

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Briumvi 150 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ublituximab 150 mg în 6 ml, la o concentrație de 25 mg/ml. Concentrația finală după diluare este de aproximativ 0,6 mg/ml pentru prima perfuzie și de 1,8 mg/ml pentru cea de a doua perfuzie și toate perfuziile ulterioare.

Ublituximab este un anticorp monoclonal chimeric produs într-o clonă a liniei celulare de mielom de la șobolan YB2/0 prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă [soluție sterilă]

Soluție limpede până la opalescentă și incoloră până la ușor gălbuie.

pH-ul soluției este cuprins între 6,3 și 6,7, iar osmolalitatea este cuprinsă între 340 și 380 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Briumvi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specializați cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care au acces la mijloace adecvate de susținere medicală pentru tratarea reacțiilor severe, cum sunt reacțiile grave asociate perfuziei (RAP).

Premedicație pentru reacții asociate perfuziei

Următoarele două premedicații trebuie administrate (oral, intravenos, intramuscular sau subcutanat) înainte de fiecare perfuzie, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP (vezi pct. 4.4 pentru măsuri suplimentare pentru reducerea RAP):

- 100 mg metilprednisolon sau 10-20 mg dexametazonă (sau un echivalent) cu aproximativ 30-60 minute înainte de fiecare perfuzie;
- difenhidramină cu aproximativ 30-60 minute înainte de fiecare perfuzie;

În plus, poate fi avută în vedere și premedicația cu un antipiretic (de exemplu, paracetamol).

Doze

Prima și a doua doză

Prima doză se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase cu 150 mg (prima perfuzie), urmată de o perfuzie intravenoasă cu 450 mg (a doua perfuzie) după 2 săptămâni (vezi Tabelul 1).

Dozele ulterioare

Dozele ulterioare se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu 450 mg la interval de 24 săptămâni (Tabelul 1). Prima doză ulterioară de 450 mg trebuie administrată după 24 săptămâni de la prima perfuzie.

Între administrarea dozelor de ublituximab trebuie menținut un interval minim de 5 luni.

Ajustări ale perfuziei în caz de RAP

RAP cu potențial letal

Dacă există semne de RAP cu potențial letal sau invalidant în timpul unei perfuzii, perfuzia trebuie oprită imediat, iar pacientului trebuie să i se administreze tratament adecvat. Tratamentul trebuie oprit definitiv la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

RAP severe

Dacă un pacient manifestă o RAP severă, perfuzia trebuie întreruptă imediat, iar pacientului trebuie să i se administreze tratament simptomatic. Perfuzia trebuie reluată numai după remiterea tuturor simptomelor. În momentul reluării perfuziei, viteza acesteia trebuie să fie jumătate din viteza de perfuzare de la momentul apariției RAP. Dacă viteza este tolerată, trebuie crescută după cum se descrie în Tabelul 1.

RAP ușoare până la moderate

Dacă un pacient manifestă o RAP ușoară până la moderată, viteza de perfuzare trebuie redusă la jumătate din viteza de la momentul apariției evenimentului. Această viteză redusă trebuie menținută cel puțin 30 minute. Dacă viteza redusă este tolerată, aceasta poate fi crescută apoi după cum se descrie în Tabelul 1.

Modificări ale dozei în timpul tratamentului

Nu se recomandă reduceri ale dozei. În caz de întrerupere a administrării dozei sau de reducere a vitezei de perfuzare din cauza RAP, durata totală a perfuziei va crește, însă nu și doza totală.

Doze întârziate sau omise

Dacă se omite o perfuzie, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; administrarea unei doze întârziate sau omise nu trebuie amânată până la următoarea doză planificată. Între administrarea dozelor trebuie menținut intervalul de 24 săptămâni (cel puțin 5 luni) (vezi Tabelul 1).

Grupe speciale de pacienți

Adulți cu vârsta peste 55 ani și vârstnici

Pe baza datelor limitate disponibile (vezi pct. 5.1 și 5.2), nu este considerată necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta peste 55 ani.

Insuficiență renală

Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Briumvi la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

După diluare, Briumvi se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, printr-o linie dedicată. Perfuziile nu trebuie administrate sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus.

Tabelul 1: Doze și schemă de administrare

	Cantitate și volum	Viteza de perfuzare	Durata¹
Prima perfuzie	150 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Se începe cu 10 ml pe oră în primele 30 minuteSe crește la 20 ml pe oră în următoarele 30 minuteSe crește la 35 ml pe oră în următoarea orăSe crește la 100 ml pe oră în ultimele 2 ore	4 ore
A doua perfuzie (după 2 săptămâni)	450 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Se începe cu 100 ml pe oră în primele 30 minuteSe crește la 400 ml pe oră în ultimele 30 minute	1 oră
Perfuziile ulterioare (la interval de 24 săptămâni)²	450 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Se începe cu 100 ml pe oră în primele 30 minuteSe crește la 400 ml pe oră în ultimele 30 minute	1 oră

¹ Durata perfuziei poate fi mai mare dacă perfuzia este întreruptă sau dacă este redusă viteza de perfuzare.

² Prima doză ulterioară trebuie administrată la interval de 24 săptămâni după prima perfuzie.

Soluțiile perfuzabile pentru administrare intravenoasă sunt preparate prin diluarea medicamentului într-o pungă de perfuzie conținând soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), până la o concentrație finală de 0,6 mg/ml pentru prima perfuzie și de 1,8 mg/ml pentru cea de a doua perfuzie și toate perfuziile ulterioare.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecție activă severă (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu un status sever imunocompromis (vezi pct. 4.4).
- Patologii maligne cunoscute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate perfuziei (RAP)

Simptomele de RAP pot include febră, frisoane, cefalee, tahicardie, greață, durere abdominală, iritație a gâtului, eritem și reacție anafilactică (vezi pct. 4.8).

Pacienților trebuie să li se administreze în prealabil un corticosteroid și un antihistaminic pentru a reduce frecvența și severitatea RAP (vezi pct. 4.2). Poate fi avută în vedere și adăugarea unui antipiretic (de exemplu, paracetamol). Pacienții tratați cu ublituximab trebuie ținuti sub observație în timpul perfuziilor. Pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin o oră după finalizarea primelor două perfuzii. Perfuziile ulterioare nu necesită monitorizare post-perfuzie, cu excepția cazului în care s-au observat RAP și/sau hipersensibilitate. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la faptul că RAP pot surveni și în decurs de până la 24 ore după perfuzie.

Pentru recomandări privind dozele la pacienții care manifestă simptome de RAP, vezi pct. 4.2.

Infecție

Administrarea trebuie amânată la pacienții cu infecție activă până la remiterea infecției.

Se recomandă verificarea statusului imun al pacientului înainte de administrare, întrucât pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, neutropenie sau limfopenie semnificativă) nu trebuie tratați (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Ublituximab are potențial de declanșare a unor infecții grave, uneori cu potențial letal sau letale (vezi pct. 4.8).

Majoritatea infecțiilor grave care au survenit în studiile clinice controlate în formele recidivante de scleroză multiplă (SMR) s-au remis. Au survenit 3 decese asociate infecțiilor, toate la pacienți tratați cu ublituximab; infecțiile care au dus la deces au fost encefalită post-rujeolă, pneumonie și salpingită postoperatorie după o sarcină extrauterină.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Infecția cu virusul John Cunningham (VJC) care duce la LMP a fost observată foarte rar la pacienții tratați cu anticorpi anti-CD20, iar aceasta a fost asociată în principal cu factori de risc (de exemplu, grupa de pacienți, limfopenie, vârstă avansată, politerapie cu imunosupresoare).

Medicii trebuie să fie vigilenți pentru depistarea semnelor și simptomelor precoce de LMP, care pot include orice semne sau simptome neurologice nou apărute sau agravarea celor existente, întrucât acestea pot fi similare cu SM.

Dacă se suspectează LMP, administrarea de ublituximab trebuie amânată. Trebuie avută în vedere o evaluare care să includă o scanare imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), de preferat cu substanță

de contrast (comparativ cu IRM efectuată înainte de tratament), testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru confirmarea prezenței acidului dezoxiribonucleic (ADN) al VJC și repetarea evaluărilor neurologice. Dacă LMP este confirmată, tratamentul trebuie oprit definitiv.

Reactivarea virusului hepatitei B (VHB)

Reactivarea VHB, care în unele cazuri duce la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, a fost observată la pacienții tratați cu anticorpi anti-CD20.

Trebuie efectuat un screening pentru VHB la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului, conform ghidurilor locale. Pacienții cu VHB activ (adică infecție activă confirmată prin rezultate pozitive la testele AgHBs și anti HB) nu trebuie tratați cu ublituximab. Pacienții cu serologie pozitivă (adică rezultat negativ la AgHBs și pozitiv la anticorpii nucleari HB (AcHBc +) sau care sunt purtători de VHB (rezultat pozitiv la antigenul de suprafață, AgHBs +) trebuie să fie consultați de medici specializați în bolile hepatice înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizați și tratați conform standardelor medicale locale pentru prevenirea reactivării hepatitei B.

Vaccinări

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate în timpul tratamentului sau după tratament nu a fost studiată, iar vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate nu este recomandată în timpul tratamentului și nici înainte de repleția celulelor B (vezi pct. 5.1).

Toate imunizările trebuie efectuate, conform ghidurilor de imunizare, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului pentru vaccinurile cu virusuri vii sau vii atenuate și, ori de câte ori este posibil, cu cel puțin 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului pentru vaccinurile cu virusuri inactivate.

Vaccinarea sugarilor ale căror mame au fost tratate cu ublituximab în timpul sarcinii

Sugarilor ale căror mame au fost tratate cu ublituximab în timpul sarcinii nu trebuie să li se administreze vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate înainte de confirmarea recuperării numărului de celule B. La acești sugari, depleția celulelor B poate crește riscurile asociate cu vaccinurile cu virusuri vii sau vii atenuate. Se recomandă determinarea nivelurilor celulelor B Cd19- pozitive la nou-născuți și sugari înainte de vaccinare.

Vaccinurile cu virusuri inactivate pot fi administrate conform indicațiilor înainte de recuperarea în urma depleției celulelor B. Cu toate acestea, trebuie avută în vedere evaluarea răspunsurilor imune la vaccin, inclusiv consultarea cu un specialist calificat, pentru a stabili dacă există o evoluție a unui răspuns imun protector.

Siguranța și momentul vaccinării trebuie discutate cu medicul sugarului (vezi pct. 4.6).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Vaccinări

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate după tratamentul cu ublituximab nu a fost studiată, iar vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate nu este recomandată în timpul tratamentului sau înainte de repleția celulelor B (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Imunosupresoare

Nu se recomandă utilizarea altor imunosupresoare concomitent cu ublituximab, cu excepția corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recidivelor.

La inițierea administrării Briumvi după un tratament imunosupresor sau la inițierea unui tratament imunosupresor după Briumvi, trebuie avută în vedere posibilitatea suprapunerii efectelor farmacodinamice (vezi pct. 5.1 Efecte farmacodinamice). Este necesară prudență la prescrierea Briumvi, ținând cont de farmacodinamica altor tratamente de fond pentru SM.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul administrării ublituximab și timp de cel puțin 4 luni după ultima perfuzie (vezi mai jos și pct. 5.1 și 5.2).

Sarcina

Ublituximab este un anticorp monoclonal al unui subtip al imunoglobulinei G1 și se cunoaște faptul că imunoglobulinele traversează bariera placentară.

Datele provenite din utilizarea ublituximab la femeile gravide sunt limitate. Trebuie avută în vedere amânarea vaccinării cu vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate la nou-născuții și sugarii ale căror mame au fost expuse la ublituximab în timpul sarcinii. Nu au fost colectate date privind numărul de celule B la nou-născuții și sugarii expuși la ublituximab, iar durata potențială a depleției celulelor B la nou-născuți și sugari nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate depleție tranzitorie a celulelor B periferice și limfocitopenie la sugarii ale căror mame au fost expuse la alți anticorpi anti-CD20 în timpul sarcinii.

În studiile de dezvoltare prenatală și postnatală a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea Briumvi trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru femeie depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ublituximab se excretă în laptele uman. Se cunoaște faptul că IgG umane se excretă în laptele matern în primele câteva zile după naștere, iar excreția se diminuează până la concentrații scăzute curând după aceea; în consecință, nu se poate exclude un risc pentru sugari în timpul acestei scurte perioade. Ulterior, ublituximab poate fi utilizat în timpul alăptării, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special asupra organelor de reproducere pe baza studiilor privind toxicitatea generală la macacul crabivora (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Briumvi nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai importante și raportate frecvent sunt RAP (45,3%) și infecțiile (55,8%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 rezumă reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu utilizarea de ublituximab. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe și al fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări	Infecții la nivelul tractului respirator superior, Infecții la nivelul tractului respirator	Infecții cu virusul herpetic, Infecții la nivelul tractului respirator inferior
Tulburări hematologice și limfatic		Neutropenie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere la nivelul extremităților
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții asociate perfuziei ¹	

¹ Simptomele raportate ca RAP în decurs de 24 ore de la perfuzie sunt descrise mai jos la „Reacții asociate perfuziei”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiilor controlate activ pentru SMR, simptomele de RAP au inclus febră, frisoane, cefalee, tahicardie, greață, durere abdominală, iritație a gâtului, eritem și reacție anafilactică. RAP au fost în principal ușoare până la moderate ca severitate. Incidența RAP la pacienții tratați cu ublituximab a fost de 45,3%, cea mai mare incidență fiind la prima perfuzie (40,4%). Incidența RAP a fost de 8,6% la cea de a doua perfuzie și a scăzut ulterior. 1,7% dintre pacienți au manifestat RAP care au dus la întreruperea tratamentului. 0,4% dintre pacienți au manifestat RAP care au fost grave. Nu au existat RAP cu rezultat letal.

Infecție

În cadrul studiilor controlate activ pentru SMR, procentajul pacienților care au prezentat o infecție gravă în urma administrării de ublituximab a fost de 5,0%, comparativ cu 2,9% în grupul de tratament cu teriflunomidă. Incidența globală a infecțiilor la pacienții tratați cu ublituximab a fost similară cu incidența la pacienții care au fost tratați cu teriflunomidă (55,8%, respectiv 54,4%). Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate ca severitate și au constat în principal din infecții la nivelul tractului respirator (în mare parte, rinofaringită și bronșită). Infecțiile la nivelul tractului respirator superior au survenit la 33,6% dintre pacienții tratați cu ublituximab și la 31,8% dintre pacienții tratați

cu teriflunomidă. Infecțiile la nivelul tractului respirator inferior au survenit la 5,1% dintre pacienții tratați cu ublituximab și la 4,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă.

Valori anormale ale analizelor de laborator

Scăderea imunoglobulinelor

În cadrul studiilor controlate activ pentru SMR, tratamentul cu ublituximab a dus la o scădere a titrului total de imunoglobuline în decursul perioadei controlate a studiilor, determinată în principal de reducerea IgM. Procentajul pacienților tratați cu ublituximab pentru care la momentul inițial s-au raportat valori ale IgG, IgA și IgM sub limita inferioară a valorilor normale (LIVN) a fost de 6,3%, 0,6% și, respectiv, 1,1%. După tratament, procentajul pacienților tratați cu ublituximab pentru care s-au raportat valori ale IgG, IgA și IgM sub LIVN la 96 săptămâni a fost de 6,5%, 2,4% și, respectiv, 20,9%.

Limfocite

În studiile controlate activ pentru SMR s-a observat o scădere tranzitorie a numărului de limfocite la 91% dintre pacienții tratați cu ublituximab în Săptămâna 1. Majoritatea scăderilor numărului de limfocite au fost observate o singură dată la câte un pacient tratat cu ublituximab și s-a remis până în Săptămâna 2, moment în care la numai 7,8% dintre pacienți s-a raportat o scădere a numărului de limfocite. Toate scăderile numărului de limfocite au fost de Gradul 1 (<LIVN 800 celule/mm³) și 2 (între 500 și 800 celule/mm³) ca severitate.

Numărul de neutrofile

În studiile controlate activ pentru SMR s-a observat o scădere a numărului de neutrofile <LIVN la 15% dintre pacienții tratați cu ublituximab, comparativ cu 22% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă. Majoritatea scăderilor numărului de neutrofile au fost tranzitorii (observate o singură dată la câte un pacient tratat cu ublituximab) și a fost de Gradul 1 (între <LIVN și 1 500 celule/mm³) și 2 (între 1 000 și 1 500 celule/mm³) ca severitate. Aproximativ 1% dintre pacienții din grupul de tratament cu ublituximab au avut neutropenie de Gradul 4, comparativ cu 0% în grupul de tratament cu teriflunomidă. Un pacient tratat cu ublituximab cu neutropenie de Gradul 4 (<500 celule/mm³) a necesitat tratament specific cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența în SMR cu doze mai mari decât doza de ublituximab aprobată pentru administrare intravenoasă în studii clinice este limitată. Cea mai mare doză testată în prezent la pacienții cu SMR este de 600 mg (studiu de fază II, de stabilire a dozelor în SMR). Reacțiile adverse au fost în concordanță cu profilul de siguranță al ublituximab observat în studiile clinice pivot.

Nu există un antidot specific în caz de supradozaj; perfuzia trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie ținut sub observație pentru depistarea eventualelor RAP (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AG14.

Mecanism de acțiune

Ublituximab este un anticorp monoclonal chimeric care vizează selectiv celulele cu expresie CD20.

CD20 este un antigen prezent pe suprafața celulelor, care se regăsește la nivelul celulelor pre-B, celulelor B mature și cu memorie, însă nu este exprimat la nivelul celulelor stem limfoide și celulelor plasmatiche. Legarea ublituximab de CD20 induce liza celulelor B CD20+, în principal prin citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC) și, într-o măsură mai mică, prin citotoxicitate dependentă de complement (CDC). Datorită unui model de glicozilare specific al regiunii sale Fc, ublituximab are o afinitate crescută pentru FcγRIIIa (CD16) și citoliză celulară dependentă de anticorpi împotriva celulelor B.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu ublituximab duce la depleția rapidă a celulelor CD19+ în sânge până în prima zi după tratament, ca efect farmacologic anticipat. Acesta s-a menținut pe întreaga perioadă de tratament. Pentru numărul de celule B, se utilizează CD19, întrucât prezența ublituximab interferează cu recunoașterea CD20 prin analiză.

În studiile de fază III, tratamentul cu ublituximab a determinat o scădere mediană cu 97% a numărului de celule B CD19+ față de valorile inițiale după prima perfuzie în ambele studii și acestea au rămas în depleție, la acest nivel, pe întreaga durată a administrării.

În studiile de fază III, în perioadele dintre administrarea dozelor de ublituximab, 5,5% dintre pacienți au prezentat o repleție a celulelor B (>limita inferioară a valorilor normale (LIVN) sau valorile inițiale) la cel puțin un reper temporal.

Cel mai îndelungat timp de urmărire după ultima perfuzie cu ublituximab în studiile de fază III arată că timpul median până la repleția celulelor B (revenirea la valorile inițiale/LIVN, oricare dintre aceste situații a survenit prima) a fost de 70 săptămâni.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța ublituximab au fost evaluate în două studii clinice în regim dublu-orb, cu dublă mascare a formei terapeutice, controlate cu comparator activ (ULTIMATE I și ULTIMATE II), cu design identic, efectuate la pacienți cu SMR (în conformitate cu criteriile McDonald 2010) și dovezi de activitate a bolii (definite prin caracteristici clinice sau imagistice) în ultimii doi ani. Designul studiului și caracteristicile populației de studiu la momentul inițial sunt rezumate în Tabelul 3.

Caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Pacienților urma să li se administreze fie: (1) ublituximab 450 mg plus placebo utilizat oral; fie (2) teriflunomidă 14 mg plus perfuzie cu placebo. Tratamentul cu administrare orală (substanță activă sau placebo) urma să înceapă în Săptămâna 1 Ziua 1, iar acesta urma să continue până în ultima zi din Săptămâna 95. Perfuziile (substanță activă sau placebo) urmau să înceapă în Săptămâna 1 Ziua 1 cu 150 mg, doză care urma să crească până la 450 mg în Săptămâna 3 Ziua 15 și să continue cu 450 mg în Săptămâna 24, Săptămâna 48 și Săptămâna 72.

Tabelul 3: Protocolul studiului, caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial

Denumirea studiului	Studiul 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studiul 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Protocolul studiului				
Populația de studiu	Pacienți cu SMR			
Istoricul bolii la selecție	Cel puțin două recidive în ultimii doi ani, o recidivă în ultimul an sau prezența unei leziuni gadolinofile (Gd) în secvența T1 în anul anterior; EDSS* între 0 și 5,5 inclusiv			
Durata studiului	2 ani			
Grupuri de tratament	Grupul A: Ublituximab 450 mg perfuzie i.v. + placebo utilizat oral Grupul B: Teriflunomidă 14 mg administrată oral + placebo administrat i.v. în perfuzie			
Caracteristici la momentul inițial	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomidă 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomidă 14 mg (n = 272)
Vârsta medie (ani)	36,2	37,0	34,5	36,2
Interval de vârste (ani) la includere	18-55	18-55	18-55	18-55
Distribuția pe sexe (% sex masculin/% sex feminin)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Durata medie/mediană a bolii de la diagnosticare (ani)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pacienți netratați anterior cu tratament de fond (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Număr mediu de recidive în ultimul an	1,3	1,4	1,3	1,2
Scor EDSS mediu*	2,96	2,89	2,80	2,96
Procentaj de pacienți cu leziuni gadolinofile în secvența T1	43,2	42,3	51,8	49,6

* Scala extinsă a statusului de dizabilitate

** Pacienți care nu au fost tratați cu niciun medicament pentru SMR în intervalul de 5 ani anterior randomizării.

Principalele rezultate clinice și IRM privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 4.

Rezultatele acestor studii arată că ublituximab reduce semnificativ recidivele și activitatea subclinică a bolii, măsurată prin IRM, comparativ cu teriflunomidă 14 mg administrată oral.

Tabelul 4: Principalele criterii finale de evaluare clinice și IRM din studiile ULTIMATE I și ULTIMATE II

	Studiul 1 (ULTIMATE I)		Studiul 2 (ULTIMATE II)	
Criterii finale de evaluare	Ublituximab 450 mg	Teriflunomidă 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomidă 14 mg
Criterii finale de evaluare clinice¹				
Rata anualizată a recidivelor (RAR) (criteriul final principal de evaluare)	0,076	0,188	0,091	0,178
Reducere relativă	59% (p <0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Procentaj de pacienți fără recidive la 96 săptămâni	86%	74%	87%	72%
Procentaj de pacienți cu evoluție confirmată a dizabilității la 12 săptămâni ^{2,3}	5,2% ublituximab față de 5,9% teriflunomidă			
Reducere a discului (analiză grupată) ⁴	16% (p = 0,5099)			
Procentaj de pacienți fără dovezi de activitate a bolii (NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p <0,0001) ⁷		(p <0,0001) ⁷	
Criterii finale de evaluare IRM⁵				
Numărul mediu de leziuni gadolinofile în secvența T1 per scanare IRM ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Reducere relativă	97% (p <0,0001)		97% (p <0,0001)	
Numărul mediu de leziuni hiperintense noi și/sau mărite în secvența T2 per scanare IRM ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Reducere relativă	92% (p <0,0001)		90% (p <0,0001)	

¹ Pe baza populației modificate cu intenție de tratament (ITm), definită ca toți pacienții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o perfuzie cu medicament de studiu și au avut o evaluare a eficacității la momentul inițial și după momentul inițial. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomidă (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomidă (N = 272).

² Date grupate prospectiv din Studiul 1 și Studiul 2: ublituximab (N = 543), teriflunomidă (N = 546).

³ Definită ca o creștere cu 1,0 puncte sau mai mult a scorului EDSS față de momentul inițial la pacienții cu un scor de 5,5 sau mai puțin la momentul inițial sau de 0,5 sau mai mult dacă scorul la momentul inițial este mai mare de 5,5, estimări Kaplan-Meier în Săptămâna 96.

⁴ Pe baza indicelui de risc.

⁵ Pe baza populației IRM-ITm (pacienți ITm care au IRM la momentul inițial și după momentul inițial). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomidă (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomidă (N = 267).

⁶ În Săptămâna 96.

⁷ Valoarea p nominală.

Imunogenitate

Au fost testate probe de ser de la pacienți cu SMR pentru anticorpi anti-ublituximab în perioada de tratament. 81% dintre pacienții tratați cu ublituximab au avut rezultat pozitiv pentru anticorpii anti-medicament (AAM) la unul sau mai multe repere temporale în perioada de tratament de 96 săptămâni în studiile de eficacitate și siguranță clinică. În general, AAM au fost tranzitorii (în Săptămâna 96, 18,5% dintre pacienți aveau rezultat pozitiv pentru AAM). A fost detectată activitate neutralizantă la 6,4% dintre pacienții tratați cu ublituximab. Prezența AAM sau a anticorpilor neutralizanți nu a avut nicio influență observabilă asupra siguranței și eficacității ublituximab.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ublituximab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În studiile efectuate pentru SMR, farmacocinetica (FC) ublituximab după perfuzii intravenoase repetate a fost descrisă printr-un model bicompartimental, cu eliminarea primei secvențe și cu parametri FC tipici pentru un anticorp monoclonal IgG1. Expunerile la ublituximab au crescut direct proporțional cu doza (adică farmacocinetică liniară) în intervalul de doze cuprins între 150 și 450 mg la pacienții cu SMR. Administrarea de ublituximab 150 mg prin perfuzie intravenoasă în Ziua 1, urmată de ublituximab 450 mg prin perfuzie intravenoasă efectuată în decurs de o oră în Ziua 15, Săptămâna 24 și Săptămâna 48 a determinat o medie geometrică a ASC la starea de echilibru de 3 000 μg/ml pe zi (CV = 28%) și o concentrație plasmatică maximă medie de 139 μg/ml (CV = 15%).

Absorbție

Ublituximab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu au fost efectuate studii cu alte căi de administrare.

Distribuție

În cadrul analizei de farmacocinetică populațională efectuate cu ublituximab, volumul de distribuție central a fost estimat la 3,18 l, iar volumul de distribuție periferic a fost estimat la 3,6 l.

Metabolizare

Metabolizarea ublituximab nu a fost studiată direct, întrucât anticorpul este eliminat în principal prin catabolism (adică descompunere în peptide și aminoacizi).

Eliminare

După administrarea intravenoasă de ublituximab 150 mg în Ziua 1, urmată de ublituximab 450 mg în Ziua 15, Săptămâna 24 și Săptămâna 48, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu al ublituximab a fost estimat la 22 zile.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii de investigare a farmacocineticii ublituximab la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani.

Adulți cu vârsta peste 55 ani

Nu există studii de FC dedicate cu ublituximab la pacienți cu vârsta ≥55 ani, din cauza experienței clinice limitate (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice cu ublituximab la pacienți cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară au fost incluși în studiile clinice. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență renală moderată și severă. Cu toate acestea, întrucât ublituximab nu se excretă prin urină, nu se anticipează ca pacienții cu insuficiență renală să necesită o modificare a dozei.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice cu ublituximab la pacienți cu insuficiență hepatică.

Întrucât metabolizarea la nivel hepatic a anticorpilor monoclonali, cum este ublituximab, este neglijabilă, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să influențeze farmacocinetica acestuia. De aceea, nu se anticipează ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesită o modificare a dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și a studiilor privind mutagenitatea *in vitro*. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu ublituximab.

În cadrul unui studiu amplu, efectuat asupra dezvoltării prenatale și postnatale, femelelor de macac crabivor gestante li s-au administrat intravenos săptămânal doze de ublituximab 30 mg/kg (ceea ce corespunde cu o ASC de 26 ori mai mare decât ASC la pacienții cărora li s-a administrat doza maximă recomandată) în primul, al doilea sau al treilea trimestru de gestație, ceea ce a dus la stagnare maternă și pierdere fetală. Observațiile patologice la mamele expuse au implicat sisteme multiple (trombi la nivelul mai multor organe, necroză vasculară la nivelul intestinului și ficatului, inflamație și edem la nivelul plămânilor și inimii), precum și placenta, iar aceste constatări au fost în concordanță cu reacțiile adverse mediate imun survenite ca urmare a imunogenității.

Nu au existat anomalii la puii alăptați ale căror mame au fost expuse în primul trimestru de gestație. Au fost observate anomalii externe, viscerale și scheletice asociate cu ublituximab la doi pui alăptați ale căror mame fuseseră tratate în al doilea trimestru de gestație. Evaluările histopatologice au evidențiat degenerare/necroză minimă până la moderată la nivel cerebral. Constatările fetale au inclus contracturi și flexie anormale la nivelul mai multor membre și al cozii, scurtare a mandibulei, alungire a calotei craniene, mărire a urechilor și/sau anomalii craniomandibulare, care au fost atribuite necrozei cerebrale. Aceste constatări au fost posibil asociate cu răspunsul imunogen la ublituximab al mamelor, ceea ce a afectat schimburile de nutrienți la nivel placentar.

Prezența ublituximab în laptele matern nu a fost evaluată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Citrat de sodiu (E 331)
Polisorbat 80 (E 433)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E 507)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C și, ulterior, timp de 8 ore la temperatura camerei.

Din punct de vedere microbiologic, perfuzia preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2 °C-8 °C și, ulterior, 8 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A nu se agita sau congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

6 ml de concentrat într-un flacon din sticlă. Mărimea ambalajului este 1 sau 3 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de diluare

Briumvi trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. A nu se agita flaconul.

Medicamentul este destinat exclusiv unei singure utilizări.

Nu utilizați soluția dacă prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Acest medicament trebuie diluat înainte de administrare. Soluția pentru administrare intravenoasă este preparată prin diluarea medicamentului într-o pungă de perfuzie care conține soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Nu au fost observate incompatibilități între ublituximab, pungile din policlorură de vinil (PVC) sau poliiolefină (PO) și seturile pentru administrare intravenoasă.

Pentru prima perfuzie, diluați un flacon de medicament în punga de perfuzie (150 mg/250 ml) până la o concentrație finală de aproximativ 0,6 mg/ml.

Pentru perfuziile ulterioare, diluați trei flacoane de medicament în punga de perfuzie (450 mg/250 ml) până la o concentrație finală de aproximativ 1,8 mg/ml.

Înainte de a începe perfuzia intravenoasă, conținutul pungii de perfuzie trebuie să fie la temperatura camerei (20 °C-25 °C).

În cazul în care o perfuzie intravenoasă nu poate fi finalizată în aceeași zi, soluția rămasă trebuie aruncată.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Samsung Biologics Co., Ltd.
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu
Incheon, Coreea de Sud 21987

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Briumvi 150 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
ublituximab
150 mg/6 ml
Pentru administrare intravenoasă după diluare.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține ublituximab 150 mg în 6 ml (25 mg/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Citrat de sodiu
Polisorbat 80
Acid clorhidric
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
150 mg/6 ml
1 flacon
3 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A nu se agita flaconul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1730/001 (cutie cu 1 flacon)

EU/1/23/1730/002 (cutie cu 3 flacoane)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Briumvi 150 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, **concentrat steril**
ublituximab
Pentru administrare intravenoasă **(i.v.)** după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg/6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Briumvi 150 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Ublituximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Briumvi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Briumvi
3. Cum se administrează Briumvi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Briumvi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Briumvi și pentru ce se utilizează

Ce este Briumvi

Briumvi conține substanța activă ublituximab. Aceasta este un tip de proteină numită anticorp monoclonal. Anticorpii acționează atașându-se de ținte specifice din organismul dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Briumvi

Briumvi se utilizează pentru tratarea adulților cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), în care pacientul are acutizări (recidive) urmate de perioade cu simptome ușoare sau fără simptome.

Ce este scleroza multiplă

Scleroza multiplă (SM) afectează sistemul nervos central, mai ales nervii din creier și din măduva spinării. În SM, globulele albe din sânge numite celule B, care fac parte din sistemul imunitar (sistemul de apărare al organismului) funcționează incorect și atacă un strat de protecție (numit teacă de mielină) din jurul celulelor nervoase, cauzând inflamație și deteriorare. Descompunerea tecii de mielină împiedică nervii să funcționeze în mod corespunzător și cauzează simptomele de SM. Simptomele de SM depind de partea din sistemul nervos central care este afectată și pot include probleme de mers și echilibru, slăbiciune musculară, amorțeală, vedere dublă și încețoșată, probleme de coordonare și probleme la nivelul vezicii urinare.

În formele recidivante de SM, pacientul are crize repetate cu simptome (recidive) care pot apărea brusc, în decurs de câteva ore, sau lent, pe parcursul mai multor zile. Simptomele dispar sau se ameliorează între recidive, însă deteriorarea se poate acumula și poate duce la dizabilitate permanentă.

Cum acționează Briumvi?

Briumvi acționează atașându-se de o țintă numită CD20 de la suprafața celulelor B. Celulele B sunt un tip de globule albe din sânge care fac parte din sistemul imunitar. În scleroza multiplă, sistemul imunitar atacă stratul de protecție din jurul celulelor nervoase. Celulele B sunt implicate în acest proces. Briumvi țintește și elimină celulele B și, astfel, reduce posibilitatea unei recidive, ameliorează simptomele și încetinește evoluția bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Briumvi

Nu trebuie să vi se administreze Briumvi:

- dacă sunteți **alergic** la ublituximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6),
- dacă aveți o infecție severă,
- dacă vi s-a spus că aveți probleme severe cu sistemul imunitar sau
- dacă aveți cancer.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze Briumvi.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Briumvi, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă vreuna dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide să vă amâne tratamentul cu Briumvi sau poate decide că nu vi se poate administra Briumvi dacă:

- aveți o **infecție**. Medicul dumneavoastră va aștepta până când infecția se remite, înainte de a vă administra Briumvi.
- ați avut vreodată **hepatită B** sau sunteți purtător al virusului hepatitei B. Acest lucru este necesar deoarece medicamentele cum este Briumvi pot determina reactivarea virusului hepatitei B. Înainte de tratamentul cu Briumvi, medicul dumneavoastră va verifica dacă prezentați un risc de infecție cu virusul hepatitei B. Pacienților care au avut hepatită B sau sunt purtători ai virusului hepatitei B li se va efectua o analiză de sânge și vor fi monitorizați de un medic pentru depistarea semnelor unei infecții cu virusul hepatitei B.
- vi s-a administrat recent orice vaccin sau este posibil să vi se administreze un vaccin în viitorul apropiat.
- aveți **cancer** sau ați avut cancer în trecut. Medicul dumneavoastră poate decide să vă amâne tratamentul.

Reacții asociate perfuziei

- Reacțiile adverse cele mai frecvente la tratamentul cu Briumvi sunt reacțiile asociate perfuziei, adică tipuri de reacții alergice care apar în timpul administrării unui medicament sau la scurt timp după aceea. Acestea pot fi grave.
- Simptomele unei reacții asociate perfuziei pot include:
 - mâncărimi pe piele
 - urticarie
 - înroșire a feței sau a pielii
 - iritație în gât
 - dificultăți la respirație

- umflare a limbii sau a gâtului pe interior
 - respirație șuierătoare
 - frisoane
 - febră
 - durere de cap
 - amețeală
 - senzație de leșin
 - greață
 - durere abdominală (de burtă)
 - bătăi rapide ale inimii.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți sau credeți că ați putea avea orice reacție asociată perfuziei.** Reacțiile asociate perfuziei pot surveni în timpul perfuziei sau în decurs de până la 24 ore după perfuzie.
 - Pentru a reduce riscul de reacție asociată perfuziei, medicul dumneavoastră vă va da alte medicamente înainte de fiecare perfuzie cu Briumvi (vezi pct. 3) și veți fi monitorizat îndeaproape în timpul perfuziei.
 - Dacă manifestați o reacție la perfuzie, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să oprească perfuzia sau să o încetinească.

Infecții

- Înainte să vi se administreze Briumvi, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau credeți că aveți o infecție. Medicul dumneavoastră va aștepta până când infecția se remite, înainte de a vă administra Briumvi.
- Este posibil să faceți mai ușor infecții în timp ce luați Briumvi. Acest lucru este determinat de faptul că și celulele sistemului imunitar pe care le țintește Briumvi contribuie la combaterea infecțiilor.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți o infecție sau oricare dintre următoarele semne de infecție în timpul tratamentului cu Briumvi sau după tratament:**
 - febră sau frisoane
 - tuse care nu dispare
 - herpes (de exemplu herpes la nivelul gurii, zona zoster sau herpes genital)
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă credeți că SM se agravează sau dacă observați orice simptome noi.** Acest lucru este necesar din cauza unei infecții foarte rare la nivelul creierului, care poate pune viața în pericol, numită „leucoencefalopatie multifocală progresivă” (LMP), care poate cauza simptome similare cu cele ale SM. LMP poate apărea la pacienții care iau medicamente cum este Briumvi și alte medicamente utilizate pentru tratarea SM.
- **Spuneți partenerului/partenerii dumneavoastră sau aparținătorului** despre tratamentul cu Briumvi. Aceștia ar putea observa simptome de LMP pe care dumneavoastră nu le observați, de exemplu probleme de memorie, de gândire, dificultăți la mers, probleme de vedere, modificări ale modului în care mergeți, aspecte pe care poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să le investigheze.

Vaccinări

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent orice vaccin sau este posibil să vi se administreze un vaccin în viitorul apropiat.
- Medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți nevoie de vreun vaccin înainte de a începe tratamentul cu Briumvi. Un tip de vaccin numit vaccin cu virus viu sau viu atenuat trebuie să vi se administreze cu cel puțin 4 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Briumvi. În timp ce sunteți tratat cu Briumvi, nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate înainte ca medicul să vă spună că sistemul dumneavoastră imunitar nu mai este slăbit.

- Ori de câte ori este posibil, alte tipuri de vaccinuri, numite vaccinuri cu virusuri inactivate, trebuie să vi se administreze cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Briumvi. Dacă doriți să vi se administreze orice vaccinuri cu virusuri inactivate în timp ce sunteți tratat cu Briumvi, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Briumvi nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Motivul îl constituie faptul că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Briumvi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Mai ales, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați medicamente care vă afectează sistemul imunitar, de exemplu chimioterapie, imunosupresoare (cu excepția corticosteroizilor) sau alte medicamente utilizate pentru tratarea SM. Motivul îl constituie faptul că acestea pot avea un efect cumulativ asupra sistemului imunitar.
- dacă intenționați să vi se administreze orice vaccinuri (vezi „Atenționări și precauții” de mai sus).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Briumvi.

Sarcina și alăptarea

- Înainte să vi se administreze Briumvi, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Motivul îl constituie faptul că Briumvi poate traversa placentă și vă poate afecta copilul.
- Nu utilizați Briumvi dacă sunteți gravidă decât dacă ați discutat cu medicul dumneavoastră despre acest lucru. Medicul dumneavoastră va analiza beneficiul administrării Briumvi în raport cu riscul pentru copil.
- Dacă dați naștere unui copil și vi s-a administrat Briumvi în timpul sarcinii, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră despre faptul că vi s-a administrat Briumvi, pentru ca acesta să vă poată spune când trebuie să vă vaccinați copilul.
- Nu se cunoaște dacă Briumvi trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre modalitatea optimă de a vă hrăni copilul dacă utilizați Briumvi.

Contracepția la femei

Dacă puteți să rămâneți gravidă (să concepeți un copil), trebuie să utilizați metode contraceptive:

- în timpul tratamentului cu Briumvi și
- cel puțin 4 luni după ultima perfuzie cu Briumvi.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Briumvi să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Briumvi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu.”

3. Cum se administrează Briumvi

Briumvi vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea acestui tratament. Aceștia vă vor ține sub observație atentă în timp ce vi se administrează acest medicament. Motivul îl constituie faptul că ați putea manifesta reacții adverse. Briumvi vi se administrează întotdeauna prin picurare (perfuzie intravenoasă).

Medicamentele pe care le veți lua înainte să vi se administreze Briumvi

Înainte să vi se administreze Briumvi, vi se vor administra alte medicamente pentru a preveni sau a reduce reacțiile adverse posibile, de exemplu reacții asociate perfuziei (vezi pct. 2 și 4 pentru informații privind reacțiile asociate perfuziei).

Vi se va administra un corticosteroid și un antihistaminic înainte de fiecare perfuzie și este posibil să vi se administreze și alte medicamente pentru a reduce febra.

Cât de mult și cât de des vi se va administra Briumvi

- Prima doză de Briumvi va fi de 150 mg. Această perfuzie va dura 4 ore.
- A doua doză de Briumvi va fi de 450 mg și vi se va administra la 2 săptămâni după prima doză. Această perfuzie va dura 1 oră.
- Dozele ulterioare de Briumvi vor fi de 450 mg și vi se vor administra la 24 săptămâni după prima doză și la interval de 24 săptămâni ulterior. Aceste perfuzii vor dura 1 oră.

Cum se administrează Briumvi

- Briumvi vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Briumvi trebuie diluat înainte de a vă fi administrat. Diluarea va fi efectuată de către un profesionist din domeniul sănătății. Medicamentul va fi administrat prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă).
- Veți fi monitorizat îndeaproape în timp ce vi se administrează Briumvi și timp de cel puțin 1 oră după ce vi s-au administrat primele două perfuzii. Motivul îl constituie faptul că ați putea manifesta reacții adverse, de exemplu reacții asociate perfuziei. Perfuzia poate fi încetinită, întreruptă temporar sau oprită definitiv dacă aveți o reacție asociată perfuziei, în funcție de cât de gravă este aceasta (vezi pct. 2 și 4 pentru informații privind reacțiile asociate perfuziei).

Dacă omiteți o perfuzie cu Briumvi

- Dacă omiteți o perfuzie cu Briumvi, discutați cu medicul dumneavoastră pentru a stabili să o efectuați cât mai curând posibil. Nu așteptați până la următoarea perfuzie planificată.
- Pentru a avea beneficiile complete ale tratamentului cu Briumvi, este important să vi se administreze fiecare perfuzie la momentul prevăzut în schema de administrare.

Dacă opriți tratamentul cu Briumvi

- Este important să vă continuați tratamentul atât timp cât decideți împreună cu medicul dumneavoastră că acesta vă ajută.
- Unele reacții adverse pot fi asociate cu numărul scăzut de celule B. După ce opriți tratamentul cu Briumvi, este posibil să manifestați în continuare astfel de reacții adverse, până când numărul celulelor B revine la normal.
- Înainte de a începe să luați orice alte medicamente, spuneți medicului dumneavoastră când vi s-a administrat ultima perfuzie cu Briumvi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Au fost raportate următoarele reacții adverse în cazul administrării Briumvi:

Reacții adverse grave

Reacții asociate perfuziei

- Reacțiile asociate perfuziei constituie cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu Briumvi (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). În majoritatea cazurilor, aceste reacții sunt ușoare, însă pot apărea și unele reacții grave.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați orice semne sau simptome ale unei reacții asociate perfuziei în timpul perfuziei sau în decurs de până la 24 ore după perfuzie.** Simptomele pot include următoarele, dar nu numai acestea:
 - mâncărimi pe piele
 - urticarie
 - înroșire a feței sau a pielii
 - iritație în gât
 - dificultăți la respirație
 - umflare a limbii sau a gâtului pe interior
 - respirație șuierătoare
 - frisoane
 - febră
 - durere de cap
 - amețală
 - senzație de leșin
 - greață
 - durere abdominală (de burtă)
 - bătăi rapide ale inimii.
- Dacă aveți o reacție asociată perfuziei, vi se vor administra medicamente pentru a o trata și poate fi necesar ca perfuzia să fie încetinită sau oprită. Când reacția a dispărut, perfuzia poate fi continuată. Dacă reacția asociată perfuziei vă pune viața în pericol, medicul dumneavoastră vă va opri definitiv tratamentul cu Briumvi.

Infecții

- Este posibil să faceți mai ușor infecții în timp ce luați Briumvi. Unele dintre acestea ar putea fi grave. Următoarele infecții au fost observate la pacienții tratați cu Briumvi pentru SM:
 - **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
 - infecții la nivelul tractului respirator superior (infecții ale nasului și gâtului)
 - infecții la nivelul tractului respirator (infecții ale căilor respiratorii)
 - **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
 - infecții la nivelul tractului respirator inferior (infecții ale plămânilor, de exemplu bronșită sau pneumonie)
 - infecții cu virusul herpetic (herpes la nivelul gurii sau zona zoster)
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție:
 - febră sau frisoane
 - tuse care nu dispăre
 - herpes (de exemplu herpes la nivelul gurii, zona zoster sau herpes genital)

Medicul dumneavoastră va aștepta până când infecția se remite, înainte de a vă administra Briumvi.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- neutropenie (numere scăzute de neutrofile, un tip de globule albe din sânge)
- durere la nivelul extremităților (brațelor sau picioarelor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Briumvi

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

Briumvi va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății la spital sau la clinică în următoarele condiții:

- Acest medicament nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament trebuie păstrat la frigider (2 °C-8 °C). Nu trebuie congelat. Flaconul trebuie ținut în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea profesionistului din domeniul sănătății și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2 °C-8 °C și, ulterior, 8 ore la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Briumvi

- Substanța activă este ublituximab. Fiecare flacon conține ublituximab 150 mg în 6 ml, la o concentrație de 25 mg/ml.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, citrat de sodiu, polisorbit 80, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Briumvi și conținutul ambalajului

- Briumvi este o soluție limpede până la opalescentă și incoloră până la ușor gălbuie.
- Este furnizat sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Acest medicament este disponibil în ambalaje conținând 1 sau 3 flacoane (flacoane din sticlă cu 6 ml concentrat). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spania

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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.: +3630 464 6834

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 70 208 5211

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 PC
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

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

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda

Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Tel: +351 910 259 536

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd

Tel: +353 (0)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 PC

Τηλ: +302109931458

Sverige

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +46 (0)8 30 91 41

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Neuraxpharm Ireland Ltd

Tel: +353 (0)1 428 7777

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

A se citi RCP pentru informații suplimentare.

Doze




- Prima și a doua doză

Prima doză se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase cu 150 mg (prima perfuzie), urmată de o perfuzie intravenoasă cu 450 mg după 2 săptămâni (a doua perfuzie).

- Dozele ulterioare

Dozele ulterioare de Briumvi se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu 450 mg la interval de 24 săptămâni (Tabelul 1). Prima doză ulterioară de 450 mg trebuie administrată după 24 săptămâni de la prima perfuzie. Între administrarea dozelor de Briumvi trebuie menținut un interval minim de 5 luni.

Figura 1: Doze și schemă de administrare pentru Briumvi

Prima perfuzie Ziua 1	A doua perfuzie Ziua 15	Perfuziile ulterioare La interval de 6 luni
		

Abordarea terapeutică a RAP înainte de perfuzie

- Tratamentul cu Briumvi trebuie inițiat și supravegheat de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență, care are acces la mijloace adecvate de susținere medicală pentru tratarea reacțiilor severe, cum sunt reacțiile grave asociate perfuziei (RAP).
- Premedicație pentru RAP

Următoarele două premedicații trebuie administrate înainte de fiecare perfuzie cu Briumvi pentru a reduce frecvența și severitatea RAP:

- 100 mg metilprednisolon sau 10-20 mg dexametazonă (sau un echivalent) cu aproximativ 30-60 minute înainte de fiecare perfuzie cu Briumvi;
 - difenhidramină cu aproximativ 30-60 minute înainte de fiecare perfuzie cu Briumvi;
- În plus, poate fi avută în vedere și premedicația cu un antipiretic (de exemplu, paracetamol).

Instrucțiuni de diluare

- Briumvi trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. A nu se agita flaconul.
- Medicamentul este destinat exclusiv unei singure utilizări.
- Nu utilizați soluția dacă prezintă modificări de culoare sau conține particule.
- Briumvi trebuie diluat înainte de administrare. Soluțiile Briumvi pentru administrare intravenoasă sunt preparate prin diluarea medicamentului într-o pungă de perfuzie care conține soluție izotonă de clorură de sodiu 0,9%. Pentru prima perfuzie, diluați un flacon de medicament în punga de perfuzie (150 mg/250 ml), până la o concentrație finală de aproximativ 0,6 mg/ml.

Pentru perfuziile ulterioare, diluați trei flacoane de medicament în punga de perfuzie (450 mg/250 ml), până la o concentrație finală de aproximativ 1,8 mg/ml.

- Înainte de a începe perfuzia intravenoasă, conținutul pungii de perfuzie trebuie să fie la temperatura camerei.

Mod de administrare

- După diluare, Briumvi se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, printr-o linie dedicată.
- Perfuziile cu Briumvi nu trebuie administrate sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus.

Tabelul 1: Doze și schemă de administrare pentru Briumvi

	Cantitate și volum	Viteza de perfuzare	Durata
Prima perfuzie	150 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Se începe cu 10 ml pe oră în primele 30 minute • Se crește la 20 ml pe oră în următoarele 30 minute • Se crește la 35 ml pe oră în următoarea oră • Se crește la 100 ml pe oră în ultimele 2 ore 	4 ore
A doua perfuzie (după 2 săptămâni)	450 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Se începe cu 100 ml pe oră în primele 30 minute • Se crește la 400 ml pe oră în ultimele 30 minute 	1 oră
Perfuziile ulterioare (la interval de 24 săptămâni)²	450 mg în 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Se începe cu 100 ml pe oră în primele 30 minute • Se crește la 400 ml pe oră în ultimele 30 minute 	1 oră

¹Durata perfuziei poate fi mai mare dacă perfuzia este întreruptă sau dacă viteza de perfuzare este încetinită.

²Prima doză ulterioară trebuie administrată după 24 săptămâni de la prima perfuzie.

Abordarea terapeutică a RAP în timpul perfuziei și după perfuzie

Pacienții trebuie monitorizați în timpul perfuziei și timp de cel puțin o oră după finalizarea primelor două perfuzii.

În timpul perfuziei

- Ajustări ale perfuziei în caz de RAP

În caz de RAP în timpul oricărei perfuzii, vezi următoarele ajustări:

RAP cu potențial letal

Dacă există semne de RAP cu potențial letal sau invalidant în timpul unei perfuzii, perfuzia trebuie oprită imediat, iar pacientului trebuie să i se administreze tratament adecvat. Administrarea Briumvi trebuie oprită definitiv la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

RAP severe

Dacă un pacient manifestă o RAP severă, perfuzia trebuie întreruptă imediat, iar pacientului trebuie să i se administreze tratament simptomatic. Perfuzia trebuie reluată numai după remiterea tuturor simptomelor. În momentul reluării perfuziei, începeți cu jumătate din viteza de perfuzare de la momentul apariției RAP. Dacă viteza este tolerată, creșteți viteza după cum se descrie în Tabelul 1.

RAP ușoare până la moderată

Dacă un pacient manifestă o RAP ușoară până la moderată, viteza de perfuzare trebuie redusă la jumătate din viteza de la momentul apariției evenimentului. Această viteză redusă trebuie menținută cel puțin 30 minute. Dacă viteza redusă este tolerată, aceasta poate fi crescută apoi după cum se descrie în Tabelul 1.

După perfuzie

- Pacienții tratați cu Briumvi trebuie ținuți sub observație timp de cel puțin o oră după finalizarea primelor două perfuzii pentru depistarea oricărui simptom de RAP.
- Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la faptul că RAP pot surveni în decurs de 24 ore de la perfuzie.

Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă

- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C și, ulterior, timp de 8 ore la temperatura camerei.
- Din punct de vedere microbiologic, perfuzia preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2 °C-8 °C și, ulterior, 8 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.
- În cazul în care o perfuzie intravenoasă nu poate fi finalizată în aceeași zi, soluția rămasă trebuie aruncată.