6.7, u l-osmolalità hija 340 sa 380 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Briumvi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'forom ta' sklerozi multipla li jirkadu (RMS, *relapsing multiple sclerosis*) b'marda attiva definita permezz ta' karatteristiċi kliniċi jew tal-immaġini (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' kondizzjonijiet newroloġiċi u li jkollhom aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jimmaniġġjaw reazzjonijiet severi bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion-related reactions*) serji.

Medikazzjoni minn qabel għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Iż-żewġ medikazzjonijiet minn qabel li ġejjin għandhom jingħataw (mill-ħalq, ġol-vini, ġol-muskoli, jew taħt il-ġilda) qabel kull infużjoni biex jitnaqqsu l-frekwenza u s-severità tal-IRRs (ara sezzjoni 4.4 għal passi addizzjonali biex jitnaqqsu l-IRRs):

- 100 mg methylprednisolone jew 10-20 mg dexamethasone (jew ekwivalenti) madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni;
- Antistaminiku (eż. Diphenhydramine) madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni;

Barra minn hekk, tista' tiġi kkunsidrata wkoll medikazzjoni minn qabel b'sustanza kontra d-deni (eż. paracetamol).

Požoloġija

L-ewwel u t-tieni doża

L-ewwel doża tingħata bħala infużjoni ġol-vini ta' 150 mg (l-ewwel infużjoni), segwita minn infużjoni ġol-vini ta' 450 mg (it-tieni infużjoni) ġimagħtejn wara (ara Tabella 1).

Doži sussegwenti

Doži sussegwenti jingħataw bħala infużjoni waħda ta' 450 mg ġol-vini kull 24 ġimgħa (Tabella 1). L-ewwel doża sussegwenti ta' 450 mg għandha tingħata 24 ġimgħa wara l-ewwel infużjoni.

Għandu jinżamm intervall minimu ta' 5 xhur bejn kull doża ta' ublituximab.

Aġġustamenti tal-infużjoni f'każ ta' IRRs

IRRs ta' periklu għall-hajja

Jekk ikun hemm sinjali ta' IRR ta' periklu għall-hajja jew li tikkawża diżabilità waqt infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u l-pazjent għandu jirċievi trattament xieraq. It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

IRRs severi

Jekk pazjent ikollu IRR severa, l-infużjoni għandha tiġi interrotta immedjatament u l-pazjent għandu jirċievi trattament sintomatiku. L-infużjoni għandha tinbeda mill-ġdid biss wara li jgħaddu s-sintomi kollha. Meta terġa' tinbeda mill-ġdid, ir-rata tal-infużjoni għandha tkun nofs ir-rata tal-infużjoni fil-hin tal-bidu tal-IRR. Jekk ir-rata tkun ittollerata, ir-rata għandha tiżdied kif deskritt fit-Tabella 1.

IRRs ħfief għal moderati

Jekk pazjent ikollu IRR ħafifa għal moderata, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas għal nofs ir-rata fil-bidu tal-avveniment. Din ir-rata mnaqqsa għandha tinżamm għal mill-inqas 30 minuta. Jekk ir-rata mnaqqsa tkun ittollerata, imbagħad ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied kif deskritt fit-Tabella 1.

Modifiki fid-doża waqt it-trattament

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża. F'każ ta' interruzzjoni tad-doża jew tnaqqis fir-rata tal-infużjoni minhabba IRR, it-tul totali tal-infużjoni jiżdied, iżda mhux id-doża totali.

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż infużjoni, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun; l-ġhoti wara doża ttardjata jew maqbuża m'għandux jistenna sad-doża ppjanata li jmiss. Għandu jinżamm l-intervall tat-trattament ta' 24 ġimgħa (b'minimu ta' 5 xhur) bejn id-doži (ara Tabella 1).

Popolazzjonijiet speċjali

Adulti ta' aktar minn 55 sena u anzjani

Abbażi tad-data limitata disponibbli (ara sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2), mhux meqjus neċessarju aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' aktar minn 55 sena.

Indeboliment tal-kliwi

Mhux mistenni li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux mistenni li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Briumvi fi tfal u adolexxenti b'età minn 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Wara d-dilwizzjoni, Briumvi jingħata bħala infużjoni ġol-vini permezz ta' pajp apposta. L-infużjonijiet m'għandhomx jingħataw bħala push jew bolus ġol-vini.

Tabella 1: Doża u skeda

	Ammont u volum	Rata tal-infużjoni	Tul tal-infużjoni¹
L-Ewwel Infużjoni	150 mg f' 250 ml	- Ibda b' 10 ml kull siegħa għall-ewwel 30 minuta - Żid għal 20 ml kull siegħa għat-30 minuta li jmiss - Żid għal 35 ml kull siegħa għas-siegħa li jmiss - Żid għal 100 ml kull siegħa għas-sagħtejn li jkun fadal	4 sigħat
It-Tieni Infużjoni (ġimagħtejn wara)	450 mg f' 250 ml	- Ibda b' 100 ml kull siegħa għall-ewwel 30 minuta - Żid għal 400 ml kull siegħa għat-30 minuta li jkun fadal	Siegħa
Infużjonijiet Sussegwenti (darba kull 24 ġimgħa) ²	450 mg f' 250 ml	- Ibda b' 100 ml kull siegħa għall-ewwel 30 minuta - Żid għal 400 ml kull siegħa għat-30 minuta li jkun fadal	Siegħa

¹ It-tul tal-infużjoni jista' jiehu aktar żmien jekk l-infużjoni titwaqqaf jew titnaqqas ir-rata.

² L-ewwel infużjoni sussegwenti għandha tingħata 24 ġimgħa wara l-ewwel infużjoni.

Soluzzjonijiet għall-infużjoni ġol-vini huma ppreparati permezz ta' dilwizzjoni tal-prodott mediċinali f'borża għall-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, għal konċentrazzjoni finali ta' 0.6 mg/ml għall-ewwel infużjoni u 1.8 mg/ml għat-tieni infużjoni u għall-infużjonijiet sussegwenti kollha.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infezzjoni severa attiva (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti fi stat immunokompromess hafna (ara sezzjoni 4.4).
- Tumuri malinni attivi magħrufa.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion-related reactions*)

Is-sintomi ta' IRR jistgħu jinkludu deni, tkexxix ta' bard, uġiġh ta' ras, takikardija, dardir, uġiġh addominali, irritazzjoni fil-griżmejn, eritema, u reazzjoni anafilattika (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jieħdu kortikosterojd u antistamina minn qabel biex inaqqsu l-frekwenza u s-severità tal-IRRs (ara sezzjoni 4.2). Iż-żieda ta' sustanza kontra d-deni (eż., paracetamol) tista' tiġi kkunsidrata wkoll. Pazjenti ttrattati b'ublituximab għandhom jiġu osservati waqt l-infużjonijiet. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal mill-inqas siegħa wara t-tlestija tal-ewwel żewġ infużjonijiet. Infużjonijiet sussegwenti ma jeħtiġux monitoraġġ wara l-infużjoni sakemm ma jkunux ġew osservati IRR u/jew sensittività eċċessiva. It-tobba għandhom jinfurmaw lill-pazjenti li IRRs jistgħu jssejtnu sa 24 siegħa wara l-infużjoni.

Għal gwida dwar il-pożoloġija għal pazjenti li jkollhom sintomi ta' IRR, ara sezzjoni 4.2.

Infezzjoni

F'pazjenti b'infezzjoni attiva l-ghoti għandu jiġi ttardjat sakemm l-infezzjoni tgħaddi.

Huwa rakkomandat li jiġi vverifikat l-istat immuni tal-pazjent qabel ma tingħata d-doża peress li pazjenti immunokompromessi b'mod sever (eż. newtropenija jew limfopenija sinifikanti) m'għandhomx jiġu ttrattati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Ublituximab għandu l-potenzjal li jikkawża infezzjonijiet serji, xi kultant ta' periklu għall-ħajja jew fatali, (ara sezzjoni 4.8).

Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet serji li sejhew fi provi kliniċi kkontrollati f'forom ta' sklerożi multipla li jirkadu (RMS, *relapsing multiple sclerosis*) għaddew. Sejhew 3 imwiet relatati ma' infezzjoni, kollha f'pazjenti ttrattati b'ublituximab; l-infezzjonijiet li wasslu għall-mewt kienu enċefalite wara l-ħosba, pnemonja, u salpingite wara operazzjoni wara tqala ektopika.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)

Infezzjoni kkawżata mill-virus John Cunningham (JCV, *John Cunningham virus*) li twassal għal PML ġiet osservata b'mod rari hafna f'pazjenti ttrattati b'antikorpi kontra CD20 u l-biċċa l-kbira kienet assoċjata ma' fatturi ta' riskju (eż., il-popolazzjoni ta' pazjenti, limfopenija, età avvanzata, politerapija b'immunosoppressanti).

It-tobba għandhom joqogħdu attenti għas-sinjali u s-sintomi bikrija ta' PML, li jistgħu jinkludu kwalunkwe bidu ġdid, jew aggravar ta' sinjali jew sintomi newroloġiċi, peress li dawn jistgħu jkunu simili għall-marda tal-MS.

Jekk ikun hemm suspett ta' PML, id-dożaġġ ta' ublituximab irid jieqaf. Għandha tiġi kkunsidrata evalwazzjoni li tinkludi skan ta' Immaġini ta' Reżonanza Manjetika (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) preferibbilment b'kuntrastrast (imqabbel ma' MRI ta' qabel it-trattament), ittestjar konfermatorju tal-fluwidu ċerebro-spinali (CSF, *cerebro-spinal fluid*) għal Deoxyribonucleic acid (DNA) ta' JCV u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, Hepatitis B virus)

Attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV, li f'xi każijiet twassal għal epatite li tiżviluppa f'daqqa, insuffiċjenza tal-fwied u mewt, għet osservata f'pazjenti ttrattati b'antikorpi kontra CD20.

L-ittestjar għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'HBV attiv (jiġifieri infezzjoni attiva kkonfermata b'riżultati pożittivi għal HBsAg u ttestjar kontra HB) m'għandhomx jiġu ttrattati b'ublituximab. Pazjenti b'seroloġija pożittiva (jiġifieri negattivi għal HBsAg u pożittivi għall-antikorp tal-qalba tal-HB (HBcAb +) jew li huma trasportaturi tal-HBV (pożittivi għall-antigen tal-wiċċ, HBsAg+) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel ma jibdew it-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati, waqt jew wara t-terapija ma għetx studjata u t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati jew ħajjin mhux rakkomandat waqt it-trattament u qabel l-għadd ta' ċelluli B jerga' lura għan-normal (ara sezzjoni 5.1).

It-tilqim kollu għandu jingħata skont il-linji gwida tat-tilqim mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament għal vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati u, meta possibbli, mill-inqas ġimgħatejn qabel il-bidu tat-trattament għal vaċċini inattivati.

Tilqim ta' trabi mwielda lil ommijiet ittrattati b'ublituximab waqt it-tqala

Fi trabi ta' ommijiet ittrattati b'ublituximab waqt it-tqala, vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati m'għandhomx jingħataw qabel ma jiġi kkonfermat li l-għadd ta' ċelluli B jkun ġie lura għan-normal. It-tnaqqis ta' ċelluli B f'dawn it-trabi jista' jżid ir-riskji assoċjati ma' vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati. Huwa rakkomandat li fi trabi tat-twelid u fi trabi jitkejlu l-livelli ta' ċelluli B pożittivi għal CD19, qabel it-tilqim.

Vaċċini inattivati jistgħu jingħataw kif indikat qabel l-irkupru mit-tnaqqis ta' ċelluli B. Madankollu, valutazzjoni tar-risponsi immuni għall-vaċċin, inkluża konsultazzjoni ma' speċjalista kwalifikat, għandha tiġi kkunsidrata biex jiġi determinat jekk intlaħaqx rispons immuni protettiv.

Is-sigurtà u ż-żmien tat-tilqim għandhom jiġu diskussi mat-tabib tat-tarbija (ara sezzjoni 4.6).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati wara t-terapija b'ublituximab ma gietx studjata, u t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati jew ħajjin mhux rakkomandat waqt it-trattament jew qabel l-ghadd ta' ċelluli B jerga' lura għan-normal (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Immunosoppressanti

Mhux rakkomandat li tuża immunosoppressivi oħra flimkien ma' ublituximab hliet kortikosteroidi għat-trattament sintomatiku ta' rikaduti.

Meta jinbeda Briumvi wara terapija immunosoppressiva, jew meta tinbeda terapija immunosoppressiva wara Briumvi, għandu jiġi kkunsidrat il-potenzjal ta' effetti farmakodinamiċi li jikkoinċidu (ara sezzjoni 5.1 Effetti farmakodinamiċi). Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi preskritt Briumvi b'konsiderazzjoni tal-farmakodinamika ta' terapiji oħra għall-MS li jimmodifikaw il-marda.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li jkun qed jirċievu ublituximab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar infużjoni (ara hawn taht u sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Tqala

Ublituximab huwa antikorp monoklonali ta' sottotip tal-immunoglobulina G1 u l-immunoglobulini huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta.

Hemm ammont limitat ta' *data* dwar l-użu ta' ublituximab f'nisa tqal. Għandu jiġi kkunsidrat li jiġi pospost it-tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati għal trabi tat-twelid u trabi mwielda lill-ommijiet li jkun għew esposti għal ublituximab waqt it-tqala. Ma ngabret l-ebda *data* dwar l-ghadd ta' ċelluli B fi trabi tat-twelid u trabi esposti għal ublituximab u t-tul potenzjali ta' tnaqqis taċ-ċelluli B fi trabi tat-twelid u trabi mhux magħruf (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis temporanju taċ-ċelluli B periferali u limfoċitopenija għew irrappurtati fi trabi mwielda lil ommijiet esposti għal antikorpi oħra kontra CD20 waqt it-tqala.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ġie osservat fi studji dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Briumvi għandu jiġi evitat waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ublituximab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. IgGs tal-bniedem huma magħrufa li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet baxxi ftit wara; konsegwentement, riskju għat-tarbija li qed tiġi mreda' ma jistax jiġi eskluż matul dan il-perjodu qasir. Wara, ublituximab jista' jintuża waqt it-treddigh jekk ikun meħtieġ klinikament.

Fertilità

Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku ma juri l-ebda periklu speċjali fuq l-organi riproduttivi abbażi ta' studji dwar it-tossicità generali fix-xadini cynomolgus (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Briumvi m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi importanti u rappurtati b'mod frekwenti huma IRRs (45.3%) u infezzjonijiet (55.8%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 2 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-użu ta' ublituximab. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull Klassi tas-Sistemi u tal-Organi u f'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont il-frekwenza tagħhom bl-aktar frekwenti l-ewwel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi

MedDRA Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, <i>System Organ Class</i>)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju	Infezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes, Infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju	Enċefalite, Meningiġite, Meningoċefalite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropsenja	
Disturbi muskolu- skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħi fl-estremajiet	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal- infużjoni ¹		

¹ Is-sintomi rappurtati bħala IRRs fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni huma deskritti hawn taht fis-sezzjoni 'Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni'.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fi provi dwar RMS ikkontrollati b'sustanza attiva, is-sintomi ta' IRR kienu jinkludu deni, tkexxix ta' bard, ugħi ta' ras, takikardija, dardir, ugħi addominali, irritazzjoni fil-grizmejn, eritema, u reazzjoni anafilattika. L-IRRs fil-biċċa l-kbira kienu ħfief għal moderati fis-severità. L-inċidenza ta' IRRs f'pazienti trattati b'ublituximab kienet ta' 45.3%, u l-ogħla inċidenza seħħet bl-ewwel infużjoni (40.4%). Bit-tieni infużjoni l-inċidenza ta' IRRs kienet ta' 8.6% u naqset wara dan. 1.7% tal-pazienti kellhom IRRs li wasslu għal twaqqif tat-trattament. 0.4% tal-pazienti kellhom IRRs li kienu serji. Ma kienx hemm IRRs fatali.

Infezzjoni

Fi provi dwar RMS ikkontrollati b'sustanza attiva, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw infezzjoni serja b'ublituximab kien ta' 5.0% meta mqabbel ma' 2.9% fil-grupp ta' teriflunomide. Ir-rata globali ta' infezzjonijiet f'pazjenti ttrattati b'ublituximab kienet simili għal dik f'pazjenti li kienu trattati b'teriflunomide (55.8% vs 54.4%, rispettivament). L-infezzjonijiet fil-biċċa l-kbira kienu ħfief għal moderati fis-severità u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet relatati mal-apparat respiratorju (l-aktar nażofaringite u bronkite). Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju seħħew fi 33.6% tal-pazjenti ttrattati b'ublituximab u f'31.8% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide. Infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju seħħew f'5.1% tal-pazjenti ttrattati b'ublituximab u f'4.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Tnaqqis fl-immunoglobulini

Fi provi dwar RMS ikkontrollati b'sustanza attiva, it-trattament b'ublituximab wassal għal tnaqqis fl-immunoglobulini totali matul il-perjodu kkontrollat tal-istudji, fil-biċċa l-kbira mmexxi minn tnaqqis fl-IgM. Il-proporzjon ta' pazjenti fil-linja bażi li rrapportaw IgG, IgA, u IgM taħt il-limitu aktar baxx tan-normal (LLN, *lower limit of normal*) f'pazjenti ttrattati b'ublituximab kien ta' 6.3%, 0.6%, u 1.1%, rispettivament. Wara t-trattament, il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'ublituximab li rrapportaw IgG, IgA, u IgM taħt l-LLN wara 96 ġimgħa kien ta' 6.5%, 2.4%, u 20.9%, rispettivament.

Limfoċiti

Fi provi dwar RMS ikkontrollati b'sustanza attiva, kien osservat tnaqqis temporanju fil-limfoċiti f'91% tal-pazjenti ttrattati b'ublituximab f'Ġimgħa 1. Il-maġġoranza tat-tnaqqis fil-limfoċiti kien osservat darba biss għal pazjent partikolari ttrattat b'ublituximab u reġgħa lura għan-normal sa Ġimgħa 2 fejn 7.8% tal-pazjenti biss irrappurtaw tnaqqis fil-limfoċiti. It-tnaqqis fil-limfoċiti kollu kien ta' Grad 1 (< LLN 800 ċellula/mm³) u 2 (bejn 500 u 800 ċellula/mm³) fis-severità.

L-ghadd tan-newtrofili

Fi provi dwar RMS ikkontrollati b'sustanza attiva, kien osservat tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili ta' < LLN fi 15% tal-pazjenti b'ublituximab meta mqabbel ma' 22% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide. Il-maġġoranza tat-tnaqqis fin-newtrofili kien temporanju (osservat darba biss għal pazjent partikolari ttrattat b'ublituximab) u kien ta' Grad 1 (bejn <LLN u 1 500 ċellula/mm³) u 2 (bejn 1 000 u 1 500 ċellula/mm³) fis-severità. Madwar 1% tal-pazjenti fil-grupp ta' ublituximab kellhom newtropenija ta' Grad 4 vs. 0% fil-grupp ta' teriflunomide. Pazjent wieħed ittrattat b'ublituximab b'newtropenija ta' Grad 4 (< 500 ċellula/mm³) kien jehtieg trattament speċifiku b'fattur li jistimula l-kolonja tal-granuloċiti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata ta' provi kliniċi dwar RMS b'doži oghla mid-doża ġol-vini approvata ta' ublituximab. L-oghla doża ttestjata s'issa f'pazjenti b'RMS hija ta' 600 mg (studju ta' Fażi II biex tinstab id-doża f'RMS). Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal ublituximab fl-istudji kliniċi piviali.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku f'każ ta' doża eċċessiva; l-infużjoni għandha tigi interrotta immedjatement u l-pazjent għandu jiġi osservat għal IRRs (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AG14.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ublituximab huwa antikorp monoklonali kimeriku li jimmira b'mod selettiv ċelluli li jesprimu CD20.

CD20 huwa antigen tal-wiċċ taċ-ċelluli li jinstab fuq ċelluli pre-B, ċelluli B maturi u tal-memorja iżda mhux espress fuq ċelluli staminali limfojdi u ċelluli tal-plażma. L-irbit ta' ublituximab ma' CD20 jinduci l-lizi ta' ċelluli B CD20+ primarjament permezz ta' ċitotossicità dipendenti mill-antikorpi medjata miċ-ċelluli (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) u, b'mod inqas, permezz ta' ċitotossicità dipendenti mill-kompliment (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*). Minhabba disinn speċifiku ta' glycosylation tar-reġjun Fc tiegħu, ublituximab juri affinità akbar għaċ-ċitolizi ċellulari kontra ċelluli B dipendenti minn FcγRIIIa (CD16) u mill-antikorpi.

Effetti farmakodinamiċi

Trattament b'ublituximab iwassal għal tnaqqis rapidu taċ-ċelluli CD19+ fid-demm sa mill-ewwel jum ta' wara t-trattament bħala effett farmakoloġiku mistenni. Dan kien sostnut matul il-perjodu tat-trattament. Għall-għadd taċ-ċelluli B, jintuża CD19, peress li l-preżenza ta' ublituximab tinterferixxi mal-għarfien ta' CD20 mill-assaġġ.

Fl-istudji ta' Fażi III, it-trattament b'ublituximab wassal għal tnaqqis medjan ta' 97% tal-għadd ta' ċelluli B CD19+ mill-valuri tal-linja bażi wara l-ewwel infużjoni fiż-żewġ studji u baqa' mnaqqas f'dan il-livell matul id-dożaġġ kollu.

Fl-istudji ta' Fażi III, bejn kull doża ta' ublituximab, 5.5% tal-pazjenti wrew żieda mill-ġdid fl-għadd ta' ċelluli B (għal > limitu l-aktar baxx tan-normal (LLN, *lower limit of normal*) jew mil-linja bażi) mill-inqas f'punt ta' żmien wiehed.

L-itwal żmien ta' segwitu wara l-aħħar infużjoni ta' ublituximab fl-istudji ta' Fażi III jindika li ż-żmien medjan biex l-għadd ta' ċelluli B jerga' lura għan-normal (ritorn għal-livell tal-linja bażi/LLN skont liema seħh l-ewwel) kien ta' 70 ġimgha.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ublituximab ġew evalwati f'żewġ provi kliniċi (ULTIMATE I u ULTIMATE II) *randomised, double-blind, double-dummy*, ikkontrollati b'sustanza attiva bħala paragon, b'disinn identiku, f'pazjenti b'RMS (skont il-kriterji ta' McDonald 2010) u evidenza ta' attività tal-marda (kif definita minn karatteristiċi kliniċi jew tal-immagini) fis-sentejn preċedenti. Id-disinn tal-istudju u l-karatteristiċi tal-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu b'bilanċjati sewwa fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-pazjenti kellhom jirċievu: (1) ublituximab 450 mg flimkien ma' placebo mill-ħalq; jew (2) teriflunomide 14 mg flimkien ma' infużjoni ta' placebo. It-trattament mill-ħalq (attiv jew placebo) kellu jibda fil-Ġimgha 1 Jum 1 u t-trattament kellu jkompli sal-aħħar jum ta' Ġimgha 95. L-infużjonijiet (attivi jew placebo) kellhom jibdew fil-Ġimgha 1 Jum 1 b'150 mg imbagħad jiżdiedu għal 450 mg fil-Ġimgha 3 Jum 15, u jkomplu b'450 mg fil-Ġimgha 24, fil-Ġimgha 48 u fil-Ġimgha 72.

Tabella 3: Disinn tal-istudju, karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi

L-Isem tal-Istudju	Studju 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studju 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Disinn tal-istudju				
Popolazzjoni tal-istudju	Pazjenti b'RMS			
Storja medika tal-marda waqt l-eżaminazzjoni	Mill-inqas żewġ rikaduti fis-sentejn ta' qabel, rikaduta waħda fis-sena ta' qabel, jew il-preżenza ta' leżjoni T1 li tidher aktar b'gadolinium (Gd) fis-sena ta' qabel; EDSS* bejn 0 u 5.5, inklussivi			
Tul tal-istudju	Sentejn			
Gruppi ta' trattament	Grupp A: Ublituximab 450 mg Infużjoni IV + Placebo mill-Ħalq Grupp B: Teriflunomide 14 mg mill-Ħalq + Infużjoni IV ta' Placebo			
Karatteristiċi tal-linja bażi	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomide 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomide 14 mg (n = 272)
Età medja (snin)	36.2	37.0	34.5	36.2
Firxa ta' età (snin) meta ġew inkluzi	18-55	18-55	18-55	18-55
Distribuzzjoni tas-sess tal-persuna (% irġiel/% nisa)	38.7/61.3	34.7/65.3	34.6/65.4	35.3/64.7
Tul medju/medjan tal-marda wara d-dijanjosi (snin)	4.9/2.9	4.5/2.5	5.0/3.2	5.0/3.7
Pazjenti li qatt ma ħadu Trattament li Jimmodifika l-Marda qabel (%)**	59.8	59.1	50.7	57.0/43.0
Numru medju ta' rikaduti fl-aħħar sena	1.3	1.4	1.3	1.2
EDSS* medja	2.96	2.89	2.80	2.96
Proporzjon ta' pazjenti b'leżjonijiet T1 li jidhru aktar b'Gd	43.2	42.3	51.8	49.6

* Skala Estiża tal-Istat tad-Diżabilità

** Pazjenti li ma kienu ttrattati bl-ebda medikazzjoni għal RMS fil-5 snin qabel ir-randomization.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja klinika u tal-MRI huma ppreżentati fit-Tabella 4.

Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru li ublituximab irażżan b'mod sinifikanti r-rikaduti u l-attività subklynika tal-marda kif imkejjel bl-MRI meta mqabbel ma' teriflunomide 14 mg mill-ħalq.

Tabella 4: Punti finali kliniċi u tal-MRI ewlenin mill-istudji ULTIMATE I and ULTIMATE II

	Studju I (ULTIMATE I)		Studju 2 (ULTIMATE II)	
Punti finali	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg
Punti Finali Kliniċi¹				
Rata Annwali ta' Rikaduti (ARR, <i>Annualised Relapse Rate</i>) (punt finali primarju)	0.076	0.188	0.091	0.178
Tnaqqis Relattiv	59% (p < 0.0001)		49% (p = 0.0022)	
Proporzjon ta' pazjenti mingħajr Rikaduta wara 96 Ġimgħa	86%	74%	87%	72%
Proporzjon ta' pazjenti bi Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabilità ta' 12-il ġimgħa ^{2,3}	5.2% ublituximab vs. 5.9% teriflunomide			
Tnaqqis tar-Riskju (Analizi Miġbura f'Daqqa) ⁴	16% (p = 0.5099)			
Proporzjon ta' pazjenti Mingħajr Evidenza ta' Attività tal-Marda (NEDA, <i>No Evidence of Disease</i>)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0.0001)		(p < 0.0001)	

Activity)				
Punti Finali tal-MRI⁵				
Numru medju ta' leżjonijiet T1 li jidhru aktar b'Gd f'kull skan tal-MRI ⁶	0.016	0.491	0.009	0.250
Tnaqqis Relattiv	97% (p < 0.0001) ⁷		97% (p < 0.0001) ⁷	
Numru medju ta' leżjonijiet T2 iperintensi ġodda u/jew li qed jikbru f'kull skan tal-MRI ⁶	0.213	2.789	0.282	2.831
Tnaqqis Relattiv	92% (p < 0.0001)		90% (p < 0.0001)	

¹ Abbażi ta' Popolazzjoni Modifikata b'Intenzjoni li Tigi Ttrattata (mITT, *Modified Intent to Treat*), definita bħala l-pazjenti kollha *randomised* li rċewew mill-inqas infużjoni waħda tal-medikazzjoni tal-istudju u li kellhom valutazzjoni waħda tal-effikaċja fil-linja bażi u wara l-linja bażi. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomide (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 272).

² Data miġbura b'mod prospettiv minn Studju 1 u Studju 2: ublituximab (N = 543), teriflunomide (N = 546).

³ Definita bħala zieda ta' punt wiehed jew aktar mill-punteġġ tal-EDSS tal-linja bażi għal pazjenti b'punteġġ tal-linja bażi ta' 5.5 jew inqas, jew 0.5 jew aktar meta l-punteġġ tal-linja bażi jkun ta' aktar minn 5.5, stimi Kaplan-Meier f'Ġimgha 96.

⁴ Abbażi tal-Proporzjon ta' Periklu.

⁵ Abbażi tal-popolazzjoni MRI-mITT (pazjenti mITT li għandhom MRI fil-linja bażi u wara l-linja bażi). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomide (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 267).

⁶ F'Ġimgha 96.

⁷ Valur p nominali.

Immunogeniċità

Kampjuni tas-serum minn pazjenti b'RMS kienu ttestjati għal antikorpi għal ublituximab matul il-perjodu ta' trattament. 81% tal-pazjenti ttrattati b'ublituximab ittestjaw pożittivi għal antikorpi kontra l-medicina (ADA, *anti-drug antibodies*) f'punt ta' żmien wiehed jew aktar matul il-perjodu ta' trattament ta' 96 ġimgha fil-provi kliniċi dwar l-effikaċja u s-sigurtà. L-ADA ġeneralment kien temporanju (f'Ġimgha 96, 18.5% tal-pazjenti kienu pożittivi għal ADA). Attività newtralizzanti kienet osservata f'6.4% tal-pazjenti ttrattati b'ublituximab. Il-preżenza ta' ADA jew ta' antikorpi newtralizzanti ma kellha l-ebda impatt li seta' jiġi osservat fuq is-sigurtà jew l-effikaċja ta' ublituximab.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'ublituximab f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' sklerozi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Fl-istudji dwar RMS, il-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) ta' ublituximab wara infużjonijiet ripetuti ġol-vini kienet deskritta permezz ta' mudell b'żewġ kompartimenti b'eliminazzjoni tal-ewwel ordni u b'parametri tal-PK tipiċi għal antikorp monoklonali IgG1. L-esponimenti għal ublituximab żdiedu b'mod proporzjonali mad-doża (jiġifieri, farmakokinetika lineari) fuq il-medda tad-doża ta' 150 sa 450 mg f'pazjenti b'RMS. L-ġhoti ta' 150 mg ublituximab permezz ta' infużjoni ġol-vini fil-Jum 1 segwit minn 450 mg ublituximab permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa fil-Jum 15, f'Ġimgha 24 u Ġimgha 48 wassal għal medja ġeometrika tal-AUC fi stat fiss ta' 3 000 µg/ml kuljum (CV= 28%) u konċentrazzjoni massima medja ta' 139 µg/ml (CV= 15%).

Assorbiment

Ublituximab jingħata bħala infużjoni ġol-vini. Ma sarux studji dwar rotot oħra ta' għoti.

Distribuzzjoni

Fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' ublituximab, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien stmat bħala 3.18 L u l-volum ta' distribuzzjoni periferali kien stmat bħala 3.6 L.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' ublituximab ma ġiex studjat b'mod dirett, peress li l-antikorpi fil-biċċa l-kbira jitneħħew permezz ta' kataboliżmu (jiġifieri tkissir f'peptidi u aċidi amminiċi).

Eliminazzjoni

Wara infużjoni ġol-vini ta' 150 mg ublituximab fil-Jum 1 segwita minn 450 mg ublituximab fil-Jum 15, f'Ġimgħa 24 u Ġimgħa 48, il-half-life medja tal-eliminazzjoni terminali ta' ublituximab kienet stmata bħala 22 ġurnata.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' ublituximab fi tfal u adolexxenti b'età ta' < 18-il sena.

Adulti ta' aktar minn 55 sena

M'hemm l-ebda studji PK ddedikati ta' ublituximab f'pazjenti ta' ≥ 55 sena minhabba esperjenza klinika limitata (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji speċifiċi ta' ublituximab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi kienu inklużi fl-istudji kliniċi. M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi. Madankollu, peress li ublituximab ma jiġix eliminat permezz tal-awrina, mhux mistenni li pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jkollhom bżonn modifika fid-doża.

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji speċifiċi ta' ublituximab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Peress li l-metaboliżmu permezz tal-fwied ta' antikorpi monoklonali bħal ublituximab huwa negligibbli, indeboliment tal-fwied mhuwiex mistenni li jkollu impatt fuq il-farmakokinetika tiegħu. Għalhekk, mhux mistenni li pazjenti b'indeboliment tal-fwied ikollhom bżonn modifika fid-doża.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti u studji dwar il-mutaġeniċità *in vitro*, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'ublituximab.

Fi studju mtejjeb dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, xadini cynomolgus tqal ingħataw doži ta' kull ġimgħa ġol-vini ta' 30 mg/kg ublituximab (li jikkorrispondu għal AUC 26 darba l-AUC f'pazjenti bid-doża massima rakkomandata) matul l-ewwel, it-tieni jew it-tielet trimestru tat-tqala, li wassal għal

moribondità tal-omm u telf tal-fetu. Osservazzjonijiet patoloġiċi f'ommijiet esposti kienu jinvolvu sistemi ta' organi multipli (trombi f'organi multipli, nekrozi vaskulari fl-imsaren u fil-fwied, infjammazzjoni u edima fil-pulmun u l-qalb) kif ukoll il-plaċenta u dawn is-sejbiet kienu konsistenti ma' effetti avversi medjati mill-immunità sekondarji għall-immunogeniċità.

Ma kinux preżenti anormalitajiet fit-trabi ta' ommijiet esposti matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Anormalitajiet esterni, fl-organi interni l-kbar tal-ġisem u skeletriċi relatati ma' ublituximab ġew innutati f'żewġ trabi ta' ommijiet ittrattati matul it-tieni trimestru tat-tqala. Evalwazzjonijiet tal-istopatoloġija wrew degenerazzjoni/nekrozi minima sa moderata fil-moħħ. Sejbiet fil-feti kienu jinkludu tqassir u ebusija tal-muskoli jew tal-għeruq li jwasslu għal riġidità u deformità tal-ġogi u liwi mhux normali ta' aktar minn sieq waħda u tad-denb, xedaq imqassar, *calvarium* (parti mill-kranju) imtawwal, tkabbir tal-widnejn, u/jew anormalitajiet tal-kranju u x-xedaq li kienu attribwiti għal nekrozi tal-moħħ. Dawn is-sejbiet kienu potenzjalment relatati mar-rispons immunogeniku ta' ublituximab fl-ommijiet, li affettwa l-iskambju ta' nutrijenti mill-plaċenta.

Il-preżenza ta' ublituximab fil-ħalib tal-omm ma ġietx evalwata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Sodium citrate (E 331)
Polysorbate 80 (E 433)
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) (E 507)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni dilwita għal infużjoni ġol-vini

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali.

Mil-lat mikrobijoloġiku, l-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asemi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Thawwad u tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

6 ml ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieg. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed jew 3 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Briumvi għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta' teknika aseptika. Thawwadx il-kunjett.

Il-prodott huwa maħsub biex jintuża darba biss.

Tużax is-soluzzjoni jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk ikun fiha xi frak.

Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi dilwit qabel l-ġhoti. Is-soluzzjoni għall-ġhoti ġol-vini hija ppreparata permezz ta' dilwizzjoni tal-prodott f'borża għall-infużjoni li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni isotonika ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride.

Ma ġewx osservati inkompatibilitajiet bejn ublituximab u boroż tal-polyvinyl chloride (PVC) jew tal-polyolefin (PO) u settijiet għall-ġhoti ġol-vini.

Għall-ewwel infużjoni, iddilwa kunjett wiehed tal-prodott fil-borża għall-infużjoni (150 mg / 250 ml) għal konċentrazzjoni finali ta' madwar 0.6 mg/ml.

Għal infużjonijiet sussegwenti, iddilwa tliet kunjetti tal-prodott fil-borża għall-infużjoni (450 mg / 250 ml) għal konċentrazzjoni finali ta' madwar 1.8 mg/ml.

Qabel ma tibda l-infużjoni ġol-vini, il-kontenut tal-borża għall-infużjoni għandu jkun f'temperatura ambjentali (20 °C-25 °C).

F'każ li infużjoni ġol-vini ma tkunx tista' titlesta fl-istess jum, is-soluzzjoni li jkun fadal għandha tintrema.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊJI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Samsung Biologics Co., Ltd.
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu
Incheon, il-Korea t'Isfel 21987

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊJI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Briumvi 150 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
ublituximab
150 mg/6ml
Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wieħed fih 150 mg ublituximab f'6 ml (25 mg/ml)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium chloride
Sodium citrate
Polysorbate 80
Hydrochloric acid
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
150 mg/6 ml
Kunjett wieħed
3 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Thawwadx il-kunjett.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1730/001 (pakkett ta' kunjett wiehed)
EU/1/23/1730/002 (pakkett ta' 3 kunjetti)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Briumvi 150 mg konċentrat għal soluzzjoni, għal konċentrat sterili għall-infużjoni
ublituximab
Għal użu ġol-vini (IV) wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

150 mg/6 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Briumvi 150 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Ublituximab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Briumvi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Briumvi
3. Kif jingħata Briumvi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Briumvi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Briumvi u għalxiex jintuża

X'inhum Briumvi

Briumvi fih is-sustanza attiva ublituximab. Huwa tip ta' proteina msejja antikorp monoklonali. L-antikorpi jaħdmu billi jehlu ma' miri speċifiċi fil-ġisem tiegħek.

Għalxiex jintuża Briumvi

Briumvi jintuża għat-trattament ta' adulti b'forom ta' sklerozi multipla li tirkadi (RMS, *relapsing multiple sclerosis*), fejn il-pazjent ikollu aggravar tal-marda (rikaduti) segwiti minn perjodi b'sintomi aktar ħfief jew mingħajr sintomi.

X'inhum l-Isklerozi Multipla

L-Isklerozi Multipla (MS, *Multiple Sclerosis*) taffettwa s-sistema nervuża ċentrali, speċjalment in-nervituri fil-moħħ u n-nerv li jgħaddi mis-sinġla tad-dahar. F'MS, ċelluli bojod tad-demem imsejja ċelluli B li huma parti mis-sistema immunitarja (is-sistema tad-difiża tal-ġisem) jaħdmu hażin u jattakkaw saff protettiv (imsejjah għant tal-majlin) madwar iċ-ċelluli tan-nervituri, u dan jikkawża infjammazzjoni u ħsara. It-tkissir tal-għant tal-majlin iwaqqaf in-nervituri milli jaħdmu sew u jikkawża s-sintomi ta' MS. Is-sintomi ta' MS jiddependu fuq liema parti tas-sistema nervuża ċentrali hija affettwata u jistgħu jinkludu problemi biex timxi u bil-bilanċ, dghjufija tal-muskoli, tneħħim, vista doppja u vista mċajpra, koordinazzjoni batuta u problemi tal-bużżejja tal-awrina.

F'forom ta' MS li jirkadu, il-pazjent ikollu attakki ripetuti ta' sintomi (rikaduti) li jistgħu jidhru f'daqqa fi żmien ftit sigħat, jew bil-mod fuq diversi jiem. Is-sintomi jgħaddu jew jitjiebu bejn rikaduta u oħra iżda l-ħsara tista' tiżdied maż-żmien u twassal għal diżabilità permanenti.

Kif jahdem Briumvi?

Briumvi jahdem billi jehel ma' mira msejha CD20 fuq il-wiċċ ta' ċelluli B. Iċ-ċelluli B huma tip ta' ċelluli bojod tad-demmi li jagħmlu parti mis-sistema immunitarja. Fi sklerozi multipla, is-sistema immunitarja tattakka s-saff protettiv madwar iċ-ċelluli tan-nervituri. Iċ-ċelluli B huma involuti f'dan il-proċess. Briumvi jimmira u jneħhi iċ-ċelluli B u b'hekk inaqqas iċ-ċans ta' rikaduta, itaffi s-sintomi u jnaqqas il-progress tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Briumvi

M'għandekx tinghata Briumvi:

- jekk inti **allergiku** għal ublituximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6),
- jekk qed tbat minn infezzjoni severa,
- jekk qalulek li għandek problemi severi bis-sistema immunitarja tiegħek, jew
- jekk għandek kanċer.

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Briumvi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Briumvi jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jittardja t-trattament tiegħek bi Briumvi, jew jista' jiddeċiedi li ma tistax tirċievi Briumvi jekk:

- għandek **infezzjoni**. It-tabib tiegħek ser jistenna sakemm l-infezzjoni tghaddi qabel ma jagħtik Briumvi.
- xi darba kellek l-**epatite B** jew inti trasportatur tal-virus tal-epatite B. Dan għaliex medicini bħal Briumvi jistgħu jikkawżaw li l-virus tal-epatite B jerġa' jsir attiv. Qabel it-trattament tiegħek bi Briumvi, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk għandekx riskju ta' infezzjoni tal-epatite B. Pazjenti li kellhom l-epatite B jew li huma trasportaturi tal-virus tal-epatite B ser ikollhom test tad-demmi u ser jiġu mmonitorjati minn tabib għal sinjali ta' infezzjoni tal-epatite B.
- reċentement ingħatajt xi vaċċin jew tista' tinghata vaċċin fil-futur qarib.
- għandek **kanċer** jew jekk kellek kanċer fil-passat. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jittardja t-trattament tiegħek.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

- L-aktar effetti sekondarju komuni tat-trattament bi Briumvi huma reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, tipi ta' reazzjonijiet allergiċi li jiżviluppaw waqt jew ftit wara li tinghata medicina. Dawn jistgħu jkunu serji.
- Is-sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni jistgħu jinkludu:
 - ħakk fil-ġilda
 - ħorriqija
 - ħmura tal-wiċċ jew tal-ġilda
 - irritazzjoni tal-gerżuma
 - problemi biex tiegħu n-nifs
 - nefha tal-ilsien jew tal-gerżuma
 - tħarhir
 - tkexkix ta' bard
 - deni
 - uġiġħ ta' ras

- sturdament
- sensazzjoni ta' hass ħazin
- dardir
- uġiġ addominali (ta' żaqq)
- taħbit tal-qalb mgħaġġel.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk għandek jew taħseb li jista' jkollok xi reazzjoni relatata mal-infużjoni.** Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jsejtnu waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni.
- Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, it-tabib tiegħek ser jagħtik mediċini oħra qabel kull infużjoni ta' Briumvi (ara sezzjoni 3) u inti ser tkun immonitorjat mill-qrib waqt l-infużjoni.
- Jekk ikollok reazzjoni għall-infużjoni, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iwaqqaf jew inaqqas ir-rata tal-infużjoni.

Infezzjonijiet

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Briumvi jekk għandek jew taħseb li għandek infezzjoni. It-tabib tiegħek ser jistenna sakemm l-infezzjoni tgħaddi qabel ma jagħtik Briumvi.
- Jistgħu jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli bi Briumvi. Dan għaliex iċ-ċelluli immuni li jimmira Briumvi jgħinu wkoll biex jiġġieldu l-infezzjonijiet.
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok infezzjoni jew xi wieħed mis-sinjali ta' infezzjoni li għejjin waqt jew wara t-trattament bi Briumvi:**
 - deni jew tkexxix ta' bard
 - sogħla li ma tgħaddix
 - herpes (bħal ponta tad-deni, ħruq ta' Sant'Antnin jew feriti ġenitali)
- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk taħseb li l-MS tiegħek qed tmur għall-agħar jew jekk tinnotta xi sintomi ġodda.** Dan huwa minħabba infezzjoni fil-moħħ li hija rari ħafna u ta' periklu għall-ħajja, imsejha 'leukoencefalopatija multifokali progressiva' (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), li tista' tikkawża sintomi simili għal dawk ta' MS. PML tista' ssejtni f'pazjenti li jiehdu mediċini bħal Briumvi, u mediċini oħra użati għat-trattament ta' MS.
- **Għid lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lill-persuna li tiegħu hsiebek** dwar it-trattament tiegħek bi Briumvi. Dawn jistgħu jinnutaw sintomi ta' PML li inti ma tindunax bihom, bħal telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà biex timxi, telf tal-vista, bidliet fil-mod kif titkellem, li t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinvestiga.

Tilqim

- Għid lit-tabib tiegħek jekk reċentement ingħatajt xi vaċċin jew tista' tingħata vaċċin fil-futur qarib.
- It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk għandekx bżonn xi tilqim qabel tibda t-trattament tiegħek bi Briumvi. Għandek tirċievi tip ta' vaċċin imsejjaħ vaċċin ħaj jew ħaj attenwat mill-inqas 4 ġimgħat qabel tibda t-trattament bi Briumvi. Waqt li tkun qed tiġi ttrattat bi Briumvi, m'għandekx tingħata vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li s-sistema immuni tiegħek m'għadhiex imdgħajfa.
- Meta possibbli, għandek tirċievi tipi oħra ta' vaċċini msejjaħ vaċċini inattivati mill-inqas ġimgħatejn qabel tibda t-trattament bi Briumvi. Jekk tixtieq tirċievi xi vaċċini inattivati waqt li tkun qed tiġi ttrattat bi Briumvi, kellem lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Briumvi mhux maħsub biex jintuża fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena. Dan għaliex għadu ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Briumvi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu mediċini li jaffettwaw is-sistema immunitarja tiegħek, bħal kimoterapija, immunosoppressanti (minbarra kortikosterojdi) jew mediċini oħra użati għat-trattament ta' MS. Dan għaliex dawn jista' jkollhom effett miżjud fuq is-sistema immunitarja.
- jekk qed tippjana biex tieħu xi tilqim (ara "Twissijiet u Prekawzjonijiet" hawn fuq).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Briumvi.

Tqala u treddigh

- Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Briumvi jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan għaliex Briumvi jista' jaqsam il-plaċenta u jkollu effett fuq it-tarbija tiegħek.
- Tużax Briumvi jekk inti tqila sakemm ma ddiskutejtx dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek ser iqis il-benefiċċju tat-tehid ta' Briumvi kontra r-riskju għat-tarbija tiegħek.
- Jekk għandek tarbija u rċevejt Briumvi waqt it-tqala tiegħek, huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek li ħadt Briumvi sabiex ikun jista' jirrakkomanda meta t-tarbija tiegħek għandha titlaqqam.
- Mhux magħruf jekk Briumvi jgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek. Kellek lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod biex titma' lit-tarbija tiegħek jekk tieħu Briumvi.

Kontraċezzjoni għan-nisa

Jekk tista' toħroġ tqila, trid tuża kontraċezzjoni:

- waqt it-trattament bi Briumvi u
- għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar infużjoni tiegħek ta' Briumvi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Briumvi mhux probabbli li jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Briumvi fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium.'

3. Kif jingħata Briumvi

Briumvi ser jingħatalek minn tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu ta' dan it-trattament. Huma ser josservawk mill-qrib waqt li tkun qed tingħata din il-mediċina. Dan f'każ li jkollok xi effetti sekondarji. Dejjem ser tingħata Briumvi bħala dripp (infużjoni ġol-vini).

Mediċini li ser tirċievi qabel ma tingħata Briumvi

Qabel ma tingħata Briumvi, ser tirċievi mediċini oħra biex jipprevjenu jew inaqqsu l-effetti sekondarji possibbli bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 2 u 4 għal informazzjoni dwar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni).

Inti ser tirċievi kortikosterojd u antistamina qabel kull infużjoni u tista' tirċievi wkoll mediċini oħra biex inaqqsu d-deni.

Kemm u kemm ta' spiss ser tinghata Briumvi

- L-ewwel doża ta' Briumvi ser tkun ta' 150 mg. Din l-infużjoni ser iddum 4 sghat.
- It-tieni doża ta' Briumvi ser tkun ta' 450 mg mogħtija ġimagħtejn wara l-ewwel doża. Din l-infużjoni ser iddum siegħa.
- Id-dożaġġ sussegwenti ta' Briumvi ser ikun ta' 450 mg mogħti 24 ġimgħa wara l-ewwel doża u kull 24 ġimgħa wara dan. Dawn l-infużjonijiet ser idumu siegħa.

Kif jinghata Briumvi

- Briumvi ser jinghatalek minn tabib jew infermier. Briumvi jrid jiġi dilwit qabel ma jinghatalek. Id-dilwizzjoni ser issir minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Ser jinghata bħala infużjoni f'vina (infużjoni ġol-vini).
- Inti ser tiġi mmonitorjat mill-qrib waqt li tkun qed tinghata Briumvi u għal mill-inqas siegħa wara li jkunu ngħataw l-ewwel żewġ infużjonijiet. Dan f'każ li jkollok xi effetti sekondarji bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. L-infużjoni tista' tinghata b'rata aktar baxxa, titwaqqaf b'mod temporanju, jew titwaqqaf b'mod permanenti jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni, skont kemm din tkun serja (ara sezzjonijiet 2 u 4 għal informazzjoni dwar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni).

Jekk tinsa tiegħi infużjoni ta' Briumvi

- Jekk tinsa tiegħi infużjoni ta' Briumvi, kellek lit-tabib tiegħek biex tirrangja biex tehodha kemm jista' jkun malajr. Tistenniex sal-infużjoni ipplanata li jmiss tiegħek.
- Biex tikseb il-benefiċċju sħiħ ta' Briumvi, huwa importanti li tirċievi kull infużjoni meta din tkun dovuta.

Jekk twaqqaf it-trattament bi Briumvi

- Huwa importanti li tkompli t-trattament tiegħek sakemm int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li qed jgħinek.
- Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu relatati mal-fatt li jkollok livelli baxxi ta' ċelluli B. Wara li twaqqaf it-trattament bi Briumvi, xorta jista' jkollok dawn l-effetti sekondarji sakemm iċ-ċelluli B tiegħek jerġgħu lura għal-livelli normali.
- Qabel ma tibda xi mediċini oħra, għid lit-tabib tiegħek meta ħadt l-aħħar infużjoni tiegħek ta' Briumvi.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati bi Briumvi:

Effetti sekondarji serji

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma l-aktar effett sekondarju komuni tat-trattament bi Briumvi (komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet dawn ikunu reazzjonijiet ħfief, iżda jistgħu jsejtnu xi reazzjonijiet serji.

- **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali jew sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni. Is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:**
 - ħakk fil-ġilda
 - ħorriqija
 - ħmura tal-wieċ jew tal-ġilda
 - irritazzjoni tal-gerżuma
 - problemi biex tiegħu n-nifs
 - nefħa tal-ilsien jew tal-gerżuma
 - tħarħir
 - tkexkix ta' bard
 - deni
 - uġiġħ ta' ras
 - sturdament
 - sensazzjoni ta' hass ħażin
 - dardir
 - uġiġħ addominali (ta' żaqq)
 - taħbit tal-qalb mgħaġġel.
- Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni, ser tingħata mediċini biex tittrattaha u l-infużjoni jista' jkollha bżonn titnaqqas jew titwaqqaf. Meta r-reazzjoni tkun waqfet, l-infużjoni tista' titkompli. Jekk ir-reazzjoni relatata mal-infużjoni tkun ta' periklu għall-ħajja, it-tabib tiegħek ser iwaqqaf it-trattament tiegħek bi Briumvi b'mod permanenti.

Infezzjonijiet

- Jistgħu jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli bi Briumvi. Xi whud minnhom jistgħu jkunu serji. L-infezzjonijiet li ġejjin kienu osservati f'pazjenti ttrattati bi Briumvi f'MS:
 - **Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)
 - infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (infezzjonijiet tal-immieher u tal-grizmejn)
 - infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (infezzjoni tal-passaġġi tan-nifs)
 - **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)
 - infezzjonijiet tal-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (infezzjoni tal-pulmun bħal bronkite jew pnemonja)
 - infezzjonijiet tal-herpes (ponta tad-deni jew ħruq ta' Sant'Antnin)
 - **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)
 - Infezzjoni tal-kisja madwar il-moħħ u l-ispina (meningite), infezzjoni tal-moħħ (enċefalite) jew it-tnejn li huma (meningoenċefalite)
- Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali ta' infezzjoni:
 - deni jew tkexkix ta' bard
 - sogħla li ma tgħaddix
 - herpes (bħal ponta tad-deni, ħruq ta' Sant'Antnin jew feriti ġenitali)
 - uġiġħ ta' ras bid-deni, għonq iebes, sensittività għad-dawl, dardir, konfużjoni, attakki epilettiċi, bidla fil-personalità, nuqqas ta' koordinazzjoni (atassija), sensi mibdula u/jew koma. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni tal-kisja madwar il-moħħ u l-ispina (meningite), infezzjoni tal-moħħ (enċefalite) jew it-tnejn li huma (meningoenċefalite), li jistgħu jkunu fatali.

It-tabib tiegħek ser jistenna sakemm l-infezzjoni tgħaddi qabel ma jagħtik Briumvi.

Effetti sekondarji ohrajn

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- newtopenija (livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demmi)
- uġiġh f'estremità (dirġajn jew riġlejn)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Briumvi

Aħzen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Briumvi ser jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika taħt il-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Din il-medicina m'għandhiex tintuża wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina għandha tinħażen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). M'għandhiex titpoġġa fil-friża. Il-kunjett għandu jinżamm fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Huwa rakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament wara d-dilwizzjoni. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-professjonist tal-kura tas-saħħa u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Briumvi

- Is-sustanza attiva hi ublituximab. Kull kunjett fih 150 mg ta' ublituximab f'6 ml f'konċentrazzjoni ta' 25 mg/ml.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium chloride, sodium citrate, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Briumvi u l-kontenut tal-pakkett

- Briumvi huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, u bla kulur għal kemmxejn safranija.
- Huma fornuta bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
- Din il-medicina hija disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wieħed jew 3 kunjetti (kunjett tal-ħġieġ b'6 ml ta' konċentrat). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Spanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel: +420 739 232 258

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha:

Aqra l-SmPC għal aktar tagħrif.

Požoloġija

- L-ewwel u t-tieni doża

L-ewwel doża tingħata bħala infużjoni ġol-vini ta' 150 mg (l-ewwel infużjoni), segwita minn infużjoni ġol-vini ta' 450 mg ġimagħtejn wara (it-tieni infużjoni).

- Doži sussegwenti

Doži sussegwenti ta' Briumvi jingħataw bħala infużjoni waħda ta' 450 mg ġol-vini kull 24 ġimgħa (Tabella 1). L-ewwel doża sussegwenti ta' 450 mg għandha tingħata 24 ġimgħa wara l-Ewwel Infużjoni. Għandu jinżamm intervall minimu ta' 5 xhur bejn kull doża ta' Briumvi.

Figura 1: Doża u Skeda ta' Briumvi

L-Ewwel Infużjoni	It-Tieni Infużjoni	Infużjonijiet Sussegwenti
Jum 1	Jum 15	Kull 24 Ġimgħa
		

Immaniġġjar ta' IRRs qabel l-infużjoni

- It-trattament bi Briumvi għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħha b'esperjenza li jkollu aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jimmaniġġja reazzjonijiet severi bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion-related reactions*) serji.

- Medikazzjoni minn qabel għall-IRRs

Għandhom jingħataw iż-żewġ medikazzjonijiet minn qabel li ġejjin qabel kull infużjoni ta' Briumvi biex jitnaqqsu l-frekwenza u s-severità tal-IRRs:

- 100 mg methylprednisolone jew 10-20 mg dexamethasone (jew ekwivalenti) madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni ta' Briumvi;
- Antistaminiku (eż. Diphenhydramine) madwar 30-60 minuta qabel kull infużjoni ta' Briumvi;

Barra minn hekk, tista' tiġi kkunsidrata wkoll medikazzjoni minn qabel b'sustanza kontra d-deni (eż. paracetamol).

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

- Briumvi għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħha permezz ta' teknika asettika. Thawwadx il-kunjett.
- Il-prodott huwa maħsub biex jintuża darba biss.
- Tużax is-soluzzjoni jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk is-soluzzjoni ikun fiha xi frak.
- Il-prodott mediċinali Briumvi għandu jiġi dilwit qabel l-ġhoti. Is-soluzzjonijiet ta' Briumvi għall-ġhoti ġol-vini huma ppreparati permezz ta' dilwizzjoni tal-prodott f'borża għall-infużjoni li fiha 0.9% sodium chloride isotoniku. Għall-ewwel infużjoni, iddilwa kunjett wieħed tal-

prodott fil-borża għall-infużjoni (150 mg/250 ml) għal konċentrazzjoni finali ta' madwar 0.6 mg/ml. Għal infużjonijiet sussegwenti, iddilwa tliet kunjetti tal-prodott fil-borża għall-infużjoni (450 mg/250 ml) għal konċentrazzjoni finali ta' madwar 1.8 mg/ml.

- Qabel ma tibda l-infużjoni għol-vini, il-kontenut tal-borża għall-infużjoni għandu jkun f' temperatura ambjentali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Wara d-dilwizzjoni, Briumvi jingħata bħala infużjoni għol-vini permezz ta' pajp apposta.
- L-infużjonijiet ta' Briumvi m'għandhomx jingħataw bħala push jew bolus għol-vini.

Tabella 1: Doża u Skeda ta' Briumvi

	Ammont u Volum	Rata tal-Infużjoni	Tul tal-Infużjoni¹
L-Ewwel Infużjoni	150 mg f' 250 ml	• Ibda b' 10 ml kull siegħa għall-ewwel 30 minuta • Żid għal 20 ml kull siegħa għat-30 minuta li jmiss • Żid għal 35 ml kull siegħa għas-siegħa li jmiss • Żid għal 100 ml kull siegħa għas-sagħtejn li jkun fadal	4 sigħat
It-Tieni Infużjoni (gimaghatejn wara)	450 mg f' 250 ml	• Ibda b' 100 ml kull siegħa għall-ewwel 30 minuta • Żid għal 400 ml kull siegħa għat-30 minuta li jkun fadal	Siegħa
Infużjonijiet Sussegwenti (darba kull 24 gimgha) ²	450 mg f' 250 ml	• Ibda b' 100 ml kull siegħa għall-ewwel 30 minuta • Żid għal 400 ml kull siegħa għat-30 minuta li jkun fadal	Siegħa

¹It-tul tal-infużjoni jista' jiehū aktar żmien jekk l-infużjoni titwaqqaf jew titnaqqas ir-rata.

²L-ewwel infużjoni sussegwenti għandha tingħata 24 gimgha wara l-ewwel infużjoni.

Immaniġġjar ta' IRRs waqt u wara l-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-infużjoni u għal mill-inqas siegħa wara t-tlestija tal-ewwel żewġ infużjonijiet.

Waqt l-infużjoni

- Aġġustamenti tal-Infużjoni f'każ ta' IRRs

F'każ ta' IRRs waqt kwalunkwe infużjoni, ara l-aġġustamenti li ġejjin.

IRRs ta' periklu għall-hajja

Jekk ikun hemm sinjali ta' IRR ta' periklu għall-hajja jew li tikkawża diżabilità waqt infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u l-pazjent għandu jirċievi trattament xieraq. Briumvi għandu jitwaqqaf b' mod permanenti f' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

IRRs severi

Jekk pazjent ikollu IRR severa, l-infużjoni għandha tiġi interrotta immedjatament u l-pazjent għandu jirċievi trattament sintomatiku. L-infużjoni għandha tinbeda mill-ġdid biss wara li jgħaddu s-sintomi

kollha. Meta terġa' tinbeda mill-ġdid, ibda b'nofs ir-rata tal-infużjoni fil-hin tal-bidu tal-IRR. Jekk ir-rata tkun ittollerata, żid ir-rata kif deskritt fit-Tabella 1.

IRRs hfief għal moderati

Jekk pazjent ikollu IRR hafifa għal moderata, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas għal nofs ir-rata fil-bidu tal-avveniment. Din ir-rata mnaqqsa għandha tinżamm għal mill-inqas 30 minuta. Jekk ir-rata mnaqqsa tkun ittollerata, imbagħad ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied kif deskritt fit-Tabella 1.

Wara l-infużjoni

- Il-pazjenti ttrattati bi Briumvi għandhom jiġu osservati għal mill-inqas siegħa wara t-tlestija tal-ewwel żewġ infużjonijiet għal kwalunkwe sintomu ta' IRR.
- It-tobba għandhom jinfurmaw lill-pazjenti li IRRs jistgħu jsehhu fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni dilwita għal infużjoni ġol-vini

- L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali.
- Mil-lat mikrobijologiku, l-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.
- F'każ li infużjoni ġol-vini ma tkunx tista' titlesta fl-istess jum, is-soluzzjoni li jkun fadal għandha tintrema.