

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Briumvi 150 mg koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg ublituximabu v 6 ml v koncentrácii 25 mg/ml. Konečná koncentrácia po zriedení je približne 0,6 mg/ml pre prvú infúziu a 1,8 mg/ml pre druhú infúziu a všetky následné infúzie.

Ublituximab je chimérická monoklonálna protilátka vytváraná v klone potkanej myelómovej bunkovej línie YB2/0 technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok [sterilný roztok]

Číry až opalizujúci a bezfarebný až slabožltý roztok.

pH roztoku je 6,3 až 6,7 a osmolalita je 340 až 380 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Briumvi je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcimi formami roztrúsenej sklerózy (*Relapsing forms of Multiple Sclerosis, RMS*) s aktívnym ochorením definovaným klinickými príznakmi alebo zobrazovacími metódami (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať a sledovať špecializovaní lekári so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou neurologických ochorení a s prístupom k príslušnému medicínskemu vybaveniu na liečbu silných reakcií, ako sú závažné reakcie súvisiace s infúziou (infusion related reactions, IRR).

#### Premedikácia pre reakcie súvisiace s infúziou

Na zníženie frekvencie a závažnosti reakcií súvisiacich s infúziou sa pred každou infúziou musia podať dva druhy premedikácie (perorálne, intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne) (pre ďalšie kroky na zníženie reakcií súvisiacich s infúziou pozri časť 4.4):

- 100 mg metylprednizolónu alebo 10-20 mg dexametazónu (alebo ekvivalentu) približne 30-60 minút pred každou infúziou,
- difenhydramín približne 30-60 minút pred každou infúziou.

Okrem toho sa môže zväžiť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamol).

## Dávkovanie

### *Prvá a druhá dávka*

Prvá dávka sa podáva ako 150 mg intravenózna infúzia (prvá infúzia), po ktorej o 2 týždne neskôr nasleduje 450 mg intravenózna infúzia (druhá infúzia) (pozri tabuľku 1).

### *Následné dávky*

Následné dávky sa podávajú ako jednorazové 450 mg intravenózne infúzie každých 24 týždňov (tabuľka 1). Prvá následná dávka 450 mg sa má podať 24 týždňov po prvej infúzii.

Medzi jednotlivými dávkami ublituximabu sa má zachovať minimálny interval 5 mesiacov.

## Úpravy infúzií v prípade reakcií súvisiacich s infúziou

### *Život ohrozujúce reakcie súvisiace s infúziou*

Ak sa počas infúzie vyskytnú prejavy život ohrozujúcej alebo zdraviu poškodzujúcej reakcie súvisiacej s infúziou, infúzia sa musí okamžite ukončiť a pacient má dostať vhodnú liečbu. U týchto pacientov sa musí liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.4).

### *Silné reakcie súvisiace s infúziou*

Ak sa u pacienta vyskytnú silné reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má okamžite ukončiť a pacient má dostať symptomatickú liečbu. Infúzia sa má znovu začať až po vymiznutí všetkých príznakov. Pri opätovnom začatí infúzie má byť rýchlosť infúzie polovičná, ako bola rýchlosť infúzie pri nástupe reakcií súvisiacich s infúziou. Ak je táto rýchlosť dobre tolerovaná, má sa zvýšiť, ako je opísané v tabuľke 1.

### *Mierne až stredne závažné reakcie súvisiace s infúziou*

Ak sa u pacienta vyskytnú mierne až stredne silné reakcie súvisiace s infúziou, rýchlosť infúzie sa má znížiť na polovičnú rýchlosť infúzie pri nástupe udalosti. Táto znížená rýchlosť sa má udržiavať aspoň počas 30 minút. Ak je znížená rýchlosť tolerovaná, rýchlosť infúzie sa potom môže zvýšiť, ako je opísané v tabuľke 1.

## Úpravy dávky počas liečby

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky. V prípade prerušenia podávania alebo zníženia rýchlosti infúzie z dôvodu reakcie súvisiacej s infúziou sa zvýši celkové trvanie infúzie, avšak nie celková dávka.

## Oneskorené alebo vynechané dávky

Ak sa infúzia vynechá, má sa podať čo najskôr, ako to je možné. S podaním po oneskorenej alebo vynechanej dávke sa nemá čakať do ďalšej plánovanej dávky. Medzi dávkami sa má zachovať 24-týždňový liečebný interval (s minimálnym obdobím 5 mesiacov) (pozri tabuľku 1).

## Osobitné populácie

### *Dospelí vo veku viac ako 55 rokov a starší pacienti*

Na základe obmedzených dostupných údajov (pozri časť 5.1 a časť 5.2) sa nepovažuje u pacientov vo veku viac ako 55 rokov úprava dávky za potrebnú.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakáva potreba úpravy dávky (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neočakáva potreba úpravy dávky (pozri časť 5.2).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Briumvi u detí a dospelých vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Po zriedení sa liek Briumvi podáva ako intravenózna infúzia linkou určenou výhradne na jeho podanie. Infúzie sa nemajú podávať ako rýchla intravenózna injekcia („push“) ani ako bolus.

### Tabuľka 1: Dávka a režim podávania

	Množstvo a objem	Rýchlosť infúzie	Trvanie infúzie <sup>1</sup>
<b>Prvá infúzia</b>	150 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• začať s 10 ml za hodinu počas prvých 30 minút</li><li>• zvýšiť na 20 ml za hodinu počas ďalších 30 minút</li><li>• zvýšiť na 35 ml za hodinu počas ďalšej hodiny</li><li>• zvýšiť na 100 ml za hodinu počas zostávajúcich 2 hodín</li></ul>	4 hodiny
<b>Druhá infúzia</b> (o 2 týždne neskôr)	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• začať so 100 ml za hodinu počas prvých 30 minút</li><li>• zvýšiť na 400 ml za hodinu počas zostávajúcich 30 minút</li></ul>	1 hodina
<b>Následné infúzie</b> (raz každých 24 týždňov) <sup>2</sup>	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• začať so 100 ml za hodinu počas prvých 30 minút</li><li>• zvýšiť na 400 ml za hodinu počas zostávajúcich 30 minút</li></ul>	1 hodina

<sup>1</sup> Infúzia môže trvať dlhšie, ak sa preruší alebo spomalí.

<sup>2</sup> Prvá následná infúzia sa má podať 24 týždňov po prvej infúzii.

Intravenózne infúzne roztoky sa pripravujú zriedením lieku v infúznom vaku obsahujúcom injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na konečnú koncentráciu 0,6 mg/ml pre prvú infúziu a 1,8 mg/ml pre druhú infúziu a všetky následné infúzie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká aktívna infekcia (pozri časť 4.4).

- Ťažko imunokompromitovaní pacienti (pozri časť 4.4).
- Známe aktívne malignity.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

##### Reakcie súvisiace s infúziou (IRR)

Príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať horúčku, triašku, bolesť hlavy, tachykardiu, nevoľnosť, bolesť brucha, podráždenie hrdla, erytém a anafylaktickú reakciu (pozri časť 4.8).

Na zníženie frekvencie a závažnosti reakcií súvisiacich s infúziou majú byť pacienti premedikovaní kortikosteroidom a antihistaminikom (pozri časť 4.2). Môže sa tiež zvážiť pridanie antipyretika (napr. paracetamol). Pacientov liečených ublituximabom je potrebné počas infúzie sledovať. Pacientov treba sledovať aspoň jednu hodinu po ukončení prvých dvoch infúzií. Ak sa nespozorujú reakcie súvisiace s infúziou a/alebo precitlivosť, po následných infúziách sa sledovanie nevyžaduje. Lekári majú informovať pacientov o tom, že reakcie súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť až do 24 hodín po infúzii.

Pre pokyny na dávkovanie pre pacientov, u ktorých sa vyskytnú príznaky reakcií súvisiacich s infúziou, pozri časť 4.2.

##### Infekcia

U pacientov s aktívnou infekciou sa podanie musí odložiť až do vyliečenia infekcie.

Pred podaním lieku sa odporúča overiť imunitný stav pacienta, pretože ťažko imunokompromitovaní pacienti (napr. významná neutropénia alebo lymfopénia) nesmú byť liečení (pozri časť 4.3 a 4.8).

Ublituximab predstavuje potenciál pre vznik závažných, niekedy život ohrozujúcich alebo smrteľných infekcií (pozri časť 4.8).

Väčšina závažných infekcií, ktoré sa vyskytli v kontrolovaných klinických skúšaní pri relabujúcich formách sklerózy multiplex (RMS), sa vyliečila. Vyskytli sa 3 úmrtia súvisiace s infekciou, všetky u pacientov liečených ublituximabom. Infekcie vedúce k úmrtiu zahŕňali poosýpkovú encefalitídu, pneumóniu a pooperačnú salpingitídu po mimomaternicovom tehotenstve.

##### *Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)*

U pacientov liečených protilátkami proti CD20 sa veľmi zriedkavo pozorovala John Cunningham vírusová (JCV) infekcia spôsobujúca PML, ktorá bola väčšinou spojená s rizikovými faktormi (napr. populácia pacientov, lymfopénia, pokročilý vek, polyterapia imunosupresívami).

Lekári majú byť ostražití, čo sa týka skorých prejavov a príznakov PML, ktoré môžu zahŕňať akýkoľvek nový nástup alebo zhoršenie neurologických prejavov a príznakov, keďže tie môžu byť podobné ochoreniu MS.

Ak existuje podozrenie na PML, podávanie ublituximabu sa má prerušiť. Má sa zvážiť vyhodnotenie zahŕňajúce zobrazenie magnetickou rezonanciou (MRI), najlepšie s použitím kontrastnej látky (porovnanie so skenom MRI pred liečbou), potvrdzujúce testovanie mozgovomiechového moku na prítomnosť deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) JCV a opakované neurologické vyhodnotenia. Ak sa potvrdí PML, liečba sa musí natrvalo ukončiť.

### *Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV)*

U pacientov liečených protilátkami proti CD20 sa pozorovala reaktivácia HBV, v niektorých prípadoch vedúca k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a úmrtiu.

Pred začatím liečby sa má podľa lokálnych usmernení u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti s aktívnym HBV (t.j. aktívna infekcia potvrdená pozitívnymi výsledkami testovania na HBsAg a anti-HB) sa nesmú liečiť ublituximabom. Pacienti s pozitívnou sérológiou (t.j. negatívni na HBsAg a pozitívni na protilátku proti jadru BH (HBcAb+) alebo nosiči HBV (pozitívni na povrchový antigén, HBsAg+)) majú pred začatím liečby absolvovať konzultáciu u lekára so špecializáciou na pečenné ochorenia a majú sa sledovať a liečiť podľa lokálnych medicínskych štandardov na zabránenie reaktivácie hepatitídy B.

### Očkovania

Bezpečnosť očkovania živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami počas alebo po liečbe sa neskúmalo a očkovanie živými oslabenými alebo živými očkovacími látkami sa počas liečby a do upravenia počtov B-buniek neodporúča (pozri časť 5.1).

Všetky očkovania sa majú podať podľa usmernení pre očkovanie najmenej 4 týždne pred začatím liečby v prípade živých alebo živých oslabených očkovacích látok a vždy, keď je to možné, najmenej 2 týždne pred začatím liečby v prípade inaktivovaných očkovacích látok.

### *Očkovanie detí narodených matkám liečeným ublituximabom počas gravidity*

U detí matiek liečených ublituximabom počas gravidity sa pred potvrdením upravenia počtov B-buniek nemajú podávať živé ani živé oslabené očkovacie látky. Nízky počet B-buniek u týchto detí môže zvýšiť riziká spojené s podávaním živých alebo živých oslabených očkovacích látok. Pred očkovaním sa u novorodencov a dojčiat odporúča meranie hladín CD19-pozitívnych B-buniek.

Inaktivované očkovacie látky sa môžu podľa indikácie podať pred upravením počtov B-buniek. Má sa však zvážiť vyhodnotenie imunitnej odpovede na očkovanie vrátane konzultácie s kvalifikovaným odborným lekárom na určenie toho, či bola vyvolaná ochranná imunitná odpoveď.

Bezpečnosť a načasovanie očkovania sa má prebrať s lekárom dieťaťa (pozri časť 4.6).

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

### Očkovania

Bezpečnosť očkovania živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami po liečbe ublituximabom sa neskúmalo a očkovanie živými oslabenými alebo živými očkovacími látkami sa počas liečby alebo do upravenia počtu B-buniek neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

### Imunosupresíva

Súbežne s ublituximabom sa neodporúča používanie iných imunosupresív okrem kortikosteroidov na symptomatickú liečbu relapsov.

Pri začatí liečby liekom Briumvi po imunosupresívnej liečbe alebo pri začatí imunosupresívnej liečby po liečbe liekom Briumvi sa má zvážiť potenciál prekrývania farmakodynamických účinkov (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti). Pri predpisovaní lieku Briumvi treba postupovať opatrne a zvážiť farmakodynamické vlastnosti iných druhov liečby modifikujúcich ochorenie MS.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby ublituximabom a aspoň 4 mesiace po poslednej infúzii (pozri nižšie časti 5.1 a 5.2).

##### Gravidita

Ublituximab je monoklonálna protilátka imunoglobulínového podtypu G1 a pre imunoglobulíny je známe, že prechádzajú bariérou placenty.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití ublituximabu u gravidných žien. U novorodencov a dojčiat narodených matkám, ktoré boli počas gravidity vystavené ublituximabu, sa má zvážiť odloženie očkovania živými alebo živými oslabenými očkovacími látkami. U novorodencov a dojčiat vystavených ublituximabu sa nezozbierali žiadne údaje o počte B-buniek a možné trvanie zníženia počtov B-buniek u novorodencov a dojčiat nie je známe (pozri časť 4.4).

U detí narodených matkám vystaveným iným protilátkam proti CD20 počas gravidity sa hlásili prechodne nízke počty periférnych B-buniek a lymfocytopenia.

V pre- a postnatálnych štúdiách vývoja sa hlásila reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Treba sa vyhnúť používaniu lieku Briumvi počas gravidity, ak potenciálny prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa ublituximab vylučuje do ľudského mlieka. Pre ľudské IgG je známe, že sa vylučujú do materského mlieka počas prvých dní po pôrode, pričom sa čoskoro znižujú na nízke koncentrácie. Z toho dôvodu sa počas tohto krátkeho obdobia nedá vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Neskôr sa ublituximab môže používať počas dojčenia, ak si to klinický stav vyžaduje.

##### Fertilita

Predklinické údaje získané na základe štúdií celkovej toxicity u opíc rodu cynomolgus neodhalili žiadne osobitné riziko týkajúce sa reprodukčných orgánov (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Liek Briumvi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najdôležitejšie a najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú reakcie súvisiace s infúziou (45,3 %) a infekcie (55,8 %).

## Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 2 sú zhrnuté nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s používaním ublituximabu. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánových systémov a frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej frekvencie.

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	infekcie horných dýchacích ciest, infekcie dýchacích ciest	infekcie vírusom Herpes, infekcie dolných dýchacích ciest
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Neutropénia
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		bolesť končatiny
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	reakcie súvisiace s infúziou <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Príznaky hlásené ako reakcie súvisiace s infúziou do 24 hodín po infúzii sú opísané nižšie v odstavci „Reakcie súvisiace s infúziou“.

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Reakcie súvisiace s infúziou*

V aktívne kontrolovaných skúšaníach RMS zahŕňali príznaky reakcií súvisiacich s infúziou horúčku, triašku, bolesť hlavy, tachykardiu, nevoľnosť, bolesť brucha, podráždenie hrdla, erytém a anafylaktickú reakciu. Reakcie súvisiace s infúziou boli primárne mierne až stredne silné. Frekvencia výskytu reakcií súvisiacich s infúziou u pacientov liečených ublituximabom bola 45,3 %, s najvyššou frekvenciou výskytu pri prvej infúzii (40,4 %). Frekvencia výskytu reakcií súvisiacich s infúziou bola pri druhej infúzii 8,6 % a potom klesala. U 1,7 % pacientov sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou, ktoré viedli k prerušeniu liečby. U 0,4 % pacientov sa vyskytli závažné reakcie súvisiace s infúziou. Nevyskytli sa žiadne smrteľné reakcie súvisiace s infúziou.

### *Infekcia*

V aktívne kontrolovaných skúšaníach RMS bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné infekcie v skupine s ublituximabom 5,0 % v porovnaní s 2,9 % v skupine s teriflunomidom. Celková miera výskytu infekcií u pacientov liečených ublituximabom bola podobná ako u pacientov liečených teriflunomidom (55,8 % oproti 54,4 %, v uvedenom poradí). Infekcie boli prevažne mierne až stredne silné a pozostávali primárne z infekcií súvisiacich s dýchacími cestami (hlavne nazofaryngitída a bronchitída). Infekcie horných dýchacích ciest sa vyskytli u 33,6 % pacientov liečených ublituximabom a u 31,8 % pacientov liečených teriflunomidom. Infekcie dolných dýchacích ciest sa vyskytli u 5,1 % pacientov liečených ublituximabom a u 4,0 % pacientov liečených teriflunomidom.

### *Laboratórne abnormality*

### Zníženie hladiny imunoglobulínov

V aktívne kontrolovaných skúšaníach RMS viedla liečba ublituximabom k zníženiu hladiny celkových imunoglobulínov počas kontrolovanej fázy štúdií, ktoré sa vyznačovalo hlavne znížením IgM. Podiel



pacientov liečených ublituximabom, u ktorých sa na začiatku štúdie hlásili hladiny IgG, IgA a IgM pod dolnou hranicou normálnej hodnoty (*Lower Limit of Normal*, LLN), bol 6,3 %, 0,6 % a 1,1 %, v uvedenom poradí. Po liečbe bol podiel pacientov, u ktorých sa v 96. týždni hlásili hladiny IgG, IgA a IgM pod LLN 6,5 %, 2,4 % a 20,9 %, v uvedenom poradí.

### Lymfocyty

V aktívne kontrolovaných skúšaniach RMS sa v 1. týždni pozorovalo prechodné zníženie počtu lymfocytov u 91 % pacientov liečených ublituximabom. Väčšina znížení počtu lymfocytov sa pozorovala pre daného pacienta liečeného ublituximabom len raz a upravila sa do 2. týždňa, v ktorom sa znížený počet lymfocytov hlásil len u 7,8 % pacientov. Všetky zníženia hladín lymfocytov boli 1. (< LLN 800 buniek/mm<sup>3</sup>) a 2. (medzi 500 a 800 buniek/mm<sup>3</sup>) stupňa závažnosti.

### Počet neutrofilov

V aktívne kontrolovaných skúšaniach RMS sa pozorovalo zníženie počtu neutrofilov < LLN u 15 % pacientov liečených ublituximabom v porovnaní s 22 % pacientov liečených teriflunomidom. Väčšina znížení počtu neutrofilov bola prechodná (pre daného pacienta liečeného ublituximabom pozorovaná len raz) a 1. (medzi <LLN a 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>) a 2. (medzi 1 000 a 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>) stupňa závažnosti. Približne 1 % pacientov v skupine s ublituximabom malo neutropéniu 4. stupňa oproti 0 % v skupine s teriflunomidom. Jeden pacient liečený ublituximabom so 4. stupňom (< 500 buniek/mm<sup>3</sup>) neutropéniu vyžadoval špecifickú liečbu faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti z klinických skúšaní RMS s vyššími dávkami, ako je schválená intravenózna dávka ublituximabu. Najvyššia doteraz testovaná dávka u pacientov s RMS je 600 mg (štúdia na stanovenie dávky fázy II pri RMS). Nežiaduce reakcie boli konzistentné s bezpečnostným profilom pre ublituximab v pivotných klinických štúdiách.

Pre prípad predávkovania neexistuje žiadne špecifické antidotum. Infúzia sa má okamžite prerušiť a pacienta treba sledovať kvôli reakciám súvisiacim s infúziou (pozri časť 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AG14.

#### Mechanizmus účinku

Ublituximab je chimérická monoklonálna protilátka, ktorá je selektívne cielená na bunky exprimujúce proteín CD20.

CD20 je povrchový antigén nachádzajúci sa na prekurzoroch B-buniek, zrelých a pamäťových B-bunkách, avšak nie je exprimovaný na lymfoidných kmeňových bunkách a plazmatických bunkách. Väzba ublituximabu na CD20 indukuje lýzu CD20+ B-buniek primárne sprostredkovanú bunkovou cytotoxicitou závislou od protilátok (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC) a v menšom rozsahu prostredníctvom cytotoxicity závislej od komplementu (*Complement-Dependent*

*Cytotoxicity*, CDC). Z dôvodu špecifického vzorca glykozylácie Fc časti vykazuje ublituximab zvýšenú afinitu pre FcγRIIIa (CD16) a bunkovú cytolyzu voči B-bunkám závislú od protilátok.

### Farmakodynamické účinky

Ako očakávaný farmakologický účinok vedie liečba ublituximabom k rýchlemu vyčerpaniu CD19+ buniek v krvi prvý deň po liečbe. Tento účinok sa udržal počas celého liečebného obdobia. Pre počty B-buniek sa používa CD19, keďže prítomnosť ublituximabu interferuje s analytickým rozpoznávaním CD20.

V štúdiách fázy III viedla liečba ublituximabom k mediánu zníženia počtu CD19+ B-buniek o 97 % od počiatočných hodnôt po prvej infúzii, a to v oboch štúdiách, a počty zostali na tejto úrovni počas celého trvania liečby.

V štúdiách fázy III došlo u 5,5 % pacientov medzi každou dávkou ublituximabu k doplneniu počtu B-buniek (> dolná hranica normálu (LLN) alebo na počiatočnú hodnotu) najmenej v jednom časovom bode.

Najdlhší čas sledovania po poslednej infúzii ublituximabu v štúdiách fázy III naznačuje, že medián času do doplnenia B-buniek (návrat k počiatočnej hodnote/LLN, podľa toho, k čomu dôjde skôr) bol 70 týždňov.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť ublituximabu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, dvojito maskovaných („*double-dummy*“) klinických skúšaniach kontrolovaných aktívnym komparátorom (ULTIMATE I a ULTIMATE II) s identickým dizajnom u pacientov s RMS (podľa kritérií McDonald 2010) a dôkazom aktívneho ochorenia (definovaného klinickými príznakmi alebo zobrazovacími metódami) v priebehu posledných dvoch rokov. Dizajn štúdie a počiatočné charakteristiky študijnej populácie sú zhrnuté v tabuľke 3.

Demografické a počiatočné charakteristiky boli medzi oboma liečebnými skupinami dobre vyvážené. Pacienti dostávali buď: (1) ublituximab 450 mg a perorálne placebo alebo (2) teriflunomid 14 mg a infúziu placebo. Perorálna liečba (aktívna alebo placebo) sa začala v 1. deň 1. týždňa a liečba pokračovala až do posledného dňa 95. týždňa. Infúzie (aktívne alebo placebo) sa začali v 1. deň 1. týždňa v dávke 150 mg, potom sa zvýšili na 450 mg v 15. deň 3. týždňa a pokračovali v dávke 450 mg 24. týždeň, 48. týždeň a 72. týždeň.

**Tabuľka 3: Dizajn štúdie, demografické a počiatočné charakteristiky**

Názov štúdie	Štúdia 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Štúdia 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
<b>Dizajn štúdie</b>				
Študijná populácia	Pacienti s RMS			
Anamnéza ochorenia pri skríningu	Najmenej dva relapsy v priebehu posledných dvoch rokov, jeden relaps v priebehu posledného roka alebo prítomnosť gadolínium (Gd) zvýraznenej T1 lézie v priebehu posledného roka, EDSS* medzi 0 a 5,5, vrátane			
Trvanie štúdie	2 roky			
Liečebné skupiny	Skupina A: ublituximab 450 mg i.v. infúzia + perorálne placebo Skupina B: teriflunomid 14 mg perorálne + i.v. infúzia placeba			
<b>Počiatočné charakteristiky</b>	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Medián veku (roky)	36,2	37,0	34,5	36,2
Vekový rozsah (roky) pri zaradení do štúdie	18-55	18-55	18-55	18-55
Rozdelenie pohlaví (% muži/% ženy)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Priemer/medián trvania ochorenia od diagnózy (roky)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pacienti predtým neliečení liečbou modifikujúcou ochorenie (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Priemerný počet relapsov v priebehu posledného roka	1,3	1,4	1,3	1,2
Priemerná hodnota EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Podiel pacientov s Gd-zvýraznenými T1 léziami	43,2	42,3	51,8	49,6

\* Rozšírená stupnica stavu zdravotného postihnutia (*Expanded Disability Status Scale*)

\*\* Pacienti, ktorí neboli liečení žiadnou liečbou RMS v priebehu posledných 5 rokov pred randomizáciou.

Kľúčové klinické a MRI výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 4.

Výsledky týchto štúdií ukazujú, že ublituximab významne potlačil výskyt relapsov a subklinickú aktivitu ochorenia meranú pomocou MRI v porovnaní s perorálne podávaným teriflunomidom, 14 mg.

**Tabuľka 4: Kľúčové klinické a MRI koncové ukazovatele zo štúdií ULTIMATE I a ULTIMATE II**

	<b>Štúdia 1 (ULTIMATE I)</b>		<b>Štúdia 2 (ULTIMATE II)</b>	
<b>Koncové ukazovatele</b>	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
<b>Klinické koncové ukazovatele<sup>1</sup></b>				
Aualizovaná miera relapsov ( <i>Annualised Relapse Rate</i> , ARR) (primárny koncový ukazovateľ)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relatívne zníženie	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Podiel pacientov bez relapsu v 96. týždni	86 %	74 %	87 %	72 %
Podiel pacientov s potvrdenou progresiou postihnutia v 12. týždni <sup>2,3</sup>	5,2 % ublituximab oproti 5,9 % teriflunomid			
Zníženie rizika (združená analýza) <sup>4</sup>	16 % (p = 0,5099)			
Podiel pacientov bez dôkazu aktivity ochorenia ( <i>No Evidence of Disease Activity</i> , NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) <sup>7</sup>		(p < 0,0001) <sup>7</sup>	
<b>Koncové ukazovatele MRI<sup>5</sup></b>				
Priemerný počet Gd-zvýraznených T1 lézií na MRI sken <sup>6</sup>	0,016	0,491	0,009	0,250
Relatívne zníženie	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Priemerný počet nových a/alebo zväčšujúcich sa T2 hyperintenzívnych lézií na MRI sken <sup>6</sup>	0,213	2,789	0,282	2,831
Relatívne zníženie	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

<sup>1</sup> Na základe modifikovanej randomizovanej populácie (*Modified Intent to Treat* (mITT) definovanej ako všetci randomizovaní pacienti, ktorí dostali aspoň jednu infúziu študovaného lieku a vykonalo sa u nich počiatočné hodnotenie účinnosti a hodnotenie účinnosti po začatí liečby. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 272).

<sup>2</sup> Prospektívne združené údaje zo štúdie 1 a štúdie 2: ublituximab (N = 543), teriflunomid (N = 546).

<sup>3</sup> Definovaný ako zvýšenie o 1,0 bodu alebo viac od počiatočného skóre EDSS pre pacientov s počiatočným skóre 5,5 alebo menej, alebo o 0,5 bodu alebo viac, keď bolo počiatočné skóre vyššie ako 5,5, Kaplanove-Meierove odhady v 96. týždni.

<sup>4</sup> Na základe pomeru rizík.

<sup>5</sup> Na základe populácie MRI-mITT (mITT pacienti, u ktorých sa vykonalo počiatočné MRI a MRI po začatí liečby). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 267).

<sup>6</sup> V 96. týždni.

<sup>7</sup> Nominálna hodnota p.

### Imunogenita

Počas liečebného obdobia sa sérové vzorky pacientov s RMS testovali na protilátky proti ublituximabu. V skúšaníach klinickej účinnosti a bezpečnosti malo 81 % pacientov liečených ublituximabom pozitívne výsledky testovania protilátok proti lieku (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) v jednom alebo viacerých časových bodoch počas 96-týždňového obdobia liečby. Prítomnosť ADA bola väčšinou prechodná (v 96. týždni bolo na ADA pozitívnych 18,5 % pacientov). Neutralizačná aktivita sa detegovala u 6,4 % pacientov liečených ublituximabom. Prítomnosť ADA alebo

neutralizačných protilátok nemala žiadny pozorovateľný vplyv na bezpečnosť ani účinnosť ublituximabu.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ublituximabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe roztrúsenej sklerózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

V štúdiách RMS boli farmakokinetické vlastnosti ublituximabu po opakovaných intravenózných infúziách opísané prostredníctvom dvojdielného modelu s prvostupňovou elimináciou a farmakokinetickými parametrami typickými pre monoklonálnu protilátku IgG1. Expozície ublituximabu sa u pacientov s RMS zvyšovali úmerne dávke (t.j. lineárne farmakokinetické vlastnosti) v rozsahu dávok 150 až 450 mg. Podanie 150 mg ublituximabu intravenóznou infúziou v 1. deň, po ktorom nasledovalo 450 mg ublituximabu intravenóznou infúziou počas jednej hodiny v 15. deň, 24. týždeň a 48. týždeň viedlo ku geometrickej priemernej hodnote AUC v rovnovážnom stave 3 000 µg/ml na deň (CV = 28 %) a priemernej maximálnej koncentrácii 139 µg/ml (CV = 15 %).

### Absorpcia

Ublituximab sa podáva ako intravenózna infúzia. Nevykonali sa žiadne štúdie skúmajúce iné cesty podávania.

### Distribúcia

V populačnej farmakokinetickej analýze pre ublituximab sa centrálny distribučný objem odhadoval na 3,18 l a periférny distribučný objem sa odhadoval na 3,6 l.

### Biotransformácia

Metabolizmus ublituximabu sa priamo neskúmal, pretože protilátky sa vylučujú hlavne katabolizmom (t.j. rozpadom na peptidy a aminokyseliny).

### Eliminácia

Po intravenózne infúzií 150 mg ublituximabu v 1. deň, po ktorom nasledovalo podanie 450 mg ublituximabu v 15. deň, 24. týždeň a 48. týždeň, bol priemerný koncový polčas eliminácie ublituximabu odhadovaný na 22 dní.

### Osobitné populácie

#### *Pediatrická populácia*

Na skúmanie farmakokinetických vlastností ublituximabu u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov sa nevykonali žiadne štúdie.

#### *Dospelí vo veku viac ako 55 rokov*

Z dôvodu obmedzených klinických skúseností nie sú k dispozícii žiadne špecifické farmakokinetické štúdie s ublituximabom u pacientov vo veku ≥ 55 rokov (pozri časť 4.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne špecifické štúdie s ublituximabom.

Do klinických štúdií boli zahrnutí pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek. U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek neexistujú žiadne skúsenosti. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však neočakáva potreba úpravy dávky, pretože ublituximab sa nevylučuje močom.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne špecifické štúdie s ublituximabom.

Keďže pečevý metabolizmus monoklonálnych protilátok, ako je ublituximab, je zanedbateľný, neočakáva sa žiadny vplyv poruchy funkcie pečene na jeho farmakokinetické vlastnosti. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa preto neočakáva potreba úpravy dávky.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a *in vitro* štúdií mutagenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S ublituximabom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

V rozšírenej štúdií pre- a postnatálneho vývoja boli gravidným opiciam rodu cynomolgus týždenne podávané intravenózne dávky 30 mg/kg ublituximabu (zodpovedajúce hodnote AUC 26-násobne vyššej ako je hodnota AUC u pacientov dostávajúcej maximálnu odporúčanú dávku) počas prvého, druhého alebo tretieho trimestra gravidity, čo viedlo k úmrtiu matiek a stratám plodu. Patologické pozorovania u exponovaných samíc zahŕňali viaceré orgánové systémy (tromby vo viacerých orgánoch, cievna nekróza v črevách a pečeni, zápal a edém v pľúcach a srdci) ako aj placentu a tieto nálezy boli konzistentné s imunitne sprostredkovanými nežiaducimi účinkami sekundárnymi k imunogenite.

U mláďat samíc exponovaných počas prvého trimestra gravidity neboli prítomné žiadne abnormality. U dvoch mláďat samíc, ktorým bol liek podávaný počas druhého semestra gravidity, boli pozorované externé, cievne a skeletálne abnormality. Histopatologické hodnotenia odhalili minimálnu až stredne ťažkú degeneráciu/nekrózu v mozgu. Nálezy u plodov zahŕňali kontraktúry a abnormálne flexie viacerých končatín a chvosta, skrátenu čelúšť, predĺženú kalvu, zväčšenie uší a/alebo kranio-mandibulárne abnormality, ktoré sa pripisovali nekróze mozgu. Tieto nálezy potenciálne súviseli s imunogénnou odpoveďou ublituximabu u matiek, ktorá ovplyvnila prenos živín placentou.

Prítomnosť ublituximabu v materskom mlieku sa nevyhodnocovala.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný  
Citrónan sodný (E 331)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E 507)  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

#### Zriedený intravenózný infúzný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne počas 8 hodín pri izbovej teplote.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravená infúzia použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne 8 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Netraste ani neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

6 ml koncentráту v sklenenej injekčnej liekovke. Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka alebo 3 injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

#### Pokyny na zriedenie

Liek Briumvi má pripravovať zdravotnícky pracovník použitím aseptického techniky. Injekčnou liekovkou netraste.

Liek je určený len na jednorazové použitie.

Roztok nepoužívajte, ak je sfarbený alebo ak obsahuje cudzie častice.

Tento liek sa musí pred podaním zriediť. Roztok na intravenózne podanie sa pripravuje zriedením lieku v infúznom vaku obsahujúcom izotonický injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi ublituximabom a polyvinylchloridovými (PVC) alebo polyolefínovými (PO) vakmi a súpravami na intravenózne podávanie.

Pri prvej infúzii zriedte jednu injekčnú liekovku lieku do infúzneho vaku (150 mg/250 ml) na konečnú koncentráciu približne 0,6 mg/ml.

Pri ďalších infúziách zriedte tri injekčné liekovky lieku do infúzneho vaku (450 mg/250 ml) na konečnú koncentráciu približne 1,8 mg/ml.

Pred začatím intravenózne infúzie má mať obsah infúzneho vaku izbovú teplotu (20 °C - 25 °C).

V prípade, že nie je možné intravenóznou infúziou dokončiť v ten istý deň, zvyšný roztok zlikvidujte.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 31. mája 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Briumvi 150 mg koncentrát na infúzny roztok  
ublituximab  
150 mg/6 ml  
Na intravenózne použitie po zriedení.

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg ublituximabu v 6 ml (25 mg/ml)

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný  
Citrónan sodný  
Polysorbát 80  
Kyselina chlorovodíková  
Voda na injekcie

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok  
150 mg/6 ml  
1 injekčná liekovka  
3 injekčné liekovky

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie po zriedení.  
Injekčnou liekovkou netraste.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španielsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/23/1730/001 (balenie s 1 liekovkou)

EU/1/23/1730/002 (balenie s 3 liekovkami)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Briumvi 150 mg koncentrát na infúzny roztok, sterilný koncentrát  
ublituximab  
Na intravenózne i.v. použitie po zriedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

150 mg/6 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Briumvi 150 mg koncentrát na infúzny roztok ublituximab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Briumvi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete liek Briumvi
3. Ako sa podáva liek Briumvi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Briumvi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je liek Briumvi a na čo sa používa

##### Čo je liek Briumvi

Liek Briumvi obsahuje liečivo ublituximab. Je to typ bielkoviny nazývanej monoklonálna protilátka. Protilátky pôsobia pripojením sa na špecifické ciele vo vašom tele.

##### Na čo sa liek Briumvi používa

Liek Briumvi sa používa na liečbu dospelých s relabujúcimi formami roztrúsenej sklerózy (*relapsing forms of multiple sclerosis, RMS*), pri ktorých má pacient vzplanutia ochorenia (relapsy) nasledované obdobiami s miernymi príznakmi alebo bez príznakov.

##### Čo je roztrúsená skleróza

Roztrúsená skleróza (MS) ovplyvňuje centrálny nervový systém, najmä nervy v mozgu a mieche. Pri ochorení MS biele krvinky nazývané B-bunky, ktoré sú súčasťou imunitného systému (obranného systému tela), fungujú nesprávne a napádajú ochrannú vrstvu (nazývanú myelínový plášť) okolo nervových buniek, čo spôsobuje ich zápal a poškodenie. Pri rozpade myelínového plášťa prestávajú nervy správne fungovať a spôsobujú príznaky MS. Príznaky MS závisia od toho, ktorá časť centrálného nervového systému je postihnutá a môžu zahŕňať problémy s chôdzou a rovnováhou, slabosť svalov, necitlivosť, dvojité a rozmazané videnie, zlú koordináciu a problémy s močovým mechúrom.

Pri relabujúcich formách MS má pacient opakované záchvaty príznakov (relapsy), ktoré sa môžu vyskytnúť náhle do niekoľkých hodín alebo pomaly v priebehu niekoľkých dní. Medzi relapsmi

príznaky vymiznú alebo sa zlepšia, avšak poškodenie sa môže zväčšovať a viesť k trvalému postihnutiu.

### **Ako funguje liek Briumvi?**

Liek Briumvi pôsobí pripojením sa k cieľu nazývanému CD20 na povrchu B-buniek. B-bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú súčasťou imunitného systému. Pri roztrúsenej skleróze imunitný systém napáda ochrannú vrstvu okolo nervových buniek. B-bunky sú súčasťou tohto procesu. Liek Briumvi je cieleň voči B-bunkám a odstraňuje ich, čím znižuje riziko relapsu, vedie k úľave od príznakov a spomaľuje progresiu ochorenia.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete liek Briumvi**

### **Nesmiete dostať liek Briumvi:**

- ak ste **alergický** na ublituximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak trpíte ťažkou infekciou,
- ak vám povedali, že máte závažné problémy s imunitným systémom alebo
- ak máte rakovinu.

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako dostanete liek Briumvi.

### **Upozornenia a opatrenia**

**Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako dostanete liek Briumvi**, ak sa vás týka niečo z nasledovného. Váš lekár môže rozhodnúť, že odloží vašu liečbu liekom Briumvi alebo že nemôžete dostať liek Briumvi ak:

- máte **infekciu**. Váš lekár počká, kým sa infekcia vylieči predtým, ako vám podá liek Briumvi.
- ak ste niekedy mali **hepatitídu B** alebo ak ste nosičom vírusu hepatitídy B. Je to kvôli tomu, že lieky, ako je liek Briumvi, môžu spôsobiť opätovnú aktiváciu vírusu hepatitídy B. Pred liečbou liekom Briumvi váš lekár skontroluje, či u vás existuje riziko infekcie hepatitídy B. U pacientov s hepatitídou B alebo nosičov vírusu hepatitídy B sa vykoná krvný test a lekár ich bude sledovať ohľadne prejavov infekcie hepatitídy B.
- ak ste nedávno dostali očkovaciu látku alebo máte dostať očkovaciu látku v blízkej budúcnosti.
- ak máte **rakovinu** alebo ak ste v minulosti mali rakovinu. Váš lekár môže rozhodnúť, že odloží vašu liečbu na neskôr.

### **Reakcie súvisiace s infúziou**

- Najčastejšími vedľajšími účinkami lieku Briumvi sú reakcie súvisiace s infúziou, typ alergických reakcií, ktoré sa vyvinú počas alebo krátko po podaní lieku. Môžu byť závažné.
- Príznaky reakcie súvisiacej s infúziou môžu zahŕňať:
  - svrbenie kože,
  - žihľavku,
  - začervenanie tváre alebo kože,
  - podráždenie hrdla,
  - problémy s dýchaním,
  - opuch jazyka alebo hrdla,
  - sipot,
  - triašku,
  - horúčku,
  - bolesť hlavy,

- závrat,
  - pocit mdlôb,
  - nevoľnosť,
  - bolesť brucha,
  - rýchly tlkot srdca.
- **Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou alebo ak si myslíte, že máte akúkoľvek reakciu súvisiacu s infúziou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.** Reakcie súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo až do 24 hodín po infúzii.
  - Na zníženie rizika výskytu reakcie súvisiacej s infúziou vám váš lekár pred každou infúziou lieku Briumvi podá lieky (pozri časť 3) a počas infúzie vás bude pozorne sledovať.
  - Ak sa u vás vyskytne reakcia na infúziu, váš lekár bude možno musieť infúziu zastaviť alebo spomaliť.

### Infekcie

- Ak máte infekciu alebo si myslíte, že máte infekciu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako dostanete liek Briumvi. Váš lekár počká, kým sa infekcia vylieči predtým, ako vám podá liek Briumvi.
- S liekom Briumvi môžete byť náchylnejší na infekcie. Je to preto, že imunitné bunky, na ktoré je cieleň liek Briumvi, pomáhajú tiež bojovať proti infekciám.
- **Ak sa u vás vyskytne infekcia alebo akýkoľvek z nasledujúcich prejavov infekcie počas liečby liekom Briumvi alebo po nej, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:**
  - horúčka alebo triaška,
  - kašeľ, ktorý neustáva,
  - herpes (ako je opar, pásový opar alebo vredy na pohlavných orgánoch).
- **Ak si myslíte, že vaše ochorenie MS sa zhoršuje alebo ak si všimnete akékoľvek nové príznaky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.** Je to kvôli veľmi zriedkavej a život ohrozujúcej infekcii mozgu nazývanej progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), ktorá môže spôsobiť príznaky podobné ochoreniu MS. PML sa môže vyskytnúť u pacientov užívajúcich lieky, ako je liek Briumvi, a iné lieky používané na liečbu MS.
- **Povedzte svojmu partnerovi/partnerke alebo opatrovateľovi** o tom, že sa liečite liekom Briumvi. Môžu si všimnúť príznaky PML, ktoré si vy nevšimnete, ako sú výpadky pamäte, problémy s rozmyšľaním, ťažkosti s chôdzou, strata zraku, zmena spôsobu, akým hovoríte, ktoré bude možno váš lekár musieť preskúmať.

### Očkovania

- Ak ste nedávno dostali očkovaciu látku alebo máte dostať očkovaciu látku v blízkej budúcnosti, povedzte to svojmu lekárovi.
- Váš lekár skontroluje, či budete pred začatím liečby liekom Briumvi potrebovať akékoľvek očkovanie. Očkovacie látky nazývané živé alebo živé oslabené očkovacie látky musíte dostať najmenej 4 týždne pred začatím liečby liekom Briumvi. Počas liečby liekom Briumvi nesmiete dostať živé ani živé oslabené očkovacie látky, až kým vám váš lekár nepovie, že váš imunitný systém už nie je oslabený.
- Ak je to možné, iné typy očkovacích látok nazývané inaktivované očkovacie látky máte dostať najmenej 2 týždne pred začatím liečby liekom Briumvi. Ak chcete dostať akékoľvek inaktivované očkovacie látky počas liečby liekom Briumvi, poraďte sa o tom so svojím lekárom.

### **Deti a dospelávajúci**

Liek Briumvi nie je určený na použitie u detí a dospelávajúcich do 18 rokov. Je to preto, že ešte nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

## **Iné lieky a liek Briumvi**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Povedzte svojmu lekárovi najmä:

- ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém, ako je chemoterapia, imunosupresíva (okrem kortikosteroidov) alebo iné lieky na liečbu ochorenia MS. Je to preto, že tieto lieky môžu mať dodatočný účinok na imunitný systém.
- ak plánujete akékoľvek očkovanie (pozri „Upozornenia a opatrenia“ vyššie).

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete liek Briumvi.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako dostanete liek Briumvi. Je to preto, že liek Briumvi môže prechádzať cez placentu a mať vplyv na vaše dieťa.
- Nepoužívajte liek Briumvi, ak ste tehotná, pokiaľ ste to neprebrali so svojím lekárom. Váš lekár zvaží prínos používania lieku Briumvi pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.
- Ak sa vám narodilo dieťa a dostávali ste liek Briumvi počas tehotenstva, je dôležité, aby ste to oznámili lekárovi vášho dieťaťa, ktorý odporučí čas, kedy má byť vaše dieťa očkované.
- Nie je známe, či sa liek Briumvi vylučuje do materského mlieka. Ak užívate liek Briumvi, poraďte sa o najlepšom spôsobe kŕmenia vášho dieťaťa so svojím lekárom.

## **Antikoncepcia u žien**

Ak ste schopná otehotnieť (počať), musíte používať antikoncepciu:

- počas liečby liekom Briumvi a
- aspoň 4 mesiace po vašej poslednej infúzii lieku Briumvi.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Liek Briumvi pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **Liek Briumvi obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako sa podáva liek Briumvi**

Liek Briumvi vám podá lekár alebo zdravotná sestra so skúsenosťami s používaním tejto liečby. Počas liečby týmto liekom vás budú pozorne sledovať. Je to pre prípad, že sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky. Briumvi budete vždy dostávať ako infúziu (intravenózna infúzia).

## **Lieky, ktoré vám podajú predtým, ako dostanete liek Briumvi**

Predtým, ako dostanete liek Briumvi, vám podajú ďalšie lieky na zabránenie alebo zníženie rizika výskytu možných vedľajších účinkov, ako sú reakcie súvisiace s infúziou (pre informácie o reakciách súvisiacich s infúziou pozri časti 2 a 4).

Pred každou infúziou dostanete kortikosteroid a antihistaminikum a môžete dostať aj ďalšie lieky na zníženie horúčky.

### **Koľko a ako často budete dostávať liek Briumvi**

- Prvá dávka lieku Briumvi bude 150 mg. Táto infúzia bude trvať 4 hodiny.
- Druhá dávka lieku Briumvi bude 450 mg a dostanete ju 2 týždne po prvej dávke. Táto infúzia bude trvať 1 hodinu.
- Nasledujúce dávky lieku Briumvi budú 450 mg podávané 24 týždňov po prvej dávke a potom každých 24 týždňov. Tieto infúzie budú trvať 1 hodinu.

### **Ako sa podáva liek Briumvi**

- Liek Briumvi vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra. Liek Briumvi sa musí pred podaním zriediť. Zriedenie vykoná zdravotnícky pracovník. Liek sa podá ako infúzia do žily (intravenózna infúzia).
- Počas podávania lieku Briumvi a najmenej 1 hodinu po prvých dvoch infúziách vás budú pozorne sledovať. Je to pre prípad, že sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, ako napríklad reakcie súvisiace s infúziou. Ak sa u vás vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou, infúziu bude možno potrebné spomaliť, dočasne prerušiť alebo natrvalo ukončiť v závislosti od toho, aké závažné budú vaše príznaky (pre informácie o reakciách súvisiacich s infúziou pozri časti 2 a 4).

### **Ak vynecháte infúziu lieku Briumvi**

- Ak vynecháte infúziu lieku Briumvi, poraďte sa so svojim lekárom, aby ste sa dohodli na čo najskoršom podaní. Nečakajte do ďalšej plánovanej infúzie.
- Aby ste získali plný prínos z lieku Briumvi, je dôležité, aby ste dostali každú infúziu včas.

### **Ak ukončíte liečbu liekom Briumvi**

- Je dôležité pokračovať vo vašej liečbe tak dlho, ako vy s vaším lekárom rozhodnete, že vám pomáha.
- Niektoré vedľajšie účinky môžu súvisieť s nízkymi hladinami B-buniek. Po ukončení liečby liekom Briumvi sa u vás naďalej môžu vyskytovať tieto vedľajšie účinky, až kým sa B-bunky nevrátia na normálne hladiny.
- Pred začatím liečby akýmkoľvek inými liekmi povedzte svojmu lekárovi, kedy ste dostali poslednú infúziu lieku Briumvi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

S liekom Briumvi sa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

### **Závažné vedľajšie účinky**

#### ***Reakcie súvisiace s infúziou***

- Reakcie súvisiace s infúziou sú najčastejším vedľajším účinkom liečby liekom Briumvi (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb). Vo väčšine prípadov sú to mierne reakcie, avšak môžu sa vyskytnúť niektoré závažné reakcie.

- **Ak sa u vás počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii vyskytnú akékoľvek prejavy alebo príznaky reakcie súvisiacej s infúziou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.** Príznaky môžu okrem iného zahŕňať:
  - svrbenie kože,
  - žihľavku,
  - začervenanie tváre alebo kože,
  - podráždenie hrdla,
  - problémy s dýchaním,
  - opuch jazyka alebo hrdla,
  - sipot,
  - triašku,
  - horúčku,
  - bolesť hlavy,
  - závrat,
  - pocit mdlôb,
  - nevoľnosť,
  - bolesť brucha,
  - rýchly tlkot srdca.
- Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, dostanete lieky na jej liečbu a infúziu bude možno potrebné spomaliť alebo zastaviť. Ak reakcia vymizne, v infúzii možno pokračovať. Ak je reakcia súvisiaca s infúziou život ohrozujúca, váš lekár natrvalo ukončí vašu liečbu liekom Briumvi.

### **Infekcie**

- S liekom Briumvi môžete byť náchylnejší na infekcie. Niektoré z nich môžu byť závažné. U pacientov s ochorením MS liečených liekom Briumvi sa pozorovali nasledujúce infekcie:
  - **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
    - infekcie horných dýchacích ciest (infekcia nosa a hrdla),
    - infekcie dýchacích ciest.
  - **Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)
    - infekcie dolných dýchacích ciest (infekcie pľúc, ako je zápal priedušiek alebo zápal pľúc),
    - herpesové infekcie (opary alebo pásový opar).
- Okamžite oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich prejavov infekcie:
  - horúčka alebo triaška,
  - kašeľ, ktorý neustáva,
  - herpes (ako je opar, pásový opar alebo vredy na pohlavných orgánoch).

Váš lekár počká, kým sa infekcia vylieči predtým, ako vám podá liek Briumvi.

### **Ďalšie vedľajšie účinky**

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- neutropénia (nízke hladiny neutrofilov, typu bielych krviniek),
- bolesť končatín (rúk alebo nôh).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať liek Briumvi

Uchovávajújte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Liek Briumvi budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike pri nasledujúcich podmienkach:

- Tento liek sa nesmie používať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a označení injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek sa musí uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Nesmie sa uchovávať v mrazničke. Injekčná liekovka sa musí uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Odporúča sa liek použiť okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá zdravotnícky pracovník a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne 8 hodín pri izbovej teplote.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo obsahuje liek Briumvi

- Liečivo je ublituximab. Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg ublituximabu v 6 ml v koncentrácii 25 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, citrónan trisodný, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda na injekcie.

### Ako vyzerá liek Briumvi a obsah balenia

- Liek Briumvi je číry až opalizujúci a bezfarebný až slabozltý roztok.
- Dodáva sa ako koncentrát na infúzny roztok.
- Tento liek je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku (sklenená injekčná liekovka obsahujúca 6 ml koncentráta) alebo 3 injekčné liekovky (sklenené injekčné liekovky obsahujúce 6 ml koncentráta).

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Brain Therapeutics PC  
Τηλ: +302109931458

**España**

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

**France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd  
Tel: +353 (0)1 428 7777

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Neuraxpharm Hungary Kft.  
Tel.: +3630 464 6834

**Malta**

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

**Nederland**

Neuraxpharm Netherlands B.V.  
Tel.: +31 70 208 5211

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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



**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Brain Therapeutics PC  
Τηλ: +302109931458

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Neuraxpharm Ireland Ltd  
Tel: +353 (0)1 428 7777

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Následujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ohľadne ďalších informácií si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku.

### Dávkovanie



- Prvá a druhá dávka

Prvá dávka sa podáva ako 150 mg intravenózna infúzia (prvá infúzia), po ktorej o 2 týždne neskôr nasleduje 450 mg intravenózna infúzia (druhá infúzia).

- Následné dávky

Následné dávky lieku Briumvi sa podávajú ako jednorazové 450 mg intravenózne infúzie každých 24 týždňov (tabuľka 1). Prvá následná dávka 450 mg sa má podať 24 týždňov po prvej infúzii. Medzi jednotlivými dávkami lieku Briumvi sa má zachovať minimálny interval 5 mesiacov.

### **Obrázok 1: Dávka a režim podávania lieku Briumvi**

<b>Prvá infúzia</b> 1. deň	<b>Druhá infúzia</b> 15. deň	<b>Následné infúzie</b> Každých 6 mesiacov
		

### Liečba reakcií súvisiacich s infúziou pred podaním infúzie

- Liečbu liekom Briumvi majú začať a sledovať skúsení zdravotnícki pracovníci s prístupom k príslušnému medicínskemu vybaveniu na liečbu silných reakcií, ako sú závažné reakcie súvisiace s infúziou.
- Premedikácia pre reakcie súvisiace s infúziou

Na zníženie frekvencie a závažnosti reakcií súvisiacich s infúziou sa pred každou infúziou Briumvi musia podať nasledujúce dve premedikácie:

- 100 mg metylprednizolónu alebo 10-20 mg dexametazónu (alebo ekvivalentu) približne 30-60 minút pred každou infúziou lieku Briumvi,
  - difenhydramín približne 30-60 minút pred každou infúziou lieku Briumvi.
- Okrem toho sa môže zväziť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamol).

### Pokyny na zriedenie

- Liek Briumvi má pripravovať zdravotnícky pracovník použitím aseptickkej techniky. Injekčnou liekovkou netraste.
- Liek je určený len na jednorazové použitie.
- Roztok nepoužívajte, ak je sfarbený alebo ak obsahuje cudzie častice.
- Liek Briumvi sa musí pred podaním zriediť. Roztoky lieku Briumvi na intravenózne podanie sa pripravujú zriedením lieku v infúznom vaku obsahujúcom izotonický 0,9 % chlorid sodný. Pri prvej infúzii zriedte jednu injekčnú liekovku lieku v infúznom vaku (150 mg/250 ml) na konečnú koncentráciu približne 0,6 mg/ml. Pri ďalších infúziách zriedte tri injekčné liekovky lieku v infúznom vaku (450 mg/250 ml) na konečnú koncentráciu približne 1,8 mg/ml.

- Pred začatím intravenózne infúzie má mať obsah infúzneho vaku izbovú teplotu.

### **Spôsob podávania**

- Po zriedení sa liek Briumvi podáva ako intravenózna infúzia linkou určenou výhradne na jeho podanie.
- Infúzie lieku Briumvi sa nemajú podávať ako rýchla intravenózna injekcia („push“) ani ako bolus.

**Tabuľka 1: Dávka a režim podávania lieku Briumvi**

	<b>Množstvo a objem</b>	<b>Rýchlosť infúzie</b>	<b>Trvanie infúzie<sup>1</sup></b>
<b>Prvá infúzia</b>	150 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• začať s 10 ml za hodinu počas prvých 30 minút</li> <li>• zvýšiť na 20 ml za hodinu počas ďalších 30 minút</li> <li>• zvýšiť na 35 ml za hodinu počas ďalšej hodiny</li> <li>• zvýšiť na 100 ml za hodinu počas zostávajúcich 2 hodín</li> </ul>	4 hodiny
<b>Druhá infúzia</b> (o 2 týždne neskôr)	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• začať so 100 ml za hodinu počas prvých 30 minút</li> <li>• zvýšiť na 400 ml za hodinu počas zostávajúcich 30 minút</li> </ul>	1 hodina
<b>Následné infúzie</b> (raz každých 24 týždňov) <sup>2</sup>	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• začať so 100 ml za hodinu počas prvých 30 minút</li> <li>• zvýšiť na 400 ml za hodinu počas zostávajúcich 30 minút</li> </ul>	1 hodina

<sup>1</sup>Infúzia môže trvať dlhšie, ak sa preruší alebo spomalí.

<sup>2</sup>Prvá následná infúzia sa má podať 24 týždňov po prvej infúzii.

### **Liečba reakcií súvisiacich s infúziou počas a po podaní infúzie**

Pacientov treba sledovať počas infúzie a aspoň jednu hodinu po ukončení prvých dvoch infúzií.

#### **Počas infúzie**

- Úpravy infúzie v prípade výskytu reakcií súvisiacich s infúziou

V prípade reakcií súvisiacich s infúziou počas akejkoľvek infúzie pozri nasledujúce úpravy.

#### **Život ohrozujúce reakcie súvisiace s infúziou**

Ak sa počas infúzie vyskytnú prejavy život ohrozujúcich alebo zdravie poškodzujúcich reakcií súvisiacich s infúziou, infúzia sa musí okamžite ukončiť a pacient má dostať vhodnú liečbu. U týchto pacientov sa liečba liekom Briumvi musí natrvalo ukončiť (pozri časť 4.3).

#### **Silné reakcie súvisiace s infúziou**

Ak sa u pacienta vyskytnú silné reakcie súvisiace s infúziou, infúzia sa má okamžite ukončiť a pacient má dostať symptomatickú liečbu. Infúzia sa má znovu začať až po vymiznutí všetkých príznakov. Pri opätovnom začatí infúzie začnite polovičnou rýchlosťou infúzie, ako bola rýchlosť infúzie pri nástupe reakcií súvisiacich s infúziou. Ak je táto rýchlosť tolerovaná, zvýšte rýchlosť, ako je opísané v tabuľke 1.

### Mierne až stredne silné reakcie súvisiace s infúziou

Ak sa u pacienta vyskytnú mierne až stredne silné reakcie súvisiace s infúziou, rýchlosť infúzie sa má znížiť na polovičnú rýchlosť infúzie pri nástupe udalosti. Táto znížená rýchlosť sa má udržiavať aspoň počas 30 minút. Ak je znížená rýchlosť tolerovaná, rýchlosť infúzie sa potom môže zvýšiť, ako je opísané v tabuľke 1.

### **Po infúzii**

- Pacienti liečení liekom Briumvi sa majú sledovať aspoň jednu hodinu po ukončení prvých dvoch infúzií ohľadne akýchkoľvek príznakov reakcií súvisiacich s infúziou.
- Lekári majú upozorniť pacientov, že reakcie súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť do 24 hodín po infúzii.

### **Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

#### Zriedený intravenózný infúzný roztok

- Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne počas 8 hodín pri izbovej teplote.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravená infúzia použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a následne 8 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.
- V prípade, že nie je možné intravenóznou infúziou dokončiť v ten istý deň, zvyšný roztok zlikvidujte.