

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Briumvi 150 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 150 mg ублитуксимаб в 6 ml разтвор при концентрация 25 mg/ml. Окончателната концентрация след разреждане е приблизително 0,6 mg/ml за първата инфузия и 1,8 mg/ml за втората инфузия и за всички следващи инфузии.

Ублитуксимаб е химерно моноклонално антитяло, произведено в клон на миеломна клетъчна линия YB2/0 при плъх, чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен разтвор)

Прозрачен до опалесцентен безцветен до леко жълт разтвор.

pH на разтвора е от 6,3 до 6,7, а осмолалитетът е от 340 до 380 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Briumvi е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращи форми на множествена склероза (РМС) с активно заболяване, определено по клинични или образно-диагностични характеристики (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се наблюдава от лекари специалисти с опит в диагностицирането и лечението на неврологични заболявания, които имат достъп до подходящо оборудване за лечение на тежки реакции, например сериозни реакции, свързани с инфузията (infusion-related reactions, IRR).

Премедикация за реакции, свързани с инфузията

Следните два вида премедикация трябва да се приложат (перорално, интравенозно, интрамускулно или подкожно) преди всяка инфузия, за да се намали честотата и тежестта на IRR (вж. точка 4.4 за допълнителни стъпки за намаляване на IRR):

- 100 mg метилпреднизолон или 10-20 mg дексаметазон (или еквивалент) приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия;
- дифенхидрамин приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия;

В допълнение може да се обмисли и премедикация с антипиретично средство (напр. парацетамол).

Дозировка

Първа и втора доза

Първата доза се прилага като интравенозна инфузия на 150 mg (първа инфузия), последвана от интравенозна инфузия на 450 mg (втора инфузия) 2 седмици по-късно (вж. Таблица 1).

Следващи дози

Следващите дози се прилагат като единична интравенозна инфузия на 450 mg на всеки 24 седмици (Таблица 1). Първата следваща доза 450 mg трябва да се приложи 24 седмици след първата инфузия.

Трябва да се поддържа минимален интервал от 5 месеца между всеки две дози ублитуксимаб.

Корекции на инфузията в случай на IRR

Животозастрашаващи IRR

Ако има признаци на животозастрашаваща или инвалидизираща IRR по време на инфузия, инфузията трябва веднага да се спре и пациентът трябва да получи подходящо лечение. При тези пациенти лечението трябва окончателно да се прекрати (вж. точка 4.4).

Тежки IRR

Ако даден пациент получи тежка IRR, инфузията трябва веднага да се спре и пациентът трябва да получи симптоматично лечение. Инфузията трябва да се възобнови едва след отшумяване на всички симптоми. Когато се възобновява, скоростта на инфузията трябва да е намалена наполовина спрямо скоростта на инфузия в момента на възникване на IRR. Ако инфузията се понася добре при тази скорост, тогава тя трябва да се повиши според описаното в Таблица 1.

Леки до умерени IRR

Ако даден пациент получи лека до умерена IRR, скоростта на инфузия трябва да се намали наполовина спрямо скоростта в момента на възникване на събитието. По-ниската скорост трябва да се поддържа в продължение на поне 30 минути. Ако инфузията се понася добре при намалената скорост, тогава тя може да се увеличи според описаното в Таблица 1.

Промени на дозата по време на лечение

Не се препоръчва намаляване на дозата. В случай на прекъсване на приложението на дозата или намаляване на скоростта на инфузия поради IRR, общата продължителност на инфузията ще се увеличи, но не и общата доза.

Забавени или пропуснати дози

Ако се пропусне инфузия, тя трябва да се приложи възможно най-скоро; приложението след забавена или пропусната доза не трябва да се отлага до следващата планирана доза. Трябва да се поддържа интервал на лечение от 24 седмици (минимум 5 месеца) между дозите (вж. Таблица 1).

Специални популации

Възрастни над 55 години и пациенти в старческа възраст

Въз основа на ограничените налични данни (вж. точка 5.1 и точка 5.2) не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 55 години.

Бъбречно увреждане

Не се очаква да се налага коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се очаква да има необходимост от коригиране на дозата за пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vgimvi при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

След разреждане Vgimvi се прилага като интравенозна инфузия чрез предназначена специално за това система. Инфузиите не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Таблица 1: Доза и схема на прилагане

	Количество и обем	Скорост на инфузия	Продължителност¹
Първа инфузия	150 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Започнете с 10 ml на час за първите 30 минутиУвеличете до 20 ml на час за следващите 30 минутиУвеличете до 35 ml на час за следващия един часУвеличете до 100 ml на час за оставащите 2 часа	4 часа
Втора инфузия (2 седмици по-късно)	450 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Започнете със 100 ml на час за първите 30 минутиУвеличете до 400 ml на час за оставащите 30 минути	1 час
Следващи инфузии (веднъж на всеки 24 седмици) ²	450 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Започнете със 100 ml на час за първите 30 минутиУвеличете до 400 ml на час за оставащите 30 минути	1 час

¹ Продължителността на инфузията може да е по-дълга, ако инфузията се прекъсне или скоростта ѝ се забави.

² Първата следваща инфузия трябва да се приложи 24 седмици след първата инфузия.

Разтворите за интравенозна инфузия се приготвят чрез разреждане на лекарствения продукт в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, до крайна концентрация 0,6 mg/ml за първата инфузия и 1,8 mg/ml за втората инфузия и за всички следващи инфузии.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка активна инфекция (вж. точка 4.4).
- Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние (вж. точка 4.4).
- Известни активни злокачествени заболявания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията (IRR)

Симптомите на IRR може да включват пирексия, втрисане, главоболие, тахикардия, гадене, болка в корема, дразнене на гърлото, еритем и анафилактична реакция (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да използват премедикация с кортикостероид и антихистамин за намаляване на честотата и тежестта на IRR (вж. точка 4.2). В допълнение може да се обмисли добавянето на антипиретично средство (напр. парацетамол). Пациентите, лекувани с ублитуксимаб, трябва да бъдат наблюдавани по време на инфузиите. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на най-малко един час след завършване на първите две инфузии. След следващите инфузии не се налага наблюдение, освен ако не се наблюдават IRR и/или свръхчувствителност. Лекарите трябва да информират пациентите, че IRR може да възникнат до 24 часа след инфузията.

За указания относно дозировката при пациенти, които имат симптоми на IRR, вижте точка 4.2.

Инфекция

При пациенти с активна инфекция приложението трябва да се отложи докато инфекцията отшуми.

Препоръчва се преди приложение на доза да се провери имунният статус на пациента, тъй като тежко имунокомпрометирани пациенти (напр. значителна неутропения или лимфопения) не трябва да се лекуват (вж. точка 4.3 и 4.8).

Ублитуксимаб има потенциал да предизвика сериозни, понякога животозастрашаващи или летални инфекции (вж. точка 4.8).

Повечето сериозни инфекции, които възникват в контролирани клинични изпитвания при рецидивиращи форми на множествена склероза (РМС), са отшумели. Има 3 смъртни случая, свързани с инфекции, всичките са при пациенти, лекувани с ублитуксимаб; инфекциите, водещи до смърт, са енцефалит след морбили, пневмония и следоперативен салпингит след ектопична бременност.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Инфекция с вируса на John Cunningham (JCV), водеща до ПМЛ, е наблюдавана много рядко при пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела и е свързана основно с рискови фактори (напр. пациентска популация, лимфопения, напреднала възраст, политерапия с определен вид имуносупресори).

Лекарите трябва да бъдат бдителни за ранни признаци и симптоми на ПМЛ, които може да включват всякакво ново възникване или влошаване на неврологични признаци или симптоми, тъй като те може да са сходни с тези при заболяването МС.

Ако има съмнение за ПМЛ, лечението с ублитуксимаб трябва да се прекъсне. Трябва да се обмисли възможността за провеждане на изследвания, които включват сканиране с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), за предпочитане с контрастно средство (сравнено с ЯМР преди лечението), потвърждаващо изследване на гръбначно-мозъчна течност (ликвор) за дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) на JCV, както и многократни неврологични оценки. Ако се потвърди ПМЛ, лечението трябва да се прекрати трайно.

Реактивиране на вируса на хепатит В (HBV)

Реактивиране на HBV, в някои случаи водещо до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт, е наблюдавано при пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела.

Скрининг за HBV трябва да се извършва при всички пациенти преди започване на лечението, в съответствие с местните указания. Пациенти с активен HBV (т.е. активна инфекция, потвърдена чрез положителни резултати от изследвания за HBsAg и анти-HB), не трябва да се лекуват с ублитуксимаб. Пациенти с положителна серология (т.е. отрицателни за HBsAg и положителни за HB core антитела (HBcAb +) или които са носители на HBV (положителни за повърхностен антиген, HBsAg+), трябва да се консултират с експерти по чернодробни заболявания, преди да започнат лечението и трябва да се наблюдават и лекуват в съответствие с местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатит В.

Ваксинации

Безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини по време на или след терапия не е проучвана и ваксинация с живи атенюирани или живи ваксини не се препоръчва по време на лечение и преди възстановяване на В-клетките (вж. точка 5.1).

Всички имунизации трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизации най-малко 4 седмици преди започване на лечение, когато се касае за живи или живи атенюирани ваксини и, когато е възможно, най-малко 2 седмици преди започване на лечение, когато се прилагат инактивирани ваксини.

Ваксинация на кърмачета, родени от майки, лекувани с ублитуксимаб по време на бременността

Живи или живи атенюирани ваксини не трябва да се прилагат при кърмачета на майки, лекувани с ублитуксимаб по време на бременността, преди потвърдено възстановяване на броя на В-клетките. Изчерпването на В-клетките при тези кърмачета може да увеличи рисковете, свързани с живите или живите атенюирани ваксини. Препоръчва се измерване на нивата на CD19-положителните В-клетки при новородени и кърмачета преди ваксиниране.

Инактивирани ваксини може да се прилагат според показанията преди възстановяване от изчерпването на В-клетките. Все пак трябва да се обмисли извършване на оценка на имунните отговори от ваксината, включително консултация с квалифициран специалист, за да се определи дали е наличен защитен имунен отговор.

Безопасността и времевият график на ваксинацията трябва да се обсъдят с лекаря на кърмачето (вж. точка 4.6).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ваксинации

Безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини след терапия с ублитуксимаб не е проучвана и ваксинация с живи атенюирани или живи ваксини не се препоръчва по време на лечение или преди възстановяване на В-клетките (вж. точка 4.4 и 5.1).

Имуносупресори

Не се препоръчва употребата на други имуносупресивни средства едновременно с ублитуксимаб, с изключение на кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпи.

Когато се започва лечение с Vgiumvi след имуносупресивна терапия или когато се започва имуносупресивна терапия след Vgiumvi, трябва да се вземе предвид възможността за припокриване на фармакодинамичните ефекти (вж. точка 5.1 „Фармакодинамични ефекти“). Трябва да се подходи с повишено внимание, когато се предписва Vgiumvi, като се вземе предвид фармакодинамиката на другите модифициращи болестта терапии за МС.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато са на лечение с ублитуксимаб и в продължение на поне 4 месеца след последната инфузия (вж. по-долу и точка 5.1 и 5.2).

Бременност

Ублитуксимаб е моноклонално антитяло на имуноглобулин подтип G1, а за имуноглобулините е известно, че преминават през плацентарната бариера.

Има ограничени данни от употребата на ублитуксимаб при бременни жени. Трябва да се обмисли отлагане на ваксинацията с живи или живи атенюирани ваксини на новородени и кърмачета, родени от майки, които са лекувани с ублитуксимаб по време на бременността. Не са събирани данни за броя на В-клетките при новородени и кърмачета, с експозиция на ублитуксимаб, а потенциалната продължителност на изчерпването на В-клетките при новородени и кърмачета не е известна (вж. точка 4.4).

Има съобщения за временно изчерпване на периферните В-клетки и лимфоцитопения при кърмачета, родени от майки с експозиция на други анти-CD20 антитела по време на бременността.

Репродуктивна токсичност е наблюдавана в проучвания на пренаталното и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Трябва да се избягва приложението на Vriumvi по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали ублитуксимаб се екскретира в кърмата. За човешките IgG е известно, че се екскретират в кърмата по време на първите няколко дни след раждане, което се намалява до ниски концентрации скоро след това; следователно не може да се изключи риск за кърмачето по време на този кратък период. След това ублитуксимаб може да се използва по време на кърмене, ако има клинична необходимост за това.

Фертилитет

Предклиничните данни не показват особен риск за репродуктивните органи на базата на проучвания за обща токсичност при дългоопашати макаци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vriumvi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-важните и най-често съобщаваните нежелани реакции са IRR (45,3%) и инфекции (55,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 обобщава нежеланите реакции, които са съобщавани във връзка с употребата на ублитуксимаб. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системо-органен клас и всяка от групите според честотата, нежеланите реакции са представени по ред на намаляване на честотата им.

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища, Инфекции на дихателните пътища	Инфекции с херпес вирус Инфекции на долните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в крайниците
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията ¹	

¹ Симптоми, съобщавани като IRR в рамките на 24 часа след инфузията, са описани по-долу в „Реакции, свързани с инфузията“.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

В изпитвания, контролирани с активно вещество, при РМС, симптомите на IRR включват пирексия, втрисане, главоболие, тахикардия, гадене, болка в корема, дразнене на гърлото, еритем и анафилактична реакция. IRR са основно леки до умерени по тежест. Честотата на IRR при пациенти, лекувани с ублитуксимаб, е 45,3%, като най-високата честота е при първата инфузия (40,4%). Честотата на IRR е 8,6% при втората инфузия и впоследствие намалява. 1,7% от пациентите са получили IRR, които са довели до прекъсване на лечението. 0,4% от пациентите са получили IRR, които са сериозни. Не е имало летални IRR.

Инфекция

В изпитвания, контролирани с активно вещество, при РМС, процентът на пациентите, които са получили сериозна инфекция с ублитуксимаб, е 5,0%, в сравнение с 2,9% в групата на терифлуноמיד. Общата честота на инфекции при пациенти, лекувани с ублитуксимаб, е сходна с тази при пациенти, които са лекувани с терифлуноמיד (съответно 55,8% спрямо 54,4%). Инфекциите са предимно леки до умерени по тежест и са включвали основно инфекции на дихателните пътища (най-вече назофарингит и бронхит). Инфекции на горните дихателни пътища са възникнали при 33,6% от пациентите, лекувани с ублитуксимаб, и при 31,8% от пациентите, лекувани с терифлуноמיד. Инфекции на долните дихателни пътища са възникнали при 5,1% от пациентите, лекувани с ублитуксимаб, и при 4,0% от пациентите, лекувани с терифлуноמיד.

Лабораторни отклонения

Понижение на имуноглобулините

В изпитвания, контролирани с активно вещество, при РМС лечението с ублитуксимаб е довело до понижение на общите имуноглобулини за контролирания период на проучванията, основно дължащо се на понижение на IgM. Процентът на пациентите, лекувани с ублитуксимаб, при които на изходното ниво се съобщава за IgG, IgA и IgM под долната граница на нормата (LLN), е съответно 6,3%, 0,6% и 1,1%. След лечение процентът на пациентите, лекувани с ублитуксимаб, при които се съобщава IgG, IgA и IgM под LLN на 96-та седмица е съответно 6,5%, 2,4% и 20,9%.

Лимфоцити

В изпитвания, контролирани с активно вещество, при РМС е наблюдавано временно понижение на лимфоцитите при 91% от пациентите на ублитуксимаб в Седмица 1. Болшинството от случаите на понижение на лимфоцитите са наблюдавани само веднъж при даден пациент, лекуван с ублитуксимаб, и са отшумели до Седмица 2, в който момент само 7,8% от пациентите са имали понижение на лимфоцитите. Всички понижения на лимфоцитите са Степен 1 (< LLN 800 клетки/mm³) и 2 (между 500 и 800 клетки/mm³) по тежест.

Брой неутрофили

В изпитвания, контролирани с активно вещество при РМС е наблюдавано понижение на броя на неутрофилите < LLN при 15% от пациентите на ублитуксимаб, в сравнение с 22% от пациентите, лекувани с терифлуноמיד. Болшинството от случаите на понижение на неутрофилите са преходни (наблюдавани само веднъж при даден пациент, лекуван с ублитуксимаб) и са Степен 1 (между < LLN и 1 500 клетки/mm³) и 2 (между 1 000 и 1 500 клетки/mm³) по тежест. Приблизително 1% от пациентите в групата на ублитуксимаб са имали неутропения Степен 4 спрямо 0% в групата на терифлуноמיד. При един пациент, лекуван с ублитуксимаб, с неутропения Степен 4 (< 500 клетки/mm³) се е наложило специфично лечение с гранулоцит-колония стимулиращ фактор.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има ограничен опит от клинични проучвания при РМС с дози, по-високи от одобрената интравенозна доза ублитуксимаб. Най-високата изпитвана доза към този момент при пациенти с РМС е 600 mg (проучване фаза II за установяване на дозата при РМС). Нежеланите реакции са съвместими с профила на безопасност на ублитуксимаб в основните клинични проучвания.

В случай на предозиране няма специфичен антидот; инфузията трябва веднага да се прекъсне и пациентът трябва да се наблюдава за IRR (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресивни средства, АТС код: L04AG14.

Механизъм на действие

Ублитуксимаб е химерно моноклонално анти тяло, което е насочено селективно към клетки, експресиращи CD20.

CD20 е клетъчен повърхностен антиген, намиращ се на повърхността на пре-B-клетките, зрелите и паметовите В-клетки, но не е експресиран върху клетките от лимфоидния ред и плазмените клетки. Свързването на ублитуксимаб с CD20 индуцира лиза на CD20+ В-клетките основно посредством анти тяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) и в по-малка степен чрез комплемент-зависима цитотоксичност (complement-dependent cytotoxicity, CDC). Вследствие на специфичен тип гликозилиране на неговия Fc регион, ублитуксимаб показва повишен афинитет към FcγR3a (CD16) и анти тяло-зависима клетъчна цитоллиза срещу В-клетките.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с ублитуксимаб води до бързо изчерпване на CD19+ клетките в кръвта до първия ден след лечение като очакван фармакологичен ефект. Това се поддържа през целия период на лечение. За определяне на броя на В-клетките се използва CD19, тъй като наличието на ублитуксимаб влияе върху разпознаването на CD20 от теста.

В проучванията фаза III лечението с ублитуксимаб е довело до медиана на понижение на броя на CD19+ В-клетките с 97% от изходните стойности след първата инфузия и в двете проучвания, изчерпването на клетките е останало на това ниво за целия период на прилагане.

В проучванията фаза III между всяка доза ублитуксимаб, при 5,5% от пациентите се е наблюдавало възстановяване на В-клетките (> долна граница на нормата (LLN) или изходно ниво) поне в една времева точка.

Най-дългото време на проследяване след последната инфузия на ублитуксимаб в проучванията фаза III показва, че медианата на времето за възстановяване на В-клетките (връщане до изходно ниво/LLN, което настъпи първо) е 70 седмици.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ублитуксимаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, двойномаскирани, контролирани с активен компаратор клинични изпитвания (ULTIMATE I и ULTIMATE II), с идентичен дизайн, при пациенти с РМС (в съответствие с критериите на McDonald от 2010 г.) и данни за активност на заболяването (определено по клинични или образно-диагностични характеристики) в рамките на предходните две години. Дизайнът на проучването и изходните характеристики на популацията на проучването са обобщени в Таблица 3.

Демографските и изходни характеристики са добре балансирани в двете групи на лечение. Пациентите е трябвало да получават едно от следните лечения: (1) ублитуксимаб 450 mg плюс плацебо перорално; или (2) терифлуномид 14 mg плюс инфузия на плацебо. Пероралното лечение (с активно вещество или плацебо) е трябвало да започне в Седмица 1 Ден 1 и е трябвало да продължи до последния ден на Седмица 95. Инфузиите (на активно вещество или плацебо) е трябвало да започнат в Седмица 1 Ден 1 в доза 150 mg и след това дозата да се повиши до 450 mg в Седмица 3 Ден 15, след което е трябвало да продължи в доза 450 mg в Седмица 24, Седмица 48 и Седмица 72.

Таблица 3: Дизайн на проучването, демографски характеристики и характеристики на изходно ниво

Наименование на проучването	Проучване 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Проучване 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Дизайн на проучването				
Популация на проучването	Пациенти с РМС			
История на заболяването при скрининга	Най-малко два пристъпа в рамките на предходните две години, един пристъп в рамките на предходната година или наличие на една лезия, усилваща се с гадолиний (Gd) в T1 през предходната година; EDSS* между 0 и 5,5, включително			
Продължителност на проучването	2 години			
Терапевтични групи	Група А: Ублитуксимаб 450 mg i.v. инфузия + перорално плацебо Група Б: Перорален терифлуномид 14 mg + i.v. инфузия на плацебо			
Характеристики на изходно ниво	Ублитуксимаб 450 mg (n = 271)	Терифлуномид 14 mg (n = 274)	Ублитуксимаб 450 mg (n = 272)	Терифлуномид 14 mg (n = 272)
Средна възраст (години)	36,2	37,0	34,5	36,2
Диапазон на възрастта (години) при включване	18-55	18-55	18-55	18-55
Полово разпределение (% мъже/% жени)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Средна стойност/медиана на продължителност на заболяването от поставянето на диагноза (години)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Пациенти, нелекувани досега с предишно модифициращо заболяването лечение (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Среден брой на пристъпите през последната година	1,3	1,4	1,3	1,2
Средна оценка по EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Процент на пациентите с лезии, усилващи се с гадолиний в T1	43,2	42,3	51,8	49,6

* Разширена скала за статус на инвалидизиране

** Пациенти, които не са лекувани с никакво лекарство за РМС през 5-те години преди рандомизация.

Ключовите резултати за клинична и ЯМР ефикасност са представени в Таблица 4.

Резултатите от тези проучвания показват, че ублитуксимаб е супресирал в значителна степен пристъпите и субклиничната активност на заболяването, измерена чрез ЯМР, в сравнение с перорален терифлуномид 14 mg.

Таблица 4: Ключови клинични и ЯМР крайни точки от проучвания ULTIMATE I и ULTIMATE II

	Проучване 1 (ULTIMATE I)		Проучване 2 (ULTIMATE II)	
Крайни точки	Ублитуксимаб 450 mg	Терифлуномид 14 mg	Ублитуксимаб 450 mg	Терифлуномид 14 mg
Клинични крайни точки¹				
Честота на пристъпите на годишна база (Annualised Relapse Rate, ARR) (първична крайна точка)	0,076	0,188	0,091	0,178
Сравнително понижение	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Процент на пациенти без пристъп след 96 седмици	86%	74%	87%	72%
Процент на пациентите с 12-седмична потвърдена прогресия на инвалидизацията ^{2,3}	5,2% при ублитуксимаб спрямо 5,9% при терифлуномид			
Понижение на риска (сборен анализ) ⁴	16% (p = 0,5099)			
Процент на пациентите без данни за активност на заболяването (NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
Крайни точки за ЯМР⁵				
Среден брой на лезиите, усилващи се с гадолиний в T1, на едно сканиране с ЯМР ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Сравнително понижение	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Среден брой на нови и/или увеличаващи се хиперинтензни в T2 лезии, на едно сканиране с ЯМР ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Относително понижение	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

¹ Въз основа на модифицирана популация с намерение за лечение (mITT), дефинирана като всички рандомизирани пациенти, които са получили поне една инфузия на проучваното лекарство и са имали една оценка на ефикасността на изходно ниво и след изходно ниво. ULTIMATE I: ублитуксимаб (N = 271), терифлуномид (N = 274). ULTIMATE II: ублитуксимаб (N = 272), терифлуномид (N = 272).

² Сборни проспективни данни от проучване 1 и проучване 2: ублитуксимаб (N = 543), терифлуномид (N = 546).

³ Дефинирано като повишение с 1,0 точка или повече на скората по EDSS на изходно ниво за пациенти със скор на изходно ниво 5,5 или по-малък, или с 0,5 или повече, когато скорът на изходно ниво е по-голям от 5,5, изчисления по Kaplan-Meier в Седмица 96.

⁴ Въз основа на коефициента на риск.

⁵ Въз основа на популацията mITT според ЯМР (пациенти от mITT, които имат ЯМР на изходно ниво и след изходно ниво). ULTIMATE I: ублитуксимаб (N = 265), терифлуномид (N = 270). ULTIMATE II: ублитуксимаб (N = 272), терифлуномид (N = 267).

⁶ В Седмица 96.

⁷ Номинална p-стойност.

Имуногенност

Серумни проби от пациенти с РМС са изследвани за антитела към ублитуксимаб по време на периода на лечение. 81% от пациентите, лекувани с ублитуксимаб, са имали положителни резултати за антилекарствени антитела (ADA) в една или повече времеви точки по време на 96-седмичния период на лечение в клиничните проучвания за ефикасност и безопасност. Като цяло наличието на ADA е преходно (18,5% от пациентите са положителни за ADA в Седмица 96). Неутрализираща активност е установена при 6,4% от пациентите, лекувани с ублитуксимаб. Наличието на ADA или на неутрализиращи антитела не е имало влияние, което може да се наблюдава по отношение на безопасността или ефикасността на ублитуксимаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ублитуксимаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

В проучванията при РМС, фармакокинетиката (ФК) на ублитуксимаб след многократно приложение на интравенозни инфузии е описана чрез двукомпартиментен модел с елиминиране от първи порядък и с ФК показатели, типични за IgG1 моноклонално антитяло. Експозициите на ублитуксимаб се повишават дозопропорционално (т.е. линейна фармакокинетика) в дозовия диапазон от 150 до 450 mg при пациенти с РМС. Приложението на 150 mg ублитуксимаб чрез интравенозна инфузия в Ден 1, последвана от 450 mg ублитуксимаб чрез интравенозна инфузия в продължение на един час в Ден 15, Седмица 24 и Седмица 48 води до средно геометрична стойност на AUC в стационарно състояние 3 000 µg/ml дневно (CV= 28%) и средна максимална концентрация 139 µg/ml (CV= 15%).

Абсорбция

Ублитуксимаб се прилага като интравенозна инфузия. Не са провеждани проучвания с други пътища на въвеждане.

Разпределение

При популационния фармакокинетичен анализ на ублитуксимаб централният обем на разпределение се изчислява да е 3,18 l, а периферният обем на разпределение се изчислява да е 3,6 l.

Биотрансформация

Метаболизмът на ублитуксимаб не е проучван директно, тъй като по принцип антителата се очистват чрез катаболизъм (т.е. разграждане до пептиди и аминокиселини).

Елиминиране

След интравенозна инфузия на 150 mg ублитуксимаб в Ден 1, последвана от 450 mg ублитуксимаб в Ден 15, Седмица 24 и Седмица 48, средният терминален полуживот на елиминиране на ублитуксимаб се изчислява да е 22 дни.

Специални популации

Педиатрични пациенти

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на ублитуксимаб при деца и юноши < 18-годишна възраст.

Възрастни пациенти над 55 години

Не са провеждани специални проучвания за ФК на ублитуксимаб при пациенти ≥ 55 години поради ограничения клиничен опит (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания с ублитуксимаб при пациенти с бъбречно увреждане. В клиничните проучвания са включени пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Липсва опит при пациенти с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като ублитуксимаб не се екскретира чрез урината, не се очаква пациентите с бъбречно увреждане да имат нужда от промяна на дозата.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания с ублитуксимаб при пациенти с чернодробно увреждане.

Тъй като чернодробният метаболизъм на моноклоналните антитела като ублитуксимаб е пренебрежимо малък, не се очаква чернодробното увреждане да повлияе върху фармакокинетиката му. Затова не се очаква пациентите с чернодробно увреждане да имат нужда от промяна на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучванията за токсичност при многократно прилагане и *in vitro* проучванията за мутагенност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ублитуксимаб.

В едно разширено проучване за пре- и постнатално развитие, при бременни дългоопашати макаци са прилагани ежеседмични интравенозни дози 30 mg/kg ублитуксимаб (съответстващи на AUC 26 пъти по-високи от AUC при пациенти при максималната препоръчителна доза) през първия, втория или третия триместър на бременността, което е довело до смърт на майката и загуба на плода. Патологичните находки при женските индивиди с експозиция са ангажирали множество системи от органи (образуване на тромби в много органи, съдова некроза в червата и черния дроб, възпаление и едем в белите дробове и сърцето), както и плацентата, като тези находки са съответствали на имуномедиирани нежелани ефекти вследствие на имуногенност.

Не се наблюдават аномалии при малките на женските индивиди с експозиция през първия триместър на бременността. При две малки от майки, третирани през втория триместър на бременността, са установени външни, висцерални и скелетни аномалии, свързани с ублитуксимаб. Хистопатологичните оценки са показали минимална до умерена дегенерация/некроза в мозъка. Феталните находки са включвали контрактури и абнормна флексия на няколко крайника и на опашката, скъсена долна челюст, удължен череп, уголемяване на ушите и/или краниомандибуларни аномалии, които са счетени за свързани с мозъчна некроза. Тези находки са потенциално свързани с имуногенен отговор на ублитуксимаб при майките, който е повлиял върху обмяната на хранителни вещества през плацентата.

Не е оценявано наличието на ублитуксимаб в кърмата на майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев цитрат (Е 331)
Полисорбат 80 (Е 433)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН) (Е 507)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор за интравенозна инфузия

Химична и физична стабилност по време на употреба е демонстрирана за 24 часа при 2°C-8°C и след това за 8 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка приготвената инфузия трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2°C-8°C и след това 8 часа на стайна температура, освен ако разреждането не се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се разклаща или замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

6 ml концентрат в стъклен флакон. Опаковка с 1 или 3 флакона.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за разреждане

Vriumvi трябва да се приготвя от медицински специалист, като се използва асептична техника. Не разклащайте флакона.

Продуктът е предназначен само за еднократна употреба.

Не използвайте разтвора, ако той е с променен цвят или ако съдържа чужди видими частици.

Лекарственият продукт трябва да се разрежда преди приложение. Разтворът за интравенозно приложение се приготвя чрез разреждане на продукта в инфузионен сак, съдържащ изотоничен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Не е наблюдавана несъвместимост между ублитуксимаб и сакове или набори за интравенозно приложение от поливинил хлорид (PVC) или полиолефин (PO).

За първата инфузия разредете един флакон от продукта в инфузионния сак (150 mg/250 ml) до окончателна концентрация приблизително 0,6 mg/ml.

За следващите инфузии разредете три флакона от продукта в инфузионния сак (450 mg/250 ml) до окончателна концентрация приблизително 1,8 mg/ml.

Преди започване ~~на приложението~~ на интравенозната инфузия съдържанието на инфузионния сак трябва да се намира на стайна температура (20 °C-25 °C).

В случай че интравенозната инфузия не може да бъде завършена в същия ден, остатъкът от разтвора трябва да се изхвърли.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 май 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

D. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vriumvi 150 mg концентрат за инфузионен разтвор
ублитуксимаб
150 mg/6 ml
За интравенозно приложение след разреждане

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 150 mg ублитуксимаб в 6 ml (25 mg/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид
Натриев цитрат
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
150 mg/6 ml
1 флакон
3 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.
Не разклащайте флакона.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1730/001 (опаковка с 1 флакон)

EU/1/23/1730/002 (опаковка с 3 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vriumvi 150 mg концентрат за инфузионен разтвор **стерилен концентрат**

ублитуксимаб

За интравенозно **i.v.** приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mg/6 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Briumvi 150 mg концентрат за инфузионен разтвор ублитуксимаб (ublituximab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Briumvi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Briumvi
3. Как се прилага Briumvi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Briumvi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Briumvi и за какво се използва

Какво представлява Briumvi

Briumvi съдържа активното вещество ублитуксимаб. Той е вид протеин, наречен моноклонално антитяло. Антителата действат като се прикрепват към специфични „мишени“ в организма Ви.

За какво се използва Briumvi

Briumvi се използва за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращи форми на множествена склероза (РМС), при които пациентът има обостряния (пристъпи), последвани от периоди с по-леки симптоми или без симптоми.

Какво представлява множествената склероза

Множествената склероза (МС) засяга централната нервна система, особено нервите в мозъка и гръбначния стълб. При МС бели кръвни клетки, наречени В-клетки, които са част от имунната система (защитната система на организма), функционират неправилно и атакуват защитния слой (наречен миелинова обвивка) около нервните клетки, причинявайки възпаление и увреждане. Разрушаването на миелиновата обвивка пречи на нервите да функционират правилно и причинява симптоми на МС. Симптомите на МС зависят от това коя част на централната нервна система е засегната и може да включват проблеми с ходенето и поддържането на равновесие, мускулна слабост, изтръпване, двойно виждане и замъглено зрение, лоша координация и проблеми с пикочния мехур.

При рецидивиращите форми на МС пациентът има многократни атаки от симптоми (пристъпи), които може да възникнат внезапно в рамките на няколко часа или бавно, в продължение на няколко дни. Симптомите изчезват или се подобряват между пристъпите, но уврежданията може да се натрупват и да доведат до трайна инвалидизация.

Как действа Vriumvi?

Vriumvi действа като се свързва с цел, наречена CD20, по повърхността на В-клетките. В-клетките са вид бели кръвни клетки, които са част от имунната система. При множествена склероза имунната система атакува защитния слой около нервните клетки. В-клетките са ангажирани в този процес. Vriumvi се насочва към В-клетките и ги отстранява, като по този начин намалява възможността за поява на пристъп, облекчава симптомите и забавя прогресията на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vriumvi

Не трябва да Ви се прилага Vriumvi

- ако сте **алергични** към ублитуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б),
- ако страдате от тежка инфекция,
- ако Ви е известно, че имате сериозни проблеми с имунната система, или
- ако имате рак.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Vriumvi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Vriumvi, ако за Вас важи някое от следните. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви с Vriumvi или може да реши, че не може да Ви се прилага Vriumvi, ако:

- имате **инфекция**. Вашият лекар ще изчака отшумяването на инфекцията, преди да Ви приложи Vriumvi.
- имали сте **хепатит В** или сте носител на вируса на хепатит В. Това е така, защото лекарствата като Vriumvi могат да са причина вирусът на хепатит В отново да се активира. Преди лечението Ви с Vriumvi, Вашият лекар ще провери дали при Вас има риск от инфекция с хепатит В. На пациенти, които са имали хепатит В или са носители на вируса на хепатит В, ще се направят кръвни изследвания и ще бъдат наблюдавани от лекар за признаци на инфекция с хепатит В.
- наскоро Ви е поставена ваксина или в близко бъдеще може да Ви се постави ваксина.
- имате **рак** или сте имали рак в миналото. Вашият лекар може да реши да отложи лечението Ви.

Реакции, свързани с инфузията

- Най-честите нежелани реакции от лечението с Vriumvi са реакции, свързани с инфузията, видове алергични реакции, които се развиват по време на или кратко след приложението на лекарството. Те може да бъдат сериозни.
- Симптомите на реакция, свързана с инфузията, може да включват:
 - сърбеж по кожата
 - уртикария
 - зачервяване на лицето или кожата
 - дразнене на гърлото

- затруднено дишане
- подуване на езика или гърлото
- хрипове
- втрисане
- повишена температура
- главоболие
- замайване
- прилошаване
- гадене
- болка в корема
- ускорен пулс.
- **Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате или смятате, че може да имате реакция, свързана с инфузията.** Реакции, свързани с инфузията, може да възникнат по време на инфузията или до 24 часа след инфузията.
- За да се намали рискът от реакции, свързани с инфузията, Вашият лекар ще Ви дава други лекарства преди всяка инфузия на Brivmvi (вижте точка 3) и ще бъдете внимателно наблюдавани по време на инфузията.
- Ако получите реакция от инфузията, може да се наложи лекарят Ви да спре или да намали скоростта на инфузията.

Инфекции

- Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Brivmvi, ако имате или смятате, че имате инфекция. Вашият лекар ще изчака отшумяването на инфекцията, преди да Ви приложи Brivmvi.
- Когато сте на лечение с Brivmvi е възможно е по-лесно да получавате инфекции. Причината за това е, че имунните клетки, в които се прицелва Brivmvi, помагат и за борбата с инфекциите.
- **Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате инфекция или някой от следните признаци на инфекция по време на или след лечението с Brivmvi:**
 - повишена температура или втрисане
 - кашлица, която не отшумява
 - херпес (например херпес на устните, херпес зостер или генитален херпес)
- **Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако смятате, че Вашата МС се влошава или ако забележите нови симптоми.** Причината за това е много рядка и животозастрашаваща мозъчна инфекция, наречена „прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия“ (ПМЛ), която може да причини симптоми, подобни на тези на МС. ПМЛ може да възникне при пациенти, които са лечение с лекарства като Brivmvi, както и други лекарства, използвани за лечение на МС.
- **Кажете на Вашия(ата) партньор(ка) или болногледач** за Вашето лечение с Brivmvi. Той(тя) може да забележи симптоми на ПМЛ, които Вие не забелязвате, като например пропуски в паметта, затруднено мислене, затруднено ходене, загуба на зрение, промени в начина, по който говорите, които лекарят Ви може да трябва да изследва.

Ваксинации

- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро Ви е поставена ваксина или в близко бъдеще може да Ви се постави ваксина.
- Вашият лекар ще провери дали се нуждаете от някакви ваксинации, преди да започнете лечението с Brivmvi. Ваксините, наречени живи или живи отслабени ваксини, трябва да се поставят най-малко 4 седмици преди започването на лечение с Brivmvi. Докато сте на лечение с Brivmvi, не трябва да Ви се поставят живи или живи отслабени ваксини, докато Вашият лекар не Ви каже, че имунната Ви система вече не е отслабена.

- Когато е възможно, ваксините, наречени инактивирани ваксини, трябва да се поставят най-малко 2 седмици преди започването на лечение с Briumvi. Говорете с Вашия лекар, ако желаете да Ви се поставят инактивирани ваксини, докато се лекувате с Briumvi.

Деца и юноши

Briumvi не е предназначен за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото това лекарство все още не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Briumvi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-конкретно, трябва да кажете на Вашия лекар:

- ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате лекарства, които повлияват имунната Ви система, като например химиотерапия, имуносупресори (с изключение на кортикостероиди) или други лекарства, използвани за лечение на МС. Това е така, защото тези лекарства може да имат допълнителен ефект върху имунната система.
- ако планирате да Ви се направят каквито и да било ваксинации (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ по-горе).

Ако някое от горните е приложимо за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Briumvi.

Бременност и кърмене

- Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да Ви се приложи Briumvi, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Причината за това е, че Briumvi може да премине през плацентата и да засегне бебето Ви.
- Не използвайте лекарството Briumvi, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го приемате. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас от лечението с Briumvi спрямо риска за Вашето бебе.
- Ако имате бебе и Ви е приложен Briumvi по време на бременността, важно е да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението с Briumvi, така че той(тя) да може да Ви посъветва кога трябва да се ваксинира бебето Ви.
- Не е известно дали Briumvi преминава в кърмата. Ако сте на лечение с лекарството Briumvi говорете с Вашия лекар за това как е най-добре да храните бебето си.

Контрацепция за жени

Ако можете да забременеете (заченете), трябва да използвате контрацепция:

- по време на лечението с Briumvi и
- за най-малко 4 месеца след последната Ви доза Briumvi.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Briumvi да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

Briumvi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Briumvi

Briumvi ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра с опит в приложението на това лечение. Те ще Ви наблюдават внимателно, докато Ви се прилага това лекарство. Това е необходимо в случай, че получите някакви нежелани реакции. Briumvi ще Ви бъде прилаган винаги като капково вливане (интравенозна инфузия).

Лекарства, които ще приемате, преди да Ви бъде приложен Briumvi

Преди да Ви се приложи Briumvi ще получавате други лекарства за предотвратяване или намаляване на възможни нежелани реакции, например реакции, свързани с инфузията (вижте точки 2 и 4 за информацията относно реакциите, свързани с инфузията).

Ще получавате кортикостероид и антихистамин преди всяка инфузия, като може да получите и други лекарства за понижаване на висока температура.

В какво количество и колко често ще Ви се прилага Briumvi

- Първата доза Briumvi ще бъде 150 mg. Тази инфузия ще продължи 4 часа.
- Втората доза Briumvi ще бъде 450 mg, приложена 2 седмици след първата доза. Тази инфузия ще продължи 1 час.
- Следващите дози Briumvi ще бъдат по 450 mg, приложени 24 седмици след първата доза и на всеки 24 седмици след това. Тези инфузии ще продължават по 1 час.

Как се прилага Briumvi

- Briumvi ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра. Briumvi трябва да се разреди, преди да Ви се приложи. Разреждането ще се извършва от медицински специалист. Лекарството ще Ви бъде прилагано като вливане във вена (интравенозна инфузия).
- Ще бъдете внимателно наблюдавани, докато Ви се прилага Briumvi и за най-малко 1 час след приложението на първите две инфузии. Това е в случай, че получите някакви нежелани реакции, например реакции, свързани с инфузията. Скоростта на инфузията може да се намали, инфузията временно или трайно да се спре, ако получите реакция, свързана с инфузията, в зависимост от това колко сериозна е тя (вижте точки 2 и 4 за информацията относно реакции, свързани с инфузията).

Ако сте пропуснали инфузия на Briumvi

- Ако сте пропуснали инфузия на Briumvi, говорете с Вашия лекар да организира приложението ѝ възможно най-скоро. Не чакайте до следващата Ви планирана инфузия.
- За да получите всички ползи от Briumvi, важно е всяка инфузия да Ви се прилага по график.

Ако сте спрели лечението с Briumvi

- Важно е да продължите лечението си толкова дълго, колкото Вие и Вашият лекар прецените, че то Ви помага.
- Някои нежелани реакции може да са свързани с ниските нива на В-клетки. След като спрете лечението с Briumvi, все още може да получавате такива нежелани реакции, докато нивата на Вашите В-клетки се нормализират.
- Преди да започнете прием на каквито и да било други лекарства, кажете на Вашия лекар кога Ви е приложена последната инфузия на Briumvi.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Има съобщения за следните нежелани реакции с Vriumvi:

Сериозни нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

- Реакциите, свързани с инфузията, са най-честите нежелани реакции от лечението с Vriumvi (много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души). В повечето случаи тези реакции са леки, но може да възникнат някои сериозни реакции.
- **Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някакви признаци или симптоми на реакция, свързана с инфузията по време на инфузията или до 24 часа след инфузията** Симптомите може да включват, но не се ограничават до:
 - сърбеж по кожата
 - уртикария
 - зачервяване на лицето или кожата
 - дразнене на гърлото
 - затруднено дишане
 - подуване на езика или гърлото
 - хрипове
 - втрисане
 - повишена температура
 - главоболие
 - замайване
 - прилошаване
 - гадене
 - болка в корема
 - ускорен пулс.
- Ако имате реакция, свързана с инфузията, ще получите лекарства за нейното лечение и може да се наложи скоростта на инфузията да се намали или инфузията да бъде спряна. Когато реакцията отшуми, инфузията ще може да продължи. Ако реакцията, свързана с инфузията, е животозастрашаваща, Вашият лекар трайно ще спре лечението Ви с Vriumvi.

Инфекции

- При лечение с Vriumvi е възможно по-лесно да получавате инфекции. Някои от тях може да бъдат сериозни. При пациенти с МС, лекувани с Vriumvi, са наблюдавани следните инфекции:
 - **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
 - инфекция на горните дихателни пътища (инфекции на носа и гърлото)
 - инфекции на дихателните пътища
 - **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)
 - инфекции на долните дихателни пътища (инфекция на белите дробове като бронхит или пневмония)
 - херпесни инфекции (херпес на устните или херпес зостер)
- Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някой от следните признаци на инфекция:
 - повишена температура или втрисане

- кашлица, която не отшумява
- херпес (например херпес на устните, херпес зостер или генитален херпес)

Вашият лекар ще изчака отшумяването на инфекцията, преди да Ви приложи Briumvi.

Други нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- неутропения (ниски нива на неутрофили - вид бели кръвни клетки)
- болка в крайниците (ръцете или краката)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Briumvi

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Briumvi ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката при следните условия:

- Това лекарство не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство трябва да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Препоръчва се продуктът да се използва незабавно след разреждане. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на медицинския специалист и обикновено не превишават 24 часа при 2°C-8°C, а след това 8 часа на стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Briumvi

- Активното вещество е ублитуксимаб. Всеки флакон съдържа 150 mg ублитуксимаб в 6 ml разтвор при концентрация 25 mg/ml.
- Другите съставки са натриев хлорид, натриев цитрат, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Briumvi и какво съдържа опаковката

- Briumvi е прозрачен до опалесцентен, безцветен до леко жълт разтвор.
- Той се предоставя като концентрат за инфузионен разтвор.
- Това лекарство се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 2 флакона (стъклен флакон с 6 ml концентрат). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Portugal

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

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

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 IKE
Τηλ: +302109931458

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За допълнителна информация прочетете КХП.

Дозировка

- Първа и втора дози

Първата доза се прилага като интравенозна инфузия на 150 mg (първа инфузия), последвана от интравенозна инфузия на 450 mg (втора инфузия) 2 седмици по-късно.

- Следващи дози

Следващите дози Briumvi се прилагат като единична интравенозна инфузия на 450 mg на всеки 24 седмици (Таблица 1). Първата следваща доза 450 mg трябва да се приложи 24 седмици след първата инфузия. Трябва да се поддържа минимален интервал от 5 месеца между всеки две дози Briumvi.

Фигура 1: Доза и схема на прилагане на Briumvi

Първа инфузия Ден 1	Втора инфузия Ден 15	Следващи инфузии На всеки 6 месеца
		

Контрол на IRR преди инфузията

- Лечението с Briumvi трябва да се започне и наблюдава от опитен медицински специалист с достъп до подходящо оборудване за лечение на тежки реакции, такива като сериозни реакции, свързани с инфузията (IRR).

- Премедикация за IRR

Следните два вида премедикация трябва да се приложат преди всяка инфузия на Briumvi, за да се намали честотата и тежестта на IRR:

- 100 mg метилпреднизолон или 10-20 mg дексаметазон (или еквивалент) приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия на Briumvi;
 - дифенхидрамин приблизително 30-60 минути преди всяка инфузия на Briumvi;
- В допълнение може да се обмисли и премедикация с антипиретично средство (напр. парацетамол).

Указания за разреждане

- Briumvi трябва да се приготвя от медицински специалист, като се използва асептична техника. Не разклащайте флакона.
- Продуктът е предназначен само за еднократна употреба.
- Не използвайте разтвора, ако той е с променен цвят или ако съдържа чужди видими частици.
- Лекарственият продукт Briumvi трябва да се разреди преди приложение. Разтвори на Briumvi за интравенозно приложение са приготвят чрез разреждане на продукта в

инфузионен сак, съдържащ изотоничен разтвор на натриев хлорид 0,9%. За първата инфузия разрежете един флакон от продукта в инфузионния сак (150 mg/250 ml) до окончателна концентрация приблизително 0,6 mg/ml. За следващите инфузии разрежете три флакона от продукта в инфузионния сак (450 mg/250 ml) до окончателна концентрация приблизително 1,8 mg/ml.

- Преди началото на интравенозната инфузия съдържанието на инфузионния сак трябва да бъде на стайна температура.

Начин на приложение

- След разреждане Briumvi се прилага като интравенозна инфузия чрез предназначена специално за това система.
- Инфузиите на Briumvi не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Таблица 1: Доза и схема на Briumvi

	Количество и обем	Скорост на инфузията	Продължителност¹
Първа инфузия	150 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Започнете с 10 ml на час за първите 30 минути • Увеличете до 20 ml на час за следващите 30 минути • Увеличете до 35 ml на час за следващия един час • Увеличете до 100 ml на час за оставащите 2 часа 	4 часа
Втора инфузия (2 седмици по-късно)	450 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Започнете със 100 ml на час за първите 30 минути • Увеличете до 400 ml на час за оставащите 30 минути 	1 час
Следващи инфузии (веднъж на всеки 24 седмици) ²	450 mg в 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Започнете със 100 ml на час за първите 30 минути • Увеличете до 400 ml на час за оставащите 30 минути 	1 час

¹Продължителността на инфузията може да е по-дълга, ако инфузията се прекъсне или скоростта ѝ се намали.

²Първата следваща инфузия трябва да се приложи 24 седмици след първата инфузия.

Лечение на IRR по време на или след инфузията

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на инфузията и в продължение на най-малко един час след завършване на първите две инфузии.

По време на инфузията

- Коригиране на инфузията в случай на IRR

В случай на IRR по време на която и да било инфузия вижте следните корекции, които да се направят.

Животозастрашаващи IRR

Ако има признаци на животозастрашаваща или инвалидизираща IRR по време на инфузия, инфузията трябва веднага да се спре и пациентът трябва да получи подходящо лечение. При тези пациенти Vriumvi трябва окончателно да се прекрати (вижте точка 4.3).

Тежки IRR

Ако даден пациент получи тежка IRR, инфузията трябва веднага да се спре и пациентът трябва да получи симптоматично лечение. Инфузията трябва да се възобнови едва след отшумяване на всички симптоми. Когато се възобнови, скоростта на инфузията трябва да е намалена наполовина спрямо скоростта на инфузията в момента на възникване на IRR. Ако инфузията се понася добре при тази скорост, тогава тя трябва да се повиши според описаното в Таблица 1.

Леки до умерени IRR

Ако даден пациент получи лека до умерена IRR, скоростта на инфузия трябва да се намали наполовина спрямо скоростта в момента на възникване на събитието. По-ниската скорост трябва да се поддържа в продължение на поне 30 минути. Ако инфузията се понася добре при намалената скорост, тогава тя може да се увеличи според описаното в Таблица 1.

След инфузията

- Пациентите, лекувани с Vriumvi, трябва да бъдат наблюдавани в продължение на най-малко един час след завършване на първите две инфузии за всякакви симптоми на IRR.
- Лекарите трябва да предупредят пациентите, че IRR може да възникне в рамките на 24 часа след инфузията.

Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор за интравенозна инфузия

- Химичната и физична стабилност по време на употреба е демонстрирана за 24 часа при 2°C-8°C и след това за 8 часа на стайна температура.
- От микробиологична гледна точка приготвената инфузия трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2°C-8°C и след това 8 часа на стайна температура, освен ако разреждането не се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.
- В случай че интравенозната инфузия не може да бъде завършена в същия ден, остатъкът от разтвора трябва да се изхвърли.