

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Briumvi 150 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mg ublituximabu v 6 ml, koncentrace činí 25 mg/ml. Konečná koncentrace po naředění je přibližně 0,6 mg/ml u první infuze a 1,8 mg/ml u druhé infuze a všech následných infuzí.

Ublituximab je chimérická monoklonální protilátka připravovaná technologií rekombinantní DNA v klonu myelomové buněčné linie YB2/0 potkanů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní roztok).

Čirý až opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok.

Roztok má pH v rozmezí 6,3 až 6,7 a osmolalitu 340 až 380 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Briumvi je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a vést specializovaný lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou neurologických onemocnění, který má k dispozici odpovídající zdravotnické zázemí ke zvládnutí závažných reakcí, jako jsou závažné reakce spojené s infuzí (infusion-related reactions, IRR).

Premedikace k prevenci reakcí spojených s infuzí

Aby se snížila frekvence a závažnost IRR, musí být před každou infuzí podána (perorálně, intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně) premedikace dvěma níže uvedenými přípravky (viz bod 4.4 uvádějící další kroky ke snížení rizika IRR):

- 100 mg methylprednisolonu nebo 10-20 mg dexamethasonu (nebo ekvivalentu) přibližně 30-60 minut před každou infuzí,
- difenhydramin přibližně 30-60 minut před každou infuzí.

Kromě toho lze rovněž zvážit premedikaci antipyretikem (např. paracetamolem).

Dávkování

První a druhá dávka

První dávka se podává jako intravenózní infuze 150 mg (první infuze), o 2 týdny později je následována intravenózní infuzí 450 mg (druhá infuze) (viz tabulka 1).

Následné dávky

Následné dávky se podávají jednou za 24 týdnů jako jedna intravenózní infuze 450 mg (tabulka 1). První následnou dávku 450 mg je třeba podat 24 týdnů po první infuzi.

Mezi jednotlivými dávkami ublituximabu je třeba ponechat minimální interval 5 měsíců.

Úprava infuze v případě IRR

Život ohrožující IRR

Pokud se během infuze objeví známky život ohrožující nebo invalidizující IRR, musí být infuze okamžitě zastavena a pacientovi je třeba zajistit odpovídající léčbu. U těchto pacientů je nutné léčbu trvale ukončit (viz bod 4.4).

Závažné IRR

Jestliže se u pacienta objeví závažná IRR, je třeba infuzi okamžitě přerušit a pacientovi zajistit symptomatickou léčbu. Infuzi lze znovu zahájit až poté, kdy všechny příznaky odezněly. Při znovuzahájení má být rychlost infuze poloviční oproti rychlosti infuze v době nástupu IRR. Pokud je rychlost tolerována, má být zvýšena podle pokynů v tabulce 1.

Mírné až středně závažné IRR

Jestliže se u pacienta objeví mírná až středně závažná IRR, je třeba rychlost infuze snížit na polovinu rychlosti, kterou byla infuze podávána při nástupu příhody. Snížená rychlost se má zachovat po dobu nejméně 30 minut. Pokud je snížená rychlost tolerována, je možné ji pak zvýšit podle pokynů v tabulce 1.

Úpravy dávky během léčby

Nedoporučuje se dávku nijak snižovat. V případě přerušení podávání dávky nebo snížení rychlosti infuze v důsledku IRR se zvyšuje celková doba podávání infuze, nikoli však celková dávka.

Opoždění nebo vynechání dávky

Dojde-li k vynechání infuze, je třeba ji podat co nejdříve. S podáním po opoždění nebo vynechání se nemá čekat do doby dalšího plánovaného podání dávky. Mezi dávkami je třeba ponechat léčebný interval 24 týdnů (s minimálním odstupem 5 měsíců) (viz tabulka 1).

Zvláštní populace

Dospělí ve věku nad 55 let a starší pacienti

Na základě omezených údajů, které jsou k dispozici (viz bod 5.1 a bod 5.2), se u pacientů ve věku nad 55 let nepokládá úprava dávky za nutnou.

Porucha funkce ledvin

Neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin byla úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Briumvi u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Briumvi se podává po naředění jako intravenózní infuze k tomu určenou infuzní linkou. Infuze se nemají podávat jako intravenózní injekce ani bolus.

Tabulka 1: Dávka a harmonogram

	Množství a objem	Rychlost infuze	Doba trvání infuze ¹
První infuze	150 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Zahájení při 10 ml za hodinu po dobu prvních 30 minutZvýšení na 20 ml za hodinu po dobu dalších 30 minutZvýšení na 35 ml za hodinu po dobu další hodinyZvýšení na 100 ml za hodinu po dobu zbývajících 2 hodin	4 hodiny
Druhá infuze (o 2 týdny později)	450 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Zahájení při 100 ml za hodinu po dobu prvních 30 minutZvýšení na 400 ml za hodinu po dobu zbývajících 30 minut	1 hodina
Následné infuze (jednou za 24 týdnů) ²	450 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Zahájení při 100 ml za hodinu po dobu prvních 30 minutZvýšení na 400 ml za hodinu po dobu zbývajících 30 minut	1 hodina

¹ Doba trvání infuze může být delší, pokud se infuze přeruší nebo zpomalí.

² První následnou infuzi je třeba podat 24 týdnů po první infuzi.

Roztok pro intravenózní infuzi se připravuje naředěním léčivého přípravku v infuzním vaku obsahujícím injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na konečnou koncentraci 0,6 mg/ml pro první infuzi a 1,8 mg/ml pro druhou infuzi a všechny následné infuze.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná aktivní infekce (viz bod 4.4).
- Pacienti v závažně imunokompromitovaném stavu (viz bod 4.4).
- Známé aktivní malignity.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce spojené s infuzí (IRR)

Příznaky IRR mohou zahrnovat pyrexii, třesavku, bolest hlavy, tachykardii, nauzeu, bolest břicha, podráždění hrdla, erytém a anafylaktickou reakci (viz bod 4.8).

Aby se frekvence a závažnost IRR snížila, je třeba pacienty premedikovat kortikosteroidem a antihistaminikem (viz bod 4.2). Lze rovněž zvážit přidání antipyretika (např. paracetamolu). Pacienty léčené ublituximabem je třeba během infuzí sledovat. Sledování má po dokončení prvních dvou infuzí trvat alespoň jednu hodinu. U následných infuzí není sledování po podání infuze nutné, pokud nedošlo k IRR a/nebo hypersenzitivitě. Lékař má pacienty informovat, že k IRR může dojít až 24 hodin po podání infuze.

Pokyny k dávkování u pacientů vykazujících příznaky IRR jsou uvedeny v bodě 4.2.

Infekce

U pacientů s aktivní infekcí je nutné podání infuze odložit, dokud infekce neustoupí.

Doporučuje se před podáním dávky ověřit imunitní stav pacienta, protože závažně imunokompromitovaní pacienti (např. s významnou neutropenií nebo lymfopenií) nemají léčbu podstupovat (viz body 4.3 a 4.8).

Ublituximab má potenciál vyvolat závažné, někdy život ohrožující infekce nebo infekce s fatálními následky (viz bod 4.8).

Většina závažných infekcí, k nimž došlo v kontrolovaných klinických hodnoceních relabujících forem roztroušené sklerózy (RRS), se upravila. V souvislosti s infekcí došlo ke 3 úmrtím, všem u pacientů léčených ublituximabem; u infekcí vedoucích k úmrtí se jednalo o encefalitidu po spalničkách, pneumonii a postoperační salpingitidu po ektopické graviditě.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených protilátkami proti CD20 byla velmi vzácně pozorována infekce virem JCV (John Cunningham virus) vedoucí k PML; infekce většinou souvisela s rizikovými faktory (např. populace pacientů, lymfopenie, pokročilý věk, polyterapie imunosupresiv).

Je třeba, aby lékař pozorně sledoval, zda se neobjeví časné známky a příznaky PML, včetně případného nového nástupu nebo zhoršení neurologických známek a příznaků, jelikož ty mohou být podobné jako u onemocnění RS.

Vznikne-li podezření na PML, dávka ublituximabu nesmí být podána. Je třeba zvážit, zda bude nutné vyhodnotit situaci mimo jiné pomocí skenu magnetickou rezonancí (MR), nejlépe s použitím kontrastní látky (srovnání se snímkem MR z doby před léčbou), potvrzujícího testu mozkomíšního moku (CSF) ke zjištění deoxyribonukleové kyseliny (DNA) viru JCV a opakovaných neurologických vyšetření. Bude-li PML potvrzena, léčbu je nutné trvale ukončit.

Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)

U pacientů léčených protilátkami proti CD20 byla pozorována reaktivace HBV, jež v některých případech vedla k fulminantní hepatitidě, jaternímu selhání a úmrtí.

Před zahájením léčby mají všichni pacienti podstoupit vyšetření na HBV odpovídající místním doporučením. Pacienti s aktivním HBV (tj. aktivní infekcí potvrzenou pozitivními výsledky testu na HBsAg a testu na protilátky proti HB) nemají léčbu ublituximabem podstupovat. Pacienti s pozitivní sérologií (tj. negativní na HBsAg a pozitivní na protilátky proti jádru HB [HBcAb+]) nebo přenašeči HBV (pozitivní na povrchový antigen [HBsAg+]) se mají před léčbou obrátit na odborného hepatologa. V souladu s místními zdravotnickými standardy je třeba tyto pacienty sledovat a léčit, aby se reaktivaci hepatitidy B předešlo.

Vakcinace

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami během léčby nebo po jejím skončení nebyla studována. V průběhu léčby a před replcí B lymfocytů se vakcinace živými ani živými atenuovanými vakcínami nedoporučuje (viz bod 5.1).

Případnou imunizaci živými nebo živými atenuovanými vakcínami je třeba provést v souladu s imunizačními doporučeními alespoň 4 týdny před zahájením léčby, a pokud je to možné, imunizaci inaktivovanými vakcínami alespoň 2 týdny před zahájením léčby.

Vakcinace kojenců narozených matkám, jež byly v těhotenství léčeny ublituximabem

Kojencům narozeným matkám, které byly v těhotenství léčeny ublituximabem, nemají být živé ani živé atenuované vakcíny podávány předtím, než se potvrdí obnova počtu B lymfocytů. Deplece B lymfocytů u těchto kojenců může zvýšit riziko související s živými nebo živými atenuovanými vakcínami. Před vakcinací novorozenců a kojenců se doporučuje vyšetřit množství CD19 pozitivních B lymfocytů.

Inaktivované vakcíny lze podávat podle pokynů před zotavením z deplece B lymfocytů. Je však třeba zvážit vyhodnocení imunitní odpovědi na vakcínu, včetně konzultace s odborným lékařem, aby se stanovilo, zda k vyvolání ochranné imunitní odpovědi došlo.

Bezpečnost a načasování vakcinace je třeba projednat s lékařem dítěte (viz bod 4.6).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vakcinace

Bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po podání ublituximabu nebyla studována. V průběhu léčby nebo před replcí B lymfocytů se vakcinace živými ani živými atenuovanými vakcínami nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.1).

Imunosupresiva

Současně s ublituximabem se nedoporučuje používat další imunosupresiva s výjimkou kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů.

Při zahájení léčby přípravkem Briumvi po imunosupresivní léčbě nebo při zahájení imunosupresivní léčby po skončení léčby přípravkem Briumvi je třeba brát v úvahu možnost překrytí farmakodynamických účinků (viz bod 5.1, Farmakodynamické účinky). Před předepsáním přípravku

Briumvi je třeba postupovat obezřetně a vzít v úvahu farmakodynamiku jiných, onemocnění RS modifikujících způsobů léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby ublituximabem a nejméně 4 měsíce po poslední infuzi používat účinnou antikoncepci (viz níže a body 5.1 a 5.2).

Těhotenství

Ublituximab je monoklonální protilátka podtypu imunoglobulinu G1; je známo, že imunoglobuliny procházejí placentární bariérou.

Údaje o podávání ublituximabu těhotným ženám jsou omezené. U novorozenců a kojenců narozených matkám, jež byly v těhotenství ublituximabu vystaveny, je třeba zvážit odložení vakcinace živými nebo živými atenuovanými vakcínami. U novorozenců a kojenců vystavených ublituximabu nebyly shromažďovány žádné údaje o počtu B lymfocytů a případná délka deplece B lymfocytů u novorozenců a kojenců tedy není známa (viz bod 4.4).

U kojenců narozených matkám vystaveným v těhotenství jiným protilátkám proti CD20 byla hlášena přechodná deplece periferních B lymfocytů a lymfocytopenie.

Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje byla pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Briumvi je třeba se v těhotenství vyhnout, pokud potenciální přínos pro matku nepřevažuje nad případným rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se ublituximab vylučuje do lidského mateřského mléka. Bylo zjištěno, že během několika prvních dní po porodu se lidské IgG vylučují do lidského mateřského mléka, jejich koncentrace ale brzy poté klesá na nízkou hodnotu. V důsledku toho nelze riziko pro kojené děti v této krátké době vyloučit. Poté je možné ublituximab v období kojení podávat, pokud je to klinicky indikováno.

Fertilita

Předklinické údaje ze studií obecné toxicity, provedených s makakem jávským, neodhalily žádné zvláštní riziko pro reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Briumvi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími a nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce spojené s infuzí (45,3 %) a infekce (55,8 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 2 shrnuje nežádoucí účinky, jež byly v souvislosti s používáním ublituximabu hlášeny. Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až

< 1/10), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině podle tříd orgánových systémů a frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající frekvence.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích Infekce dýchacích cest	Infekce způsobené herpetickými viry Infekce dolních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest v končetině
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojené s infuzí ¹	

¹ Příznaky hlášené během 24 hodin po infuzi jako IRR jsou popsány níže v části „Reakce spojené s infuzí“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí

V klinických hodnoceních RRS s aktivní kontrolou zahrnovaly příznaky IRR pyrexii, třesavku, bolest hlavy, tachykardii, nauzeu, bolest břicha, podráždění hrdla, erytém a anafylaktickou reakci. IRR byly hlavně mírné až střední závažnosti. Incidence IRR u pacientů léčených ublituximabem byla 45,3 %, k nejvyšší incidenci docházelo při první infuzi (40,4 %). U druhé infuze činila incidence IRR 8,6 %, poté se snižovala. IRR vedly u 1,7 % pacientů k přerušení léčby a u 0,4 % pacientů byly tyto reakce závažné. Nebyly zaznamenány žádné IRR s fatálními následky.

Infekce

V klinických hodnoceních RRS s aktivní kontrolou byl podíl pacientů, u nichž došlo při léčbě ublituximabem k závažné infekci, 5 % oproti 2,9 % pacientů ve skupině s teriflunomidem. Celková četnost infekcí byla u pacientů léčených ublituximabem podobná jako u pacientů léčených teriflunomidem (55,8 % vs. 54,4 %). Infekce byly převážně mírné až střední závažnosti a tvořily je zejména infekce související s dýchacími cestami (zejména nazofaryngitida a bronchitida). Infekce horních cest dýchacích se vyskytly u 33,6 % pacientů léčených ublituximabem a u 31,8 % pacientů léčených teriflunomidem. Infekce dolních cest dýchacích se vyskytly u 5,1 % pacientů léčených ublituximabem a u 4,0 % pacientů léčených teriflunomidem.

Abnormální hodnoty laboratorních testů

Snížení hladiny imunoglobulinů

V klinických hodnoceních RRS s léčivým srovnávacím přípravkem vedla léčba ublituximabem v kontrolovaném období studií ke snížení celkové hladiny imunoglobulinů, což bylo způsobeno hlavně poklesem hladiny IgM. Podíl pacientů léčených ublituximabem, kteří ve výchozím stavu hlásili hodnoty IgG, IgA a IgM pod dolní hranici běžného rozmezí (LLN, lower limit of normal), činil 6,3 %, respektive 0,6 % a 1,1 %. Po aplikaci léčby činil podíl pacientů léčených ublituximabem, kteří v 96. týdnu hlásili hodnoty IgG, IgA a IgM pod hodnotou LLN, 6,5 %, respektive 2,4 % a 20,9 %.

Lymfocyty

V klinických hodnoceních RRS s aktivní kontrolou byl v 1. týdnu u 91 % pacientů léčených ublituximabem pozorován přechodný pokles počtu lymfocytů. Většina případů snížení počtu lymfocytů byla u daného pacienta léčeného ublituximabem pozorována pouze jednou. Do 2. týdne se pokles upravil a v té době jej hlásilo jen 7,8 % pacientů. Závažnost všech případů snížení počtu lymfocytů dosáhla stupně 1 ($< \text{LLN } 800 \text{ buněk/mm}^3$) a stupně 2 (500 až 800 buněk/mm³).

Počet neutrofilů

V klinických hodnoceních RRS s aktivní kontrolou bylo u 15 % pacientů léčených ublituximabem (ve srovnání s 22 % pacientů léčených teriflunomidem) pozorováno snížení počtu neutrofilů $< \text{LLN}$. Většina případů snížení počtu neutrofilů byla přechodné povahy (u daného pacienta léčeného ublituximabem pozorováno pouze jednou) a jejich závažnost dosáhla stupně 1 (hodnota $< \text{LLN}$ až $< 1\,500 \text{ buněk/mm}^3$) a stupně 2 (1 000 až 1 500 buněk/mm³). Přibližně 1 % pacientů ve skupině s ublituximabem mělo neutropenii stupně 4; ve skupině s teriflunomidem to bylo 0 % pacientů. U jednoho pacienta léčeného ublituximabem s neutropenií stupně 4 ($< 500 \text{ buněk/mm}^3$) byla nutná specifická léčba faktorem stimulujícím kolonie granulocytů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinických hodnocení RRS jsou k dispozici jen omezené zkušenosti s dávkami ublituximabu vyššími než schválená intravenózní dávka. Nejvyšší dávka hodnocená k tomuto datu u pacientů s RRS činí 600 mg (studie RRS fáze II ke stanovení dávky). Nežádoucí účinky byly konzistentní s bezpečnostním profilem ublituximabu v pivotních klinických studiích.

V případě předávkování není k dispozici žádné specifické antidotum; infuzi je třeba okamžitě přerušit a sledovat, zda se u pacienta nevyskytnou IRR (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AG14

Mechanismus účinku

Ublituximab je chimérická monoklonální protilátka, která selektivně cílí na buňky exprimující CD20.

CD20 je buněčný povrchový antigen nacházející se na pre-B lymfocytech, zralých a paměťových B lymfocytech, není však exprimován na lymfoidních kmenových buňkách a plazmatických buňkách. Vazba ublituximabu na CD20 indukuje lýzu CD20+ B lymfocytů, a to především prostřednictvím buněčné toxicity závislé na protilátkách (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) a v menším rozsahu prostřednictvím cytotoxicity závislé na komplementu (complement-dependent cytotoxicity, CDC). V důsledku specifického vzorce glykosylace svého Fc fragmentu vykazuje ublituximab zvýšenou afinitu k FcγRIIIa (CD16) a buněčnou cytolyzu závislou na protilátkách vůči B lymfocytům.

Farmakodynamické účinky

Předpokládaným farmakologickým účinkem léčby ublituximabem je skutečnost, že vede k rychlé depleci buněk CD19+ v krvi, a to už během prvního dne po nasazení léčby. Tento účinek přetrval po celé období léčby. Ke stanovení počtu B lymfocytů se používá CD19, protože přítomnost ublituximabu brání testu v rozpoznání CD20.

Ve studiích fáze III vedla léčba ublituximabem od výchozího stavu do doby po první infuzi ke snížení počtu CD19+ B lymfocytů; medián snížení činil v obou studiích 97 %. Hodnota zůstala na této snížené úrovni po celou dobu podávání dávek.

Ve studiích fáze III vykazovalo 5,5 % pacientů mezi jednotlivými dávkami ublituximabu replaci B lymfocytů (> dolní hranice normy (LLN) nebo výchozí stav) alespoň v jednom časovém bodě.

Nejdelší doba následného sledování po poslední infuzi ublituximabu ve studiích fáze III naznačuje, že medián doby do replace B lymfocytů (návrat k výchozímu stavu/LLN, dle toho, která z možností nastane dříve) byl 70 týdnů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost ublituximabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvojitě matoucích, aktivním srovnávacím přípravkem kontrolovaných klinických hodnoceních (ULTIMATE I a ULTIMATE II) se stejným designem, provedených u pacientů s RRS (v souladu s McDonaldovými kritérii z roku 2010) a průkazem aktivity onemocnění (definované klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod) během předchozích dvou let. Design studií a výchozí charakteristiky populace studií shrnuje tabulka 3.

Demografické a výchozí charakteristiky byly v obou léčebných skupinách dobře vyváženy. Pacienti měli dostávat: buď 1) ublituximab 450 mg plus placebo perorálně, nebo 2) teriflunomid 14 mg plus placebo infuzí. Perorálně aplikovaná léčba (aktivní nebo placebo) měla začít 1. den v 1. týdnu a pokračovat až do posledního dne 95. týdne. Infuze (aktivní nebo placebo) měly být zahájeny 1. den v 1. týdnu v dávce 150 mg, pak se 15. den ve 3. týdnu zvýšit na 450 mg a pokračovat 24. týden, 48. týden a 72. týden v dávce 450 mg.

Tabulka 3: Design studie, demografické a výchozí charakteristiky

Název studie	Studie 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studie 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Design studie				
Populace ve studii	Pacienti s RRS			
Anamnéza onemocnění při screeningu	Nejméně dva relapsy během předchozích dvou let, jeden relaps během předchozího roku nebo přítomnost T1 léze zvýrazněné gadoliniem (Gd) v předchozím roce; hodnota na EDSS* 0 až 5,5 včetně			
Délka studie	2 roky			
Léčebné skupiny	Skupina A: Ublituximab 450 mg i.v. infuze + placebo perorálně Skupina B: Teriflunomid 14 mg perorálně + i.v. infuze placeba			
Výchozí charakteristiky	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Průměrný věk (roky)	36,2	37,0	34,5	36,2
Věkové rozmezí (roky) při zařazení	18-55	18-55	18-55	18-55
Pohlaví (% muži / % ženy)	38,7 / 61,3	34,7 / 65,3	34,6 / 65,4	35,3 / 64,7
Průměr/medián trvání onemocnění od diagnózy (roky)	4,9 / 2,9	4,5 / 2,5	5,0 / 3,2	5,0 / 3,7
Pacienti, kteří nepodstoupili předchozí léčbu modifikující onemocnění (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Průměrný počet relapsů v uplynulém roce	1,3	1,4	1,3	1,2
Průměrná hodnota EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Podíl pacientů s T1 lézemi zvýrazněnými Gd	43,2	42,3	51,8	49,6

* Rozšířená stupnice stavu invalidity (Expanded Disability Status Scale)

** Pacienti, kteří nebyli během 5 let před randomizací léčeni žádným přípravkem k léčbě RRS

Hlavní výsledky klinické účinnosti a účinnosti ve vztahu k MR jsou uvedeny v tabulce 4.

Výsledky těchto studií ukazují, že ublituximab ve srovnání s perorálně podávaným teriflunomidem v dávce 14 mg výrazně potlačil relapsy a subklinickou aktivitu onemocnění měřenou MR.

Tabulka 4: Hlavní klinické a MR cílové parametry ve studiích ULTIMATE I a ULTIMATE II

	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
Cílové parametry	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinické cílové parametry¹				
Roční výskyt relapsů (annualised relapse rate, ARR) (primární cílový parametr)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relativní pokles	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Podíl pacientů bez relapsu v 96. týdnu	86 %	74 %	87 %	72 %
Podíl pacientů s potvrzenou progresí disability po 12 týdnech ^{2,3}	5,2 % ublituximab vs. 5,9 % teriflunomid			
Snížení rizika (sdružená analýza) ⁴	16 % (p = 0,5099)			
Podíl pacientů bez známek aktivity onemocnění (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
Cílové parametry ve vztahu k MR⁵				
Průměrný počet T1 lézí zvýrazněných Gd na jeden sken MR ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Relativní pokles	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Průměrný počet nových a/nebo zvětšujících se T2 hyperintenzních lézí na jeden sken MR ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Relativní pokles	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

¹ Vychází z modifikované populace dle původního léčebného záměru (Modified Intent to Treat Population, mITT), definované jako všichni randomizovaní pacienti, jimž byla podána alespoň jedna infuze hodnoceného přípravku a kteří absolvovali jedno vyšetření účinnosti ve výchozím stavu a po uplynutí výchozího stavu. ULTIMATE I: ublituximab (n = 271), teriflunomid (n = 274). ULTIMATE II: ublituximab (n = 272), teriflunomid (n = 272).

² Údaje prospektivně sdružené ze studie 1 a studie 2: ublituximab (n = 543), teriflunomid (n = 546).

³ Definováno jako zvýšení skóre na škále EDSS od výchozího stavu o 1,0 bod nebo více u pacientů s výchozím skóre 5,5 nebo méně, nebo zvýšení o 0,5 nebo více, je-li výchozí skóre vyšší než 5,5; odhad v 96. týdnu pomocí Kaplanovy-Meierovy metody.

⁴ Vychází z poměru rizik.

⁵ Vychází z populace MR-mITT (pacienti populace mITT, kteří absolvovali MR ve výchozím stavu a po jeho uplynutí). ULTIMATE I: ublituximab (n = 265), teriflunomid (n = 270). ULTIMATE II: ublituximab (n = 272), teriflunomid (n = 267).

⁶ V 96. týdnu.

⁷ Nominální p-hodnota.

Imunogenita

Během léčebného období byly vzorky séra pacientů s RRS testovány na protilátky proti ublituximabu. V průběhu 96týdenního léčebného období v klinických hodnoceních účinnosti a bezpečnosti mělo v jednom nebo více časových bodech 81 % pacientů léčených ublituximabem pozitivní výsledky testu na protilátky proti léčivému přípravku (anti-drug antibodies, ADA). Výskyt ADA byl zpravidla přechodný (v 96. týdnu bylo na ADA pozitivních 18,5 % pacientů). Neutralizační aktivita byla zjištěna u 6,4 % pacientů léčených ublituximabem. Přítomnost ADA nebo neutralizačních protilátek neměla na bezpečnost nebo účinnost ublituximabu žádný zjistitelný vliv.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ublituximabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve studiích RRS byla farmakokinetika (FK) ublituximabu po opakovaných intravenózních infuzích popsána pomocí dvoukompartimentového modelu s eliminací prvního řádu a FK parametry typickými pro monoklonální protilátku IgG1. Hodnoty expozice ublituximabu se v rozmezí dávky 150 až 450 mg u pacientů s RRS zvyšovaly v závislosti na dávce (tj. lineární farmakokinetika). Podání 150 mg ublituximabu intravenózní infuzí v 1. den následované 450 mg ublituximabu podaného intravenózní infuzí trvající jednu hodinu v 15. den, 24. týden a 48. týden vedlo k hodnotě AUC v ustáleném stavu s geometrickým průměrem 3 000 µg/ml za den (CV = 28 %) a průměrné maximální koncentraci 139 µg/ml (CV = 15 %).

Absorpce

Ublituximab se podává jako intravenózní infuze. Nebyly provedeny žádné studie zkoumající jiné cesty podání.

Distribuce

V populační farmakokinetické analýze ublituximabu byl odhad hodnoty centrálního distribučního objemu stanoven na 3,18 l a odhad hodnoty periferního distribučního objemu na 3,6 l.

Biotransformace

Metabolismus ublituximabu nebyl zkoumán přímo, neboť protilátky jsou odstraňovány především katabolicky (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny).

Eliminace

Po intravenózní infuzi 150 mg ublituximabu v 1. den následované 450 mg ublituximabu v 15. den, 24. týden a 48. týden byl odhad hodnoty průměrného terminálního poločasu ublituximabu stanoven na 22 dní.

Zvláštní populace

Pediatrickí pacienti

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku ublituximabu u dětí a dospívajících ve věku < 18 let.

Dospělí ve věku nad 55 let

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem nebyly provedeny žádné k tomu určené studie FK ublituximabu u pacientů ve věku ≥ 55 let (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly žádné specifické studie ublituximabu provedeny. Pacienti s lehkou poruchou funkce ledvin byli do klinických studií zařazeni. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné zkušenosti. Jelikož se však

ublituximab nevylučuje močí, nepředpokládá se, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin byla úprava dávky nutná.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné specifické studie ublituximabu provedeny.

Jaterní metabolismus monoklonálních protilátek, jako je ublituximab, je zanedbatelný, a proto se nepředpokládá, že by porucha funkce jater měla na farmakokinetiku vliv. Z toho důvodu se neočekává, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla úprava dávky nutná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání a studií mutagenity provedených *in vitro* neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s ublituximabem provedeny.

V rozšířené studii prenatálního a postnatálního vývoje byly březím samicím makaka jávského jednou týdně intravenózně podávány dávky ublituximabu 30 mg/kg (což odpovídá hodnotě AUC 26násobně vyšší, než je hodnota AUC u pacientů při maximální doporučené dávce), a to během prvního, druhého nebo třetího trimestru březosti. Důsledkem byla moribundita matek a fetální úhyn. Patologické nálezy u exponovaných samic byly zjištěny v řadě orgánových systémů (tromby v řadě orgánů, vaskulární nekróza ve střevech a játrech, zánět a edém plic a srdce) i placentě. Tyto nálezy byly konzistentní s nežádoucími účinky zprostředkovanými imunitou, jež byly způsobeny imunogenitou.

U samic exponovaných během prvního trimestru březosti nedocházelo k abnormalitám jejich mládřat. U dvou mládřat samic, jimž byl ublituximab podáván ve druhém trimestru březosti, byly zjištěny externí, viscerální a skeletální abnormality související s ublituximabem. Histopatologická vyšetření odhalila minimální až středně rozsáhlou degeneraci/nekrózu mozku. Nálezy u plodů zahrnovaly kontraktury a abnormální flexi více končetin a ocasu, zkrácenou čelist, prodloužení kalvy, zvětšení uší a/nebo kranio-mandibulární abnormality, jež byly přisuzovány nekróze mozku. Tyto nálezy potenciálně souvisely s imunogenní odpovědí matek na ublituximab, což mělo vliv na průchod živin placentou.

Přítomnost ublituximabu v mateřském mléce nebyla hodnocena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Natrium-citrát (E 331)
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) (E 507)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 8 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska má být připravená infuze použita okamžitě. Není-li použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele; normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 8 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Neprotřepávejte a chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6 ml koncentráту ve skleněné injekční lahvičce. Velikost balení: 1 injekční lahvička nebo 3 injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k naředění

Přípravek Briumvi má aseptickou technikou připravovat zdravotnický pracovník. Injekční lahvičkou se nemá třepat.

Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Roztok nepoužívejte, má-li odlišné zbarvení nebo obsahuje cizorodé částice.

Léčivý přípravek je nutno před podáním naředit. Roztok pro intravenózní podání se připravuje naředěním přípravku v infuzním vaku obsahujícím izotonický injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Nebyla pozorována žádná inkompatibilita mezi ublituximabem a polyvinylchloridovými (PVC) nebo polyolefinovými (PO) vaky a soupravami k intravenóznímu podání.

K podání první infuze nařed'te jednu injekční lahvičku přípravku v infuzním vaku (150 mg/250 ml) na konečnou koncentraci přibližně 0,6 mg/ml.

K podání následných infuzí nařed'te tři injekční lahvičky přípravku v infuzním vaku (450 mg/250 ml) na konečnou koncentraci přibližně 1,8 mg/ml.

Před zahájením podávání intravenózní infuze má mít obsah infuzního vaku pokojovou teplotu (20 °C – 25 °C).

Pokud není možné intravenózní infuzi dokončit tentýž den, má se zbývající roztok zlikvidovat.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. května 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Briumvi 150 mg koncentrát pro infuzní roztok
ublituximab
150 mg/6 ml
Intravenózní podání po naředění

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mg ublituximabu v 6 ml (25 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu
Polysorbát 80
Kyselina chlorovodíková
Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
150 mg/6 ml
1 injekční lahvička
3 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.
Injekční lahvičkou netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1730/001 (balení s 1 lahvičkou)

EU/1/23/1730/002 (balení s 3 lahvičkami)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Briumvi 150 mg koncentrát pro infuzní roztok sterilní koncentrát
ublituximab
Intravenózní (i.v.) podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mg/6 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Briumvi 150 mg koncentrát pro infuzní roztok ublituximab

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Briumvi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Briumvi podán
3. Jak se přípravek Briumvi podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Briumvi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Briumvi a k čemu se používá

Co je přípravek Briumvi

Přípravek Briumvi obsahuje léčivou látku ublituximab. Jedná se o typ bílkoviny zvané monoklonální protilátka. Protilátky působí tak, že se navazují na určité cíle v těle.

K čemu se přípravek Briumvi používá

Přípravek Briumvi je určen k léčbě dospělých s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS), při nichž má pacient zhoršení (relapsy) následovaná obdobími s mírnějšími příznaky nebo zcela bez příznaků.

Co je roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) ovlivňuje centrální nervovou soustavu, zejména nervy v mozku a míše. Bílé krvinky, zvané B lymfocyty, které jsou součástí imunitního systému (obraného systému těla), nefungují při RS správně a útočí na ochrannou vrstvu (zvanou myelinová pochva) obklopující nervové buňky. Tím způsobují zánět a poškození nervů. Narušení myelinové pochvy brání nervům ve správné činnosti a působí příznaky RS. Příznaky RS závisí na tom, která část centrální nervové soustavy je postižena. Mohou zahrnovat problémy s chůzí a rovnováhou, svalovou slabost, necitlivost, dvojité a rozmazané vidění, špatnou koordinaci a potíže s močovým měchýřem.

U relabujících forem RS má pacient opakované záchvaty příznaků (relapsy), které se mohou dostavit náhle během několika hodin nebo pomalu v průběhu několika dní. Mezi relapsy příznaky zmizí nebo se zlepší, poškození ale narůstá a vede k trvalé invaliditě.

Jak přípravek Briumvi působí?

Přípravek Briumvi působí tak, že se napojí na cíl zvaný CD20, nacházející se na povrchu B lymfocytů. B lymfocyty jsou typ bílých krvinek a jsou součástí imunitního systému. U roztroušené sklerózy napadá imunitní systém ochrannou vrstvu kolem nervových buněk. B lymfocyty se na tomto procesu podílí. Přípravek Briumvi cílí na B lymfocyty a odstraňuje je. Tím snižuje pravděpodobnost relapsu, ulevuje od příznaků a zpomaluje postup onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Briumvi podán

Přípravek Briumvi Vám nesmí být podán:

- jestliže jste **alergický(á)** na ublituximab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažnou infekci,
- jestliže Vám bylo řečeno, že máte závažné problémy s imunitním systémem nebo
- jestliže máte nádorové onemocnění.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, než Vám bude přípravek Briumvi podán.

Upozornění a opatření

Než Vám bude přípravek Briumvi podán, poraďte se s lékařem, pokud se na Vás vztahuje některý z níže uvedených bodů. Lékař může rozhodnout, že léčbu přípravkem Briumvi odloží nebo že léčbu tímto přípravkem nemůžete podstoupit, jestliže:

- máte **infekci**. Lékař počká, než infekce odezní, než Vám přípravek Briumvi podá.
- jste někdy měl(a) **hepatitidu B** (žloutenku typu B) nebo jste přenašečem viru hepatitidy B. Je to proto, že léčivé přípravky jako přípravek Briumvi mohou zapříčinit, že virus hepatitidy B začne znovu působit. Než tedy lékař léčbu přípravkem Briumvi zahájí, zkontroluje, zda Vám hrozí riziko infekce hepatitidou B. Pacienti, kteří hepatitidu B měli nebo jsou přenašeči viru hepatitidy B, podstoupí krevní test a lékař bude sledovat, zda se u nich případně neobjeví známky infekce hepatitidou B.
- Vám nedávno byla podána vakcína nebo Vám může být podána v blízké budoucnosti.
- máte **nádorové onemocnění** nebo jste je měl(a) v minulosti. Lékař může rozhodnout, že Vám léčbu odloží.

Reakce spojené s infuzí

- Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby přípravkem Briumvi jsou reakce spojené s infuzí. Jde o typ alergických reakcí, které vznikají během podávání léčivého přípravku nebo krátce po něm. Tyto reakce mohou být závažné.
- Příznaky reakce spojené s infuzí mohou zahrnovat:
 - svědění kůže
 - kopřivku
 - zarudnutí obličeje nebo kůže
 - podráždění hrdla
 - problémy s dýcháním
 - otok jazyka nebo hrdla
 - sípot
 - třesavku
 - horečku
 - bolest hlavy
 - závrať

- pocit na omdlení
- pocit na zvracení
- bolest břicha
- rychlé bušení srdce
- **Pokud se domníváte, že máte reakci spojenou s infuzí, ihned to sdělte lékaři nebo zdravotní sestře.** K reakcím spojeným s infuzí může dojít během infuze nebo až 24 hodin po jejím podání.
- Aby se riziko reakce spojené s infuzí snížilo, lékař Vám před každou infuzí přípravku Briumvi podá další léky (viz bod 3) a během infuze Vás bude pozorně sledovat.
- Jestliže se u Vás reakce na infuzi dostaví, je možné, že lékař bude muset infuzi zastavit nebo snížit její rychlost.

Infekce

- Než Vám bude přípravek Briumvi podán, poraďte se s lékařem, pokud máte infekci nebo se domníváte, že máte infekci. Lékař počká, než infekce odezní, než Vám přípravek Briumvi podá.
- Při léčbě přípravkem Briumvi můžete infekci onemocnět snadněji. Je to proto, že imunitní buňky, na které přípravek Briumvi cílí, pomáhají také bojovat s infekcí.
- **Pokud máte během podávání přípravku Briumvi nebo po jeho skončení infekci nebo kteroukoli z následujících známek infekce, ihned to sdělte lékaři nebo zdravotní sestře:**
 - horečka nebo třesavka
 - kašel, který se nelepší
 - opar (jako je opar rtu, pásový opar nebo opar na pohlavních orgánech)
- **Pokud se domníváte, že se Vám RS zhoršuje, nebo si všimnete nových příznaků, ihned to sdělte lékaři nebo zdravotní sestře.** Důvodem je velmi vzácná, život ohrožující infekce mozku, zvaná „progresivní multifokální leukoencefalopatie“ (PML), která může způsobit podobné příznaky jako RS. PML se může rozvinout u pacientů léčených přípravky jako Briumvi a dalšími přípravky k léčbě RS.
- O léčbě přípravkem Briumvi **informujte svého partnera nebo pečovatele.** Mohou si všimnout příznaků PML, které Vy nezaznamenáte, například výpadků paměti, potíží s myšlením, problémů s chůzí, zhoršení zraku nebo změny ve způsobu, jak mluvíte. Je možné, že lékař bude muset tyto příznaky vyšetřit.

Očkování

- Informujte lékaře, pokud jste byl(a) nedávno očkovan(a) vakcínou nebo můžete být očkovan(a) v blízké budoucnosti.
- Lékař zkontroluje, zda před zahájením léčby přípravkem Briumvi nějaké očkování potřebujete. Je třeba, abyste určitý typ vakcíny, zvaný živá nebo živá oslabená vakcína, dostal(a) nejpozději 4 týdny před zahájením léčby přípravkem Briumvi. Živé ani živé oslabené vakcíny Vám nemají být podány v době léčby přípravkem Briumvi, dokud Vám lékař neřekne, že Váš imunitní systém už není oslabený.
- Další typy vakcín, zvaný inaktivované (také usmrcené) vakcíny, máte dostat nejpozději 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Briumvi, pokud je to možné. Jestliže chcete podstoupit očkování inaktivovanou vakcínou v době, kdy je Vám podáván přípravek Briumvi, poraďte se s lékařem.

Děti a dospívající

Přípravek Briumvi není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Je to proto, že u této věkové skupiny nebyl zatím studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Briumvi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Lékaři především sdělte:

- zda užíváte, zda jste v nedávné době užíval(a) nebo zda možná budete užívat léky, které působí na imunitní systém, například chemoterapii, léky potlačující činnost imunitního systému neboli imunosupresiva (s výjimkou kortikosteroidů) nebo jiné léky k léčbě RS. Je to proto, že tyto léky mohou mít na imunitní systém dodatečný účinek.
- zda plánujete podstoupit očkování (viz část „Upozornění a opatření“ uvedená výše).

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se s lékařem, než Vám přípravek Briumvi podá.

Těhotenství a kojení

- Než Vám bude přípravek Briumvi podán, informujte lékaře, zda jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Je to proto, že přípravek Briumvi může procházet placentou a působit na Vaše dítě.
- Přípravek Briumvi nepoužívejte, pokud jste těhotná a neporadila jste se s lékařem. Lékař zváží, zda výhody Vaší léčby přípravkem Briumvi převažují nad rizikem pro dítě.
- Jestliže máte dítě a přípravek Briumvi Vám byl podán v těhotenství, je důležité, abyste to sdělila lékaři dítěte. Ten Vám pak doporučí, kdy bude možné nechat dítě očkovat.
- Není známo, zda přípravek Briumvi přechází do mateřského mléka. Pokud je Vám přípravek Briumvi podáván, poraďte se s lékařem, jak nejlépe dítě krmit.

Antikoncepce pro ženy

Pokud můžete otěhotnět (počít dítě), budete muset používat antikoncepci:

- během léčby přípravkem Briumvi a
- nejméně 4 měsíce po poslední infuzi přípravku Briumvi.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Briumvi měl vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Briumvi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Briumvi podává

Přípravek Briumvi Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají s tímto způsobem léčby zkušenosti. Během podávání tohoto přípravku Vás budou pozorně sledovat. To je pro případ jakýchkoli nežádoucích účinků. Přípravek Briumvi Vám bude vždy podáván infuzí do žíly (nitrožilní infuzí).

Léky, které Vám budou podány před přípravkem Briumvi

Než Vám bude přípravek Briumvi podán, dostanete další léky, které mají zabránit nebo snížit možnost vzniku nežádoucích účinků, jako jsou reakce spojené s infuzí (viz body 2 a 4, kde jsou o reakcích spojených s infuzí uvedeny podrobnější informace).

Před každou infuzí Vám bude podán kortikosteroid a antihistaminikum. Můžete také dostat další léky ke snížení horečky.

Kolik přípravku Briumvi budete dostávat a jak často

- První dávka přípravku Briumvi bude 150 mg. Tato infuze potrvá 4 hodiny.
- Druhá dávka přípravku Briumvi bude 450 mg a bude Vám podána 2 týdny po první dávce. Tato infuze potrvá 1 hodinu.
- Následné dávky přípravku Briumvi budou 450 mg. Tato dávka Vám bude podána 24 týdnů po první dávce a pak jednou za 24 týdnů. Tyto infuze potrvají 1 hodinu.

Jak se přípravek Briumvi podává

- Přípravek Briumvi Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. Přípravek Briumvi se musí naředit, než Vám bude podán. Naředění provede zdravotnický pracovník. Přípravek Vám bude podán jako infuze do žíly (nitrožilní infuze).
- V době, kdy Vám bude přípravek Briumvi podáván, a po dobu nejméně 1 hodiny po podání prvních dvou infuzí budete pozorně sledován(a). To je pro případ, že by u Vás došlo k jakýmkoli nežádoucím účinkům, jako jsou reakce spojené s infuzí. Infuze je možné zpomalit, dočasně zastavit nebo trvale ukončit, pokud u Vás k reakci spojené s infuzí dojde. To bude záviset na tom, o jak závažnou reakci půjde (viz body 2 a 4, kde jsou o reakcích spojených s infuzí uvedeny podrobnější informace).

Pokud vynecháte infuzi přípravku Briumvi

- Pokud vynecháte infuzi přípravku Briumvi, sdělte to lékaři a na infuzi se co nejdříve objednejte. Nečekejte až na další plánovanou infuzi.
- Aby pro Vás byla léčba přípravkem Briumvi co nejprínosnější, je důležité, abyste dostal(a) každou infuzi v náležitém termínu.

Jestliže jste ukončil(a) léčbu přípravkem Briumvi

- Je důležité, abyste v léčbě pokračoval(a) tak dlouho, dokud budete spolu s lékařem přesvědčen(a), že Vám léčba pomáhá.
- Některé nežádoucí účinky mohou souviset s nízkým počtem B lymfocytů. Když léčbu přípravkem Briumvi ukončíte, je možné, že tyto nežádoucí účinky se u Vás budou projevovat, dokud se počet B lymfocytů nevrátí na normální úroveň.
- Než začnete užívat jakýkoli jiný léčivý přípravek, sdělte lékaři, kdy jste naposledy dostal(a) infuzi přípravku Briumvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U přípravku Briumvi byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Reakce spojené s infuzí

- Reakce spojené s infuzí jsou nejčastějším nežádoucím účinkem léčby přípravkem Briumvi (velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10). Ve většině případů jsou tyto reakce mírné, mohou ale nastat i některé reakce závažné.

- **Lékaři nebo zdravotní sestře ihned sdělte, pokud se u Vás během infuze nebo až 24 hodin po jejím podání dostaví jakékoli známky nebo příznaky reakce spojené s infuzí.** Příznaky mohou mimo jiné zahrnovat:
 - svědění kůže
 - kopřivku
 - zarudnutí obličeje nebo kůže
 - podráždění hrdla
 - problémy s dýcháním
 - otok jazyka nebo hrdla
 - sípot
 - třesavku
 - horečku
 - bolest hlavy
 - závrať
 - pocit na omdlení
 - pocit na zvracení
 - bolest břicha
 - rychlé bušení srdce
- Při reakci spojené s infuzí Vám budou podány přípravky k její léčbě. Je možné, že infuzi bude nutné zpomalit nebo zastavit. Až se reakce upraví, bude možné infuzi znovu zahájit. Pokud Vás bude reakce spojená s infuzí ohrožovat na životě, lékař léčbu přípravkem Briumvi trvale ukončí.

Infekce

- Při léčbě přípravkem Briumvi můžete infekcí onemocnět snadněji. Některé infekce mohou být závažné. U pacientů s RS léčených přípravkem Briumvi byly pozorovány následující infekce:
 - **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
 - infekce horních cest dýchacích (infekce nosu a hrdla)
 - infekce dýchacích cest
 - **Časté** (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
 - infekce dolních cest dýchacích (infekce plic, jako je zánět průdušek nebo zápal plic)
 - herpetické infekce (opar rtu nebo pásový opar)
- Ihned sdělte lékaři nebo zdravotní sestře, pokud si všimnete kterékoli z následujících známek infekce:
 - horečka nebo třesavka
 - kašel, který se nelepší
 - opar (jako je opar rtu, pásový opar nebo opar na pohlavních orgánech)

Lékař počká, než infekce odezní, než Vám přípravek Briumvi podá.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- neutropenie (nízký počet neutrofilů, což je typ bílých krvinek)
- bolest v končetině (paži nebo noze)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Briumvi uchovávat

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Briumvi budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice za následujících podmínek:

- Tento přípravek se nemá používat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte přípravek v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Doporučuje se, aby byl přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti zdravotnického pracovníka; normálně nemá být tato doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 8 hodin při pokojové teplotě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Briumvi obsahuje

- Léčivou látkou je ublituximab. Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mg ublituximabu v 6 ml, koncentrace činí 25 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, natrium-citrát, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci.

Jak přípravek Briumvi vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Briumvi je čirý až opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok.
- Dodává se jako koncentrát pro infuzní roztok.
- Přípravek je k dispozici v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku (skleněná injekční lahvička se 6 ml koncentrátem) nebo 3 injekční lahvičky (skleněné injekční lahvičky se 6 ml koncentrátem). Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 IKE
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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος**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) 1 208 07 40

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

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

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podrobnosti jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku.

Dávkování




- První a druhá dávka

První dávka se podává jako intravenózní infuze 150 mg (první infuze) a o 2 týdny později je následována intravenózní infuzí 450 mg (druhá infuze).

- Následné dávky

Následné dávky přípravku Briumvi se podávají jednou za 24 týdnů jako jedna intravenózní infuze 450 mg (tabulka 1). První následnou dávku 450 mg je třeba podat 24 týdnů po první infuzi. Mezi jednotlivými dávkami přípravku Briumvi je třeba ponechat minimální interval 5 měsíců.

Obrázek 1: Dávka a harmonogram podávání přípravku Briumvi

První infuze 1. den	Druhá infuze 15. den	Následné infuze Každých 6 měsíců
		

Léčba reakcí spojených s infuzí před podáním infuze

- Léčbu přípravkem Briumvi má zahájit a dohlížet na ni zkušený zdravotnický pracovník, jenž má k dispozici odpovídající zdravotnické zázemí ke zvládnutí závažných reakcí, jako jsou závažné reakce spojené s infuzí (IRR).
- Premedikace k prevenci IRR

Aby se snížila frekvence a závažnost IRR, musí být před každou infuzí přípravku Briumvi podána premedikace dvěma níže uvedenými přípravky:

- 100 mg methylprednisolonu nebo 10-20 mg dexamethasonu (nebo ekvivalentu) přibližně 30-60 minut před každou infuzí přípravku Briumvi,
 - difenhydramin přibližně 30-60 minut před každou infuzí přípravku Briumvi.
- Kromě toho lze rovněž zvážit premedikaci antipyretikem (např. paracetamolem).

Návod k naředění

- Přípravek Briumvi má aseptickou technikou připravovat zdravotnický pracovník. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.
- Roztok nepoužívejte, má-li odlišné zbarvení nebo obsahuje cizorodé částice.
- Léčivý přípravek Briumvi je nutno před podáním naředit. Roztok přípravku Briumvi pro intravenózní podání se připravuje naředěním přípravku v infuzním vaku obsahujícím izotonický 0,9% chlorid sodný. K podání první infuze naředte jednu injekční lahvičku přípravku v infuzním vaku (150 mg/250 ml) na konečnou koncentraci přibližně 0,6 mg/ml. K podání

následných infuzí naředíte tři injekční lahvičky přípravku v infuzním vaku (450 mg/250 ml) na konečnou koncentraci přibližně 1,8 mg/ml.

- Před zahájením podávání intravenózní infuze má mít obsah infuzního vaku pokojovou teplotu.

Způsob podání

- Přípravek Briumvi se podává po naředění jako intravenózní infuze k tomu určenou infuzní linkou.
- Infuze přípravku Briumvi se nemají podávat jako intravenózní injekce ani bolus.

Tabulka 1: Dávka a harmonogram podávání přípravku Briumvi

	Množství a objem	Rychlost infuze	Doba trvání infuze¹
První infuze	150 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Zahájení při 10 ml za hodinu po dobu prvních 30 minut • Zvýšení na 20 ml za hodinu po dobu dalších 30 minut • Zvýšení na 35 ml za hodinu po dobu další hodiny • Zvýšení na 100 ml za hodinu po dobu zbývajících 2 hodin 	4 hodiny
Druhá infuze (o 2 týdny později)	450 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Zahájení při 100 ml za hodinu po dobu prvních 30 minut • Zvýšení na 400 ml za hodinu po dobu zbývajících 30 minut 	1 hodina
Následné infuze (jednou za 24 týdnů) ²	450 mg ve 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Zahájení při 100 ml za hodinu po dobu prvních 30 minut • Zvýšení na 400 ml za hodinu po dobu zbývajících 30 minut 	1 hodina

¹ Doba trvání infuze může být delší, pokud se infuze přeruší nebo zpomalí.

² První následnou infuzi je třeba podat 24 týdnů po první infuzi.

Léčba IRR během podávání infuze a po něm

Během prvních dvou infuzí a alespoň jednu hodinu po jejich dokončení je třeba pacienty sledovat.

Během infuze

- Úprava infuze v případě IRR

Pokud se během kterékoli infuze vyskytnou IRR, je třeba infuzi upravit následovně.

Život ohrožující IRR

Pokud se během infuze objeví známky život ohrožující nebo invalidizující IRR, musí být infuze okamžitě zastavena a pacientovi je třeba zajistit odpovídající léčbu. U těchto pacientů je nutné přípravek Briumvi trvale vysadit (viz bod 4.3).

Závažné IRR

Jestliže se u pacienta objeví závažná IRR, je třeba infuzi okamžitě přerušit a pacientovi zajistit symptomatickou léčbu. Infuzi lze znovu zahájit až poté, kdy všechny příznaky odezněly. Při

znovuzahájení je třeba začít polovinou rychlosti, již byla infuze podávána při nástupu IRR. Bude-li pacient tuto rychlost snášet, je třeba ji zvýšit podle pokynů v tabulce 1.

Mírné až středně závažné IRR

Jestliže se u pacienta objeví mírná až středně závažná IRR, je třeba rychlost infuze snížit na polovinu rychlosti, již byla infuze podávána při nástupu příhody. Snížená rychlost se má zachovat po dobu nejméně 30 minut. Bude-li pacient tuto sníženou rychlost snášet, je možné ji pak zvýšit podle pokynů v tabulce 1.

Po dokončení infuze

- Po dokončení prvních dvou infuzí je třeba alespoň jednu hodinu sledovat, zda se u pacientů léčených přípravkem Briumvi nevyskytnou případné příznaky IRR.
- Lékař má pacienty upozornit, že IRR mohou nastat ještě v době 24 hodin po infuzi.

Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi

- Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 8 hodin při pokojové teplotě.
- Z mikrobiologického hlediska má být připravená infuze použita okamžitě. Není-li použita okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele; normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 8 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Pokud není možné intravenózní infuzi dokončit tentýž den, má se zbývající roztok zlikvidovat.