

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Briumvi 150 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 150 mg ublituksimabo 6 ml tirpale ir jo koncentracija yra 25 mg/ml. Galutinė koncentracija praskiedus yra maždaug 0,6 mg/ml pirmajai infuzijai ir 1,8 mg/ml antrajai bei visoms tolesnėms infuzijoms.

Ublituksimabas yra chimerinis monokloninis antikūnas, gaminamas žiurkių mielomos ląstelių linijos YB2/0 klone rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui [sterilus tirpalas]

Skaidrus arba opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas.

Tirpalo pH yra nuo 6,3 iki 6,7; osmolališkumas – nuo 340 iki 380 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Briumvi skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius recidyvuojančių formų išsėtine skleroze (RIS), kai aktyvi liga nustatoma pagal klinikinius ar vaizdinimo tyrimų požymius (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi šioje srityje specializuojantys gydytojai, turintys neurologinių sutrikimų diagnozavimo ir gydymo patirties, turintys prieigą prie atitinkamos medicininės pagalbos priemonių, skirtų sunkios reakcijoms, pvz., sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR), gydyti.

Premedikacija, siekiant išvengti su infuzija susijusių reakcijų

Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, prieš kiekvieną infuziją būtina skirti dvi toliau nurodytas premedikacijos priemones (žr. 4.4 skyrių, kuriame pateikiami papildomi veiksmai, siekiant palengvinti SISR):

- 100 mg metilprednizolono arba 10-20 mg deksametazono (arba lygiavertio preparato) maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną infuziją;
- difenhidramino maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną infuziją.

Taip pat galima apsvarstyti premedikacijos antipiretiku (pvz., paracetamoliu) skyrimą.

Dozavimas

Pirmoji ir antroji dozės

Pirmoji dozė skiriama 150 mg infuzijos į veną būdu (pirmoji infuzija), po kurios praėjus 2 savaitėms skiriama 450 mg infuzija į veną (antroji infuzija) (žr. 1 lentelę).

Tolesnės dozės

Tolesnės dozės skiriamos vienkartinės 450 mg infuzijos į veną būdu kas 24 savaites (1 lentelė). Pirmąją tolesnę 450 mg dozę reikia skirti praėjus 24 savaitėms nuo pirmosios infuzijos.

Tarp kiekvienos ublituksimabo dozės skyrimo turi būti išlaikytas mažiausiai 5 mėnesių intervalas.

Infuzijos koregavimas pasireiškus SISR

Gyvybei pavojingos SISR

Jeigu infuzijos metu pasireiškia gyvybei pavojingos arba negalia sukeliančios SISR požymių, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti tinkamą gydymą. Šiems pacientams gydymą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios SISR

Jeigu pacientui pasireiškia sunki SISR, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti simptominių gydymą. Infuziją galima vėl atnaujinti tik po to, kai visi simptomai išnyks. Pradinis atnaujintos infuzijos greitis turi būti lygus pusei greičio, buvusio SISR pasireiškimo metu. Jeigu greitis toleruojamas, jį reikia didinti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Lengvos arba vidutinio sunkumo SISR

Jeigu pacientui pasireiškia lengva arba vidutinio sunkumo SISR, reikia sumažinti infuzijos greitį iki pusės greičio, naudoto tuo metu, kai atsirado reiškinys. Infuziją reikia tęsti šiuo mažesniu greičiu bent 30 minučių. Jeigu greitis toleruojamas, jį galima didinti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Dozės koregavimas gydymo metu

Dozės mažinti nerekomenduojama. Laikino infuzijos nutraukimo ar infuzijos greičio sumažinimo dėl SIRS atveju pailgėtų bendra infuzijos trukmė, bet dozė nesikeistų.

Pavėluotos ar praleistos dozės

Jeigu praleidžiama infuzija, ją reikia atlikti kaip galima greičiau; nereikia laukti iki kitos suplanuotos dozės skyrimo. Tarp kiekvienos dozės skyrimo turi būti išlaikytas 24 savaitių (mažiausiai 5 mėnesių) intervalas (žr. 1 lentelę).

Ypatingos populiacijos

Vyresni kaip 55 metų suaugusieji ir senyvi asmenys

Remiantis turimais ribotais duomenimis (žr. 5.1 skyrių ir 5.2 skyrių) manoma, kad vyresniems kaip 55 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tikėtina, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikės (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tikėtina, kad pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikės (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Briumvi saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Praskiedus, Briumvi vartojamas infuzijos į veną būdu per tam skirtą infuzijos vamzdelį. Vaistinio preparato negalima suleisti smūginės injekcijos į veną ar boliusinės injekcijos būdu.

1 lentelė. Dozė ir grafikas

	Kiekis ir tūris	Infuzijos greitis	Trukmė¹
Pirmoji infuzija	150 mg 250 ml tūryje	<ul style="list-style-type: none">• Infuziją pradėkite 10 ml/val. greičiu, kuriuo ją tęskite pirmąsias 30 minučių• Padidinkite greitį iki 20 ml/val. ir tęskite dar 30 minučių• Padidinkite greitį iki 35 ml/val. ir tęskite dar valandą• Padidinkite greitį iki 100 ml/val. ir ją tęskite likusias 2 valandas	4 valandos
Antroji infuzija (po 2 savaičių)	450 mg 250 ml tūryje	<ul style="list-style-type: none">• Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu, kuriuo ją tęskite pirmąsias 30 minučių• Padidinkite greitį iki 400 ml/val. greičiu ir tęskite likusias 30 minučių	1 valanda
Tolesnės infuzijos (kartą per 24 savaites) ²	450 mg 250 ml tūryje	<ul style="list-style-type: none">• Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu, kuriuo ją tęskite pirmąsias 30 minučių• Padidinkite greitį iki 400 ml/val. ir tęskite likusias 30 minučių	1 valanda

¹ Infuzija gali trukti ilgiau, jeigu infuzija laikinai nutraukiama arba sumažinamas jos greitis.

² Pirmąją tolesnę infuziją reikia atlikti praėjus 24 savaitėms po pirmosios infuzijos.

Tirpalai į veną leidžiamai infuzijai ruošiami vaistinį preparatą praskiedus infuziniame maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad susidarytų galutinė 0,6 mg/ml koncentracija pirmajai infuzijai ir 1,8 mg/ml antrajai ir visoms tolesnėms infuzijoms.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunki aktyvi infekcija (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kurių imunitetas labai susilpnėjęs (žr. 4.4 skyrių).
- Nustatytos aktyvios piktybinės ligos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

SISR simptomai gali būti karščiavimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, tachikardija, pykinimas, pilvo skausmas, gerklės dirginimas, eritema ir anafilaksinė reakcija (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, pacientams reikia skirti premedikaciją kortikosteroidu ir antihistamininiu vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių). Taip pat galima apsvarstyti antipiretiko (pvz., paracetamolio) skyrimą. Ublituksimabu gydomus pacientus infuzijų metu reikia stebėti. Pacientų būklę reikia stebėti mažiausiai vieną valandą po pirmųjų dviejų infuzijų pabaigos. Atliekant tolesnes infuzijas, stebėti po infuzijų nereikia, nebent pasireiškė SISR ir (arba) padidėjęs jautrumas. Gydytojai turi informuoti pacientus, kad SISR gali pasireikšti 24 valandų laikotarpiu po infuzijos.

Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems pasireiškia SISR simptomų, pateikiamos 4.2 skyriuje.

Infekcija

Pacientams, kuriems yra aktyvi infekcija, gydymą reikia atidėti, kol infekcija praeis.

Prieš skiriant gydymą, rekomenduojama patikrinti paciento imuniteto būklę, nes pacientų, kurių imunitetas labai susilpnėjęs (pvz., yra reikšminga neutropenija arba limfopenija), gydyti negalima (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Ublituksimabas gali sukelti sunkių, kartais gyvybei pavojingų arba mirtinų infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Dauguma pavojingų infekcijų, kurios pasireiškė atliekant recidyvuojančių formų išsėtinės sklerozės (RIS) kontroliuojamuosius klinikinius tyrimus, praėjo. Nustatyti 3 su infekcija susijusios mirties atvejai, visi pacientai buvo gydomi ublituksimabu; mirtį sukėlė šios infekcijos: po tymų pasireiškęs encefalitas, pneumonija ir pooperacinis salpingitas po ektopinio nėštumo.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Pacientams, kuriems buvo skirta anti-CD20 antikūnų, labai retai stebėta PDL sukeliančios Džono Kaningemo [*John Cunningham*] viruso (angl. JCV) infekcijos atvejų, kurie daugiausiai buvo susiję su rizikos veiksniais (pvz., pacientų populiacija, limfopenija, vyresniu amžiumi, politerapija imunosupresantais).

Gydytojai turi būti budrūs bei žinoti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus, tarp kurių gali būti bet kokie naujai atsiradę arba pasunkėję neurologiniai požymiai arba simptomai, nes jie gali būti panašūs į IS ligos sukiamus požymius ir simptomus.

Jeigu įtariama PDL, ublituksimabo skyrimą reikia sustabdyti. Apsvarstytina, ar nereikia atlikti įvertinimo, įskaitant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą, pageidautina naudojant kontrastinę medžiagą (palyginti su prieš pradedant gydymą atliktos MRT duomenimis), patvirtinamąjį JCV deoksiribonukleorūgšties (DNR) nustatymą cerebrospinaliniame skystyje (CSS) ir kartotinius neurologinės būklės tyrimus. Jeigu PDL patvirtinama, gydymą reikia nutraukti visam laikui.

Kartotinis hepatito B (HBV) suaktyvėjimas

Pacientams, gydytiems anti-CD20 antikūnais, nustatytas kartotinis hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimas, kuris kai kuriais atvejais sukėlė žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį.

Visiems pacientams, prieš pradedant gydymą, reikia atlikti HBV nustatymo tyrimus pagal vietines rekomendacijas. Pacientams, kuriems nustatoma aktyvi HBV infekcija (t. y., aktyvi infekcija, patvirtinta teigiamais HBsAg ir anti-HB tyrimų rezultatais), ublituksimabu gydyti negalima. Pacientus, kuriems nustatomi teigiami serologinių tyrimų rezultatai (t. y. nenustatoma HBsAg, bet nustatoma antikūnų prieš HB viruso šerdies antigeną (HBcAb+) arba HBV nešiotojams (nustatomas viruso paviršinis antigenas, HBsAg+), prieš pradedant gydymą turi kreiptis į kepenų ligų specialistus; tokius pacientus reikia stebėti ir atitinkamai gydyti laikantis vietinių medicininių standartų, siekiant išvengti kartotinio hepatito B suaktyvėjimo.

Vakcinacijos

Skiepijimo gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis gydymo metu arba po gydymo saugumas neištirtas, todėl skiepyti gyvosiomis susilpnintomis ar gyvosiomis vakcinomis gydymo metu ir kol neatsikuria B ląstelės, nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Visas imunizacijas reikia atlikti pagal imunizavimo rekomendacijas bent prieš 4 savaites iki gydymo pradžios skiepijant gyvosiomis susilpnintomis ar gyvosiomis vakcinomis ir, kai įmanoma, bent prieš 2 savaites iki gydymo pradžios skiepijant inaktyvintomis vakcinomis.

Kūdikių, gimusių nėštumo metu ublituksimabą vartojusioms motinoms, vakcinacija

Kūdikių, kurių motinos nėštumo metu vartojo ublituksimabą, negalima skiepyti gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis, kol nebus patvirtintas atsikūręs B ląstelių skaičius. Šiems kūdikiams dėl B ląstelių kiekio sumažėjimo gali padidėti su gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis susijusi rizika. Prieš skiepijant naujagimius ir kūdikius rekomenduojama išmatuoti CD19 teigiamų B ląstelių kiekį.

Prieš atsikuriant B ląstelėms po jų kiekio sumažėjimo, pagal indikacijas galima skirti inaktyvintas vakcinas. Tačiau reikia apsvarstyti, ar nereikia įvertinti vakcinos sukkelto imuninio atsako, įskaitant konsultacijas su kvalifikuotu specialistu, siekiant nustatyti, ar susidarė apsauginis imuninis atsakas.

Vakcinacijos saugumą ir laiką reikia aptarti su kūdikio gydytoju (žr. 4.6 skyrių).

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vakcinacijos

Skiepijimo gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis gydymo metu arba po gydymo saugumas neištirti, todėl nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis ar gyvosiomis vakcinomis gydymo metu ir kol neatsikuria B ląstelės (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Imunosupresantai

Kartu su ublituksimabu nerekomenduojama skirti gydymo kitais imunosupresantais, išskyrus simptominiam ligos atkryčių gydymui skiriamus kortikosteroidus.

Pradedant skirti Briumvi po gydymo imunosupresantais pabaigos arba pradedant gydymą imunosupresantais po gydymo Briumvi, reikia atsižvelgti į galimą suminį farmakodinaminį poveikį (žr. 5.1 skyrių „Farmakodinaminis poveikis“). Reikia laikytis atsargumo priemonių skiriant Briumvi, atsižvelgiant į kitų ligos eigą modifikuojančių IS terapijų farmakodinamiką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ublituksimabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės infuzijos (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius toliau).

Nėštumas

Ublituksimabas yra G1 potipio imunoglobulinų monokloninis antikūnas; žinoma, kad imunoglobulinai prasiskverbia pro placentos barjerą.

Duomenų apie ublituksimabo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Reikia apsvarstyti, ar atidėti naujagimių ir kūdikių, gimusių nėštumo metu ublituksimabą vartojusioms motinoms, skiepijimą gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Naujagimiams ir kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo ublituksimabą, B ląstelių skaičiaus duomenų nerinkta, todėl galimo B ląstelių kiekio sumažėjimo naujagimiams ir kūdikiams trukmė nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo kitų anti-CD20 antikūnų, registruota praeinančių periferinių B ląstelių kiekio sumažėjimo ir limfocitopenijos atvejų.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu nustatytas toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Briumvi geriau nevertoti, nebent tikėtina nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar ublituksimabas išsiskiria į motinos pieną. Žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną kelias pirmąsias dienas po gimimo, iš karto po to jų koncentracija sumažėja iki labai mažos, todėl šiuo trumpu laikotarpiu pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Paskui, jei kliniškai reikalinga, ublituksimabas gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Remiantis bendro toksinio poveikio tyrimais su *Cynomolgus* beždžionėmis, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus reprodukcijos organams nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Briumvi gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausios ir dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo SISR (45,3 %) ir infekcijos (55,8 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nustatytos su ublituksimabo vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos apibendrintos 2 lentelėje. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, kvėpavimo takų infekcijos	Pūslelinės (<i>Herpes</i>) viruso infekcijos, apatinių kvėpavimo takų infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Skausmas galūnėse
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos ¹	

¹ Simptomai, apie kuriuos pranešta kaip apie SISR per 24 valandas nuo infuzijos, aprašyti toliau skyriuje „Su infuzija susijusios reakcijos“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Veikliąja medžiaga kontroliuojamų RIS tyrimų metu SISR simptomai be kita ko buvo karščiavimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, tachikardija, pykinimas, pilvo skausmas, gerklės dirginimas, eritema ir anafilaksinė reakcija. Dažniausiai SISR buvo lengvos ir vidutinio sunkumo. SISR dažnis ublituksimabu gydytiems pacientams buvo 45,3 %, didžiausias dažnis buvo atliekant pirmąją infuziją (40,4 %). Atliekant antrąją infuziją SISR dažnis buvo 8,6 %, paskui mažėjo. 1,7 % pacientų pasireiškė SISR, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą. 0,4 % pacientų pasireiškė SISR, kurios buvo pavojingos. Mirtimi pasibaigusiu SISR nebuvo.

Infekcija

Veikliąja medžiaga kontroliuojamų RIS tyrimų metu pacientų, kuriems pasireiškė sunki infekcija vartojant ublituksimabą buvo 5,0 %, palyginti su 2,9 % teriflunomido grupėje. Bendras infekcijų dažnis ublituksimabu gydytiems pacientams buvo panašus, kaip gydytiems teriflunomidu (atitinkamai 55,8 % ir 54,4 %). Infekcijos dažniausiai buvo lengvos ir vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė su kvėpavimo takais susijusių infekcijų (daugiausia nosiaryklės uždegimas ir bronchitas). Viršutinių kvėpavimo takų infekcijų pasireiškė 33,6 % ublituksimabu gydytų pacientų ir 31,8 % teriflunomidu gydytų pacientų. Apatinių kvėpavimo takų infekcijų pasireiškė 5,1 % ublituksimabu gydytų pacientų ir 4,0 % teriflunomidu gydytų pacientų.

Pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys

Sumažėjęs imunoglobulinų kiekis

Veiklią medžiaga kontroliuojamų RIS tyrimų metu dėl gydymo ublituksimabu sumažėjo bendras imunoglobulinų kiekis per kontroliuojamą tyrimų laikotarpį, daugiausia dėl sumažėjusio IgM kiekio. Pacientų, kuriems pradinio vertinimo metu nustatytas už apatinę normos ribą (ANR) mažesnis IgG, IgA ir IgM kiekis, procentinė dalis ublituksimabu gydytų pacientų grupėje atitinkamai buvo 6,3 %, 0,6 % ir 1,1 %. Po gydymo, ublituksimabu gydytų pacientų, kuriems po 96 savaičių nustatytas už ANR mažesnis IgG, IgA ir IgM kiekis, procentinė dalis atitinkamai buvo 6,5 %, 2,4 % ir 20,9 %.

Limfocitai

Veiklią medžiaga kontroliuojamų RIS tyrimų metu laikinas limfocitų skaičiaus sumažėjimas 1 savaitę nustatytas 91 % ublituksimabu gydytų pacientų. Dažniausiai limfocitų skaičiaus sumažėjimas konkrečiam ublituksimabu gydytam pacientui stebėtas tik vieną kartą ir praeidavo iki 2 savaitės, kurios metu limfocitų skaičiaus sumažėjimas nustatytas tik 7,8 % pacientų. Visais atvejais limfocitų skaičiaus sumažėjimas buvo 1-ojo (<ANR 800 ląstelių/mm³) ir 2-ojo (nuo 500 iki 800 ląstelių/mm³) sunkumo laipsnio.

Neutrofilų skaičius

Veiklią medžiaga kontroliuojamų RIS tyrimų metu neutrofilų skaičiaus sumažėjimas <ANR nustatytas 15 % ublituksimabu gydytų pacientų, palyginti su 22 % teriflunomidu gydytų pacientų. Dažniausiai neutrofilų skaičiaus sumažėjimas buvo laikinas (konkrečiam ublituksimabu gydytam pacientui nustatytas tik vieną kartą) ir buvo 1-ojo (nuo <ANR iki 1 500 ląstelių/mm³) ir 2-ojo (1 000–1 500 ląstelių/mm³) sunkumo laipsnio. Maždaug 1 % pacientų ublituksimabo grupės pacientų nustatyta 4-ojo laipsnio neutropenija, palyginti su 0 % teriflunomido grupėje. Vienam ublituksimabu gydytam pacientui, kuriam buvo 4-ojo laipsnio (<500 ląstelių/mm³) neutropenija, reikėjo skirti specifinį gydymą granulocitų kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriumi.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių RIS tyrimų patirties skiriant dozes, didesnes už patvirtintą į veną leidžiamą ublituksimabo dozę, nepakanka. Didžiausia iki šiol RIS sergantiems pacientams tirta dozė yra 600 mg (atliekant II fazės dozės nustatymo gydant RIS tyrimą). Nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į ublituksimabo saugumo duomenis, nustatytus pagrindinių klinikinių tyrimų metu.

Specifinio priešnuodžio perdozavimo atveju nėra; reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir stebėti, ar pacientui neatsiranda SISR (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – atrankieji imunosupresantai, ATC kodas – L04AG14.

Veikimo mechanizmas

Ublituksimabas yra chimerinis antikūnas, atrankiai nukreiptas į ląsteles, kuriose aptinkama CD20 raiška.

CD20 yra ląstelės paviršiaus antigenas, kurio raiška aptinkama ant B ląstelių pirmtakių, subrendusių ir atminties B ląstelių, tačiau neaptinkama ant limfoidinių kamieninių ląstelių ir plazmos ląstelių. Ublituksimabo jungimasis su CD20 sukelia CD20+ B ląstelių lizę daugiausia dėl nuo antikūnų priklausomo ląstelėje medijuojamo citotoksinio poveikio (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) ir mažiau – dėl nuo komplemento priklausomo citotoksinio poveikio (angl. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Dėl savito Fc srities glikozilinimo pobūdžio ublituksimabui būdingas padidėjęs afiniškumas FcγRIIIa (CD16) ir nuo antikūnų priklausoma ląstelių citolizė, nukreipta prieš B ląsteles.

Farmakodinaminis poveikis

Gydymas ublituksimabu greitai sumažina CD19+ ląstelių kiekį kraujyje nuo pirmosios dienos po gydymo; tai yra laukiamas farmakologinis poveikis. Jis išsilaiko visą gydymo laikotarpį. B ląstelių skaičiui vertinti naudojamas CD19, nes ublituksimabo buvimas tiriant trukdo atpažinti CD20.

III fazės tyrimais abiejų tyrimų metu gydant ublituksimabu po pirmosios infuzijos nustatyta CD19+ B ląstelių skaičiaus sumažėjimo 97 % nuo pradinio vertinimo mediana; toks sumažėjęs kiekis išliko visą vartojimo laikotarpį.

III fazės tyrimų metu, laikotarpiu tarp kiekvienos ublituksimabo dozės, 5,5 % pacientų bent vienu laiko momentu nustatytas B ląstelių skaičiaus atsikūrimas (> apatinė normos riba (ANR) arba pradinio vertinimo vertės).

Ilgiausias stebėjimo laikotarpis po paskutinės ublituksimabo infuzijos atliekant III fazės tyrimus rodo, kad laiko iki B ląstelių atsikūrimo (grįžimo iki pradinio vertinimo verčių / ANR, priklausomai nuo to, kuris įvyko anksčiau) mediana buvo 70 savaičių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ublituksimabo veiksmingumas ir saugumas vertinti atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, dvigubai maskuotus, palyginamąją veikliąją medžiaga kontroliuojamus klinikinius identiško modelio tyrimus (ULTIMATE I ir ULTIMATE II), kuriuose dalyvavo RIS (pagal 2010 m. Makdonaldo [McDonald] kriterijus) sirgę pacientai, kuriems per pastaruosius dvejus metus nustatyta ligos aktyvumo įrodymų (apibrėžiamų pagal klinikinius ar vaizdinimo tyrimų požymius). Tyrimų modelis ir pradinės tyrimo populiacijos charakteristikos apibendrintos 3 lentelėje.

Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos abiejose gydymo grupėse buvo panašūs. Pacientams skirta: (1) 450 mg ublituksimabo ir per burną vartojamas placebo arba (2) 14 mg teriflunomido ir placebo infuzija. Gydymas per burną vartojamu vaistiniu preparatu (veikliąją medžiaga arba placebo) turėjo būti pradedamas 1 savaitės 1 dieną, gydymas turėjo būti tęsiamas iki 95 savaitės paskutinės dienos. (Veikliosios medžiagos arba placebo) infuzijos turėjo būti pradedamos 1 savaitės 1 dieną 150 mg doze, tada 3 savaitės 15 dieną dozė turėjo būti padidinama iki 450 mg, toliau tęsiant gydymą 450 mg doze 24 savaitę, 48 savaitę ir 72 savaitę.

3 lentelė. Tyrimų modelis, demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos

Tyrimo pavadinimas	1 tyrimas (ULTIMATE I) (n = 545)		2 tyrimas (ULTIMATE II) (n = 544)	
Tyrimo modelis				
Tyrimo populiacija	RIS sergantys pacientai			
Ligos istorija atrankos metu	Bent du ligos atkryčiai per ankstesnius dvejus metus, vienas atkrytis per ankstesnius metus arba T1 gadoliniu (Gd) išryškinta pažaida per ankstesnius metus; EDSS* balas nuo 0 iki 5,5 (įskaitytinai)			
Tyrimo trukmė	2 metai			
Gydymo grupės	A grupė: 450 mg ublituksimabo <i>i.v.</i> infuzija + per burną vartojamas placebo B grupė: 14 mg per burną vartojamo teriflunomido + placebo <i>i.v.</i> infuzija			
Pradinės charakteristikos	450 mg ublituksimabo (n = 271)	14 mg teriflunomido (n = 274)	450 mg ublituksimabo (n = 272)	14 mg teriflunomido (n = 272)
Vidutinis amžius (metais)	36,2	37,0	34,5	36,2
Amžiaus intervalas (metais) įtraukimo į tyrimą metu	18-55	18-55	18-55	18-55
Pasiskirstymas pagal lytį (% vyrų / % moterų)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Ligos trukmės nuo diagnozės nustatymo vidurkis / mediana (metais)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pacientai, kuriems anksčiau netaikytas ligos eigą modifikuojantis gydymas (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Vidutinis atkryčių skaičius per paskutinius metus	1,3	1,4	1,3	1,2
Vidutinis EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Pacientų, kuriems nustatyta Gd išryškintų T1 pažeidimų, proporcinė dalis	43,2	42,3	51,8	49,6

* Išplėstinė negalios būklės skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*)

** Pacientai, kurie per paskutinius 5 metus iki atsitiktinės atrankos į tyrimą nebuvo gydyti jokiais vaistiniais preparatais nuo RIS.

Pagrindiniai klinikiniai ir MRT veiksmingumo rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

Šių tyrimų rezultatai rodo, kad ublituksimabas reikšmingai sumažino ligos atkryčių skaičių ir subklinikinį ligos aktyvumą, vertinant pagal MRT, palyginti su 14 mg teriflunomido.

4 lentelė. Pagrindinės tyrimų ULTIMATE I ir ULTIMATE II klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys

Vertinamosios baigtys	1 tyrimas (ULTIMATE I)		2 tyrimas (ULTIMATE II)	
	450 mg ublituksimabo	14 mg teriflunomido	450 mg ublituksimabo	14 mg teriflunomido
Klinikinės vertinamosios baigtys¹				
Anualizuotas atkryčių dažnis (AAD) (pirminė vertinamoji baigtis)	0,076	0,188	0,091	0,178
Santykinis sumažėjimas	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Pacientų, kuriems per 96 savaites nebuvo atkryčių, proporcinė dalis	86 %	74 %	87 %	72 %
Pacientų, kuriems nustatytas 12 savaičių patvirtintas negalios progresavimas, procentinė dalis ^{2,3}	5,2 % vartojant ublituksimabą ir 5,9 % vartojant teriflunomidą			
Rizikos sumažėjimas (jungtinė analizė) ⁴	16 % (p = 0,5099)			
Pacientų, kuriems nėra ligos aktyvumo įrodymų (angl. <i>No Evidence of Disease Activity</i> , NEDA), proporcinė dalis	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
MRT vertinamosios baigtys⁵				
Vidutinis T1 Gd išryškintų pažeidimų skaičius vieno MRT skenavimo metu ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Santykinis sumažėjimas	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Vidutinis naujų ir (arba) didėjančių T2 hiperintensyvių pažeidimų skaičius vieno MRT skenavimo metu ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Santykinis sumažėjimas	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

¹ Remiantis modifikuota ketinama gydyti (angl. *Modified Intent to Treat*, mITT) populiacija, apibrėžiama kaip visi atsiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, kuriems atlikta bent viena tyrimo vaisto infuzija ir kuriems atliktas vienas veiksmingumo įvertinimas pradinio vertinimo metu ir po pradinio įvertinimo. ULTIMATE I: ublituksimabas (N = 271), teriflunomidas (N = 274). ULTIMATE II: ublituksimabas (N = 272), teriflunomidas (N = 272).

² Prospektyviai sujungti 1-ojo ir 2-ojo tyrimų duomenys: ublituksimabas (N = 543), teriflunomidas (N = 546).

³ Apibrėžiama kaip padidėjimas 1,0 punktu arba daugiau nuo pradinio EDSS balo pacientams, kurių pradinis balas yra 5,5 arba mažiau, arba 0,5 ar daugiau, kai pradinis balas yra didesnis nei 5,5; Kaplano-Mejerio [*Kaplan-Meier*] įverčiai 96 savaitę.

⁴ Remiantis rizikos santykiu.

⁵ Remiantis MRT mITT populiacija (mITT pacientai, kuriems atliktas MRT pradinio įvertinimo metu ir po pradinio įvertinimo). ULTIMATE I: ublituksimabas (N = 265), teriflunomidas (N = 270). ULTIMATE II: ublituksimabas (N = 272), teriflunomidas (N = 267).

⁶ 96 savaitę.

⁷ Vardinė p vertė.

Imunogeniškumas

Gydymo laikotarpiu tirta, ar RIS sergančių pacientų serumo mėginiuose yra antikūnų prieš ublituksimabą. Klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų metu 81 % ublituksimabu gydytų pacientų 96 savaičių gydymo laikotarpiu nustatyta antikūnų prieš vaistą (APV) vienu arba keliais laiku

momentais. Paprastai APV išlikdavo trumpą laiką (96 savaitę APV aptikta 18,5 % pacientų). Neutralizuojantysis aktyvumas aptiktas 6,4 % ublituksimabu gydytų pacientų. APV arba neutralizuojančiųjų antikūnų buvimas neturėjo pastebimo poveikio ublituksimabo saugumui arba veiksmingumui.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ublituksimabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis išsėtinės sklerozės gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

RIS tyrimų metu ublituksimabo farmakokinetika (FK) po kartotinių infuzijų į veną aprašyta taikant dviejų skyrių modelį su pirmos eilės eliminacija ir FK rodikliais, būdingais IgG1 monokloniniam antikūnui. Ublituksimabo ekspozicija didėjo proporcingai dozei (t. y. tiesinė farmakokinetika), RIS sergantiems pacientams vartojant 150-450 mg intervalo dozes. Sulašinus 150 mg ublituksimabo infuzijos į veną būdu 1-ąją dieną, paskui per vieną valandą sulašinus 450 mg ublituksimabo infuzijos į veną būdu 15-ąją dieną, 24-ąją savaitę ir 48-ąją savaitę, nustatytas 3 000 µg/ml per parą (VK = 28 %) nuostoviosios koncentracijos AUC geometrinis vidurkis ir 139 µg/ml (VK = 15 %) vidutinė didžiausia koncentracija.

Absorbcija

Ublituksimabas skiriamas infuzijos į veną būdu. Kitų vartojimo būdų tyrimų neatlikta.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, apskaičiuotasis centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,18 l, apskaičiuotasis periferinis pasiskirstymo tūris – 3,6 l.

Biotransformacija

Ublituksimabo metabolizmas tiesiogiai netirtas, nes antikūnai daugiausia pašalinami juos katabolizuojant (t. y. skaidant į peptidus ir aminorūgštis).

Eliminacija

Po 150 mg ublituksimabo infuzijos sulašymo į veną 1 dieną, paskui sulašinant 450 mg ublituksimabo 15 dieną, 24 savaitę ir 48 savaitę, vidutinis galutinis ublituksimabo pusinės eliminacijos laikas buvo 22 dienos.

Ypatingos populiacijos

Vaikai ir paaugliai

Tyrimų, kuriais būtų tirta ublituksimabo farmakokinetika vaikams ir <18 metų paaugliams, neatlikta.

Vyresni kaip 55 metų suaugusieji

Dėl ribotos klinikinės patirties skirtųjų tyrimų, kuriais būtų tirta ublituksimabo FK ≥ 55 metų pacientams, neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Specifinių ublituksimabo tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Į klinikinius tyrimus įtraukti pacientai, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas. Duomenų apie pacientus, kuriems buvo vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Tačiau kadangi ublituksimabas su šlapimu neišsiskiria, nesitikima, kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikės koreguoti dozę.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specifinių ublituksimabo tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Kadangi monokloninių antikūnų, pvz., ublituksimabo metabolizmas kepenyse nereikšmingas, nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas veiktų jo farmakokinetiką. Todėl nesitikima, kad pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, reikės koreguoti dozę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo ir *in vitro* mutageniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ublituksimabo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Išplėstinio prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu vaikingoms *Cynomolgus* beždžionėms kas savaitę į veną skirtos 30 mg/kg ublituksimabo dozės (atitinkančios AUC, 26 kartus viršijančią AUC pacientams, vartojantiems didžiausią rekomenduojamą dozę) pirmojo, antrojo arba trečiojo vaikingumo trimestro metu; tai sukėlė vaikingų patelių mirdėjimą ir vaisiaus praradimą. Paveiktų patelių stebėjimai parodė patologijas keliuose organų sistemose (krešuliai įvairiuose organuose, kraujagyslių nekrozė žarnyne ir kepenyse, uždegimas ir edema plaučiuose ir širdyje), taip pat placentoje ir šie duomenys atitiko imuniteto medijuojamą nepageidaujamą poveikį, sukeliama imunogeniškumo.

Patelių, paveiktų pirmojo vaikingumo trimestro metu, jaunikliams anomalijų nenustatyta. Dviem patelių, paveiktų antrojo vaikingumo trimestro metu, jaunikliams stebėta su ublituksimabu susijusių išorinių, vidaus organų ir skeleto anomalijų. Histopatologijos įvertinimai parodė minimalią arba vidutinio sunkumo degeneraciją / nekrozę smegenyse. Tiriant vaisius rasta kontraktūrų ir patologinio lenkimas atvejų keliuose galūnėse ir uodegoje, sutrumpėjęs apatinis žandikaulis, pailgėjęs kaukolės skliautas, ausų padidėjimas ir (arba) kaukolės ir apatinio žandikaulio anomalijų, priskirtų smegenų nekrozei. Šie duomenys gali būti susiję su ublituksimabo imunogeniniu atsaku vaikingų patelių organizme, kuris turėjo įtakos maistingųjų medžiagų apykaitai placentoje.

Ublituksimabo buvimas motinos piene nebuvo vertintas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas

Natrio citratas (E 331)

Polisorbatas 80 (E 433)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimo priemonė) (E 507)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Praskiestas tirpalas infuzijai į veną

Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir paskui 8 valandas laikant kambario temperatūroje.

Kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos, paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Nevartojant iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai laikyti galima ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje ir paskui 8 valandas kambario temperatūroje, nebent buvo praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima kratyti arba užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

6 ml koncentratas stikliniame flakone. Pakuotės dydis: 1 arba 3 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Skiedimo instrukcija

Briumi turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą. Negalima flakono kratyti.

Vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Jeigu pakito tirpalo spalva arba jeigu jame yra pašalinių dalelių, šio tirpalo vartoti negalima.

Prieš vartojant šį vaistinį preparatą reikia praskiesti. Į veną leidžiamas tirpalas ruošiamas praskiedžiant vaistinį preparatą infuziniame maišelyje, kuriame yra izotoninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

Ublituksimabo ir polivinilchlorido (PVC) arba poliolefino (PO) maišelių ir leidimo į veną rinkinių nesuderinamumo nenustatyta.

Pirmajai infuzijai praskieskite vieną vaistinio preparato flakoną infuziniame maišelyje (150 mg/250 ml), kad susidarytų maždaug 0,6 mg/ml galutinė koncentracija.

Tolesnėms infuzijoms praskieskite tris vaistinio preparato flakonus infuziniame maišelyje (450 mg/250 ml), kad susidarytų maždaug 1,8 mg/ml galutinė koncentracija.

Prieš pradėdant infuziją į veną, infuzinio maišelio turinį reikia palaikyti kambario temperatūroje (20 °C - 25 °C).

Jeigu infuzijos į veną negalima užbaigti tą pačią dieną, likusį tirpalą reikia išmesti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. gegužės 31 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Samsung Biologics Co., Ltd.
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu
Incheon, Pietų Korėja 21987

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Briumvi 150 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ublituksimabas
150 mg/6 ml
Praskiedus leisti į veną

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 150 mg ublituksimabo 6 ml tirpalo (25 mg/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas
Natrio citratas
Polisorbatas 80
Vandenilio chlorido rūgštis
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
150 mg/6 ml
1 flakonas
3 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus leisti į veną.
Negalima flakono kratyti.

6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) IŠPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1730/001 (1- flakono pakuotė)

EU/1/23/1730/002 (3 - flakonų pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Briumvi 150 mg koncentratas infuziniam tirpalui sterilus koncentratas
ublituksimabas
Praskiedus leisti į veną (i.v.)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

150 mg/6 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Briumvi 150 mg koncentratas infuziniam tirpalui ublituksimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Briumvi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Briumvi
3. Kaip skiriamas Briumvi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Briumvi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Briumvi ir kam jis vartojamas

Kas yra Briumvi

Briumvi sudėtyje yra veikliosios medžiagos ublituksimabo. Tai yra tam tikras baltymas, vadinamas monokloniniu antikūnu. Antikūnai veikia prisijungdami organizme prie specifinių taikinių.

Kam Briumvi vartojamas

Briumvi skirtas vartoti suaugusiesiems, sergantiems recidyvuojančių formų išsėtine skleroze (RIS), kai pacientui pasireiškia paūmėjimai (atkryčiai), po kurių būna lengvesnių simptomų arba besimptomiai laikotarpiai.

Kas yra išsėtinė sklerozė

Išsėtinė sklerozė (IS) pažeidžia centrinę nervų sistemą, ypač galvos ir stuburo smegenis. Sergant IS, B ląstelėmis vadinami baltieji kraujo kūneliai, kurie yra imuninės sistemos (organizmo apsaugos sistemos) dalis, veikia netinkamai ir puola aplink nervų ląsteles esantį apsauginį sluoksnį (vadinamą mielino dangalu), sukeldami uždegimą ir pažeidimą. Mielino dangalo irimas sutrikdo nervų veiklą ir sukelia IS simptomus. IS simptomai priklauso nuo to, kuri centrinės nervų sistemos dalis pažeidžiama, taigi gali pasireikšti vaikščiojimo ir pusiausvyros sutrikimų, raumenų silpnumas, tirpimo pojūtis, dvejinimasis ar neryškus matymas, sutrikusi koordinacija ir šlapimo pūslės sutrikimų.

Recidyvuojančių formų IS sergantiems pacientams pasireiškia pasikartojančių ligos simptomų priepuolių (atkryčių), kurie gali pasireikšti staigiai per kelias valandas arba lėtai per kelias dienas. Tarp atkryčių ligos simptomai išnyksta arba palengvėja, tačiau pažeidimas gali didėti ir sukelti nuolatinę negalią.

Kaip veikia Briumvi?

Briumvi veikia jungdamasis prie taikinio, vadinamo CD20, esančio ant B ląstelių paviršiaus. B ląstelės yra tam tikro tipo baltieji kraujo kūneliai, kurie yra imuninės sistemos dalis. Sergant išsėtine skleroze, imuninė sistema puola apsauginį sluoksnį, gaubiantį nervų ląsteles. Šiame procese dalyvauja B ląstelės. Briumvi tikslingai aptinka ir pašalina B ląsteles, todėl mažina atkryčio tikimybę, silpnina simptomus ir lėtina ligos progresavimą.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Briumvi

Briumvi Jums skirti draudžiama:

- jeigu yra **alergija** ublituksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga;
- jeigu Jums yra sakę, kad turite sunkių imuninės sistemos sutrikimų arba
- jeigu sergate vėžiu.

Jeigu abejojate, prieš Jums skiriant Briumvi, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Briumvi, jeigu Jums tinka bet kuris iš toliau nurodytų punktų. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymą Briumvi arba gali nuspręsti, jog Jums negalima skirti Briumvi, jeigu:

- sergate **infekcine liga**. Gydytojas lauks, kol infekcija praeis, tik tada Jums skirs Briumvi;
- esate sirgę **hepatitu B** arba esate hepatito B viruso nešiotojas, nes vaistai kaip Briumvi gali bėl suaktyvinti hepatito B virusą. Prieš skirdamas Jums Briumvi gydytojas patikrins, ar Jums kyla hepatito B infekcijos rizika. Pacientams, kurie anksčiau sirgo hepatitu B arba kurie yra hepatito B viruso nešiotojai, bus atliktas kraujo tyrimas ir gydytojas stebės, ar jiems nėra hepatito B infekcijos požymių;
- neseniai buvote paskiepyti arba artimoje ateityje būsite skiepijami;
- sergate **vėžiu** arba anksčiau sirgote vėžiu. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymą.

Su infuzija susijusios reakcijos

- Dažniausias su gydymu Briumvi susijęs šalutinis poveikis yra su infuzija susijusios reakcijos, alerginės reakcijos, kurios pasireiškia vaisto lašinimo metu arba iš karto po to. Jos gali būti pavojingos.
- Simptomai, kuriais gali apsireikšti u infuzija susijusios reakcijos:
 - niežtinti oda;
 - dilgėlinė;
 - veido arba odos paraudimas;
 - gerklės dirginimas;
 - pasunkėjęs kvėpavimas;
 - liežuvio arba gerklės patinimas;
 - švokštimas;
 - šaltkrėtis;
 - karščiavimas;
 - galvos skausmas;
 - svaigulys;
 - alpulio pojūtis;
 - pykinimas;

- pilvo skausmas;
- greitas širdies plakimas.
- **Jeigu Jums yra arba manote, kad yra bet kokia su infuzija susijusi reakcija, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.** Su infuzija susijusių reakcijų gali pasireikšti infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos.
- Su infuzija susijusios reakcijos rizikai sumažinti gydytojas prieš kiekvieną Briumvi infuziją Jums skirs kitų vaistų (žr. 3 skyrių) ir infuzijos metu Jus atidžiai stebės.
- Jeigu pasireiškė reakcija į infuziją, gydytojui gali reikėti infuziją sustabdyti arba sumažinti jos greitį.

Infekcijos

- Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Briumvi, jeigu sergate ar manote, kad sergate, infekcine liga. Gydytojas lauks, kol infekcija praeis, tik tada Jums skirs Briumvi;
- Vartodami Briumvi galite lengviau užsikrėsti infekcinėmis ligomis. Taip yra todėl, kad imuninės ląstelės, kurias veikia Briumvi, taip pat padeda kovoti su infekcija.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu sergate infekcine liga arba gydymo Briumvi metu ar po jo pasireiškė bet kurie iš toliau nurodytų infekcijos požymių:**
 - karščiavimas arba šaltkrėtis;
 - kosulys, kuris nepraeina;
 - pūslelinė (pvz., lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė arba lytinių organų pūslelinė).
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu IS pasunkėjo arba pastebėjote bet kokių naujų simptomų.** To reikia todėl, kad labai retais atvejais gali pasireikšti gyvybei pavojinga galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), kuri gali sukelti simptomus, panašius į IS simptomus. PDL gali pasireikšti pacientams, vartojantiems Briumvi ir kitus vaistus, vartojamus IS gydyti.
- **Pasakykite savo partneriui arba prižiūrinčiajam asmeniui,** kad vartojate Briumvi. Jie gali pastebėti PDL simptomų, kurių patys nepastebite, pvz., atminties spragas, sutrikusį mąstymą, pasunkėjusį vaikščiojimą, regos netekimą, pakitusį kalbėjimą, kuriuos gali reikėti iširti gydytojui.

Vakcinacijos

- Jeigu neseniai buvo paskiepyti arba artimoje ateityje būsite skiepijami, apie tai pasakykite gydytojui.
- Gydytojas, prieš pradėdamas Jus gydyti Briumvi, patikrins, ar Jus reikia skiepyti. Vakcina, vadinama gyvąja arba gyvąja susilpninta vakcina, turite pasiskiepyti likus bent 4 savaitėms iki gydymo Briumvi pradžios. Kol esate gydomi Briumvi, negalite būti skiepijami gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis, kol Jūsų imuninė sistema nesustiprės.
- Kai įmanoma, kitų tipų vakcina, vadinama inaktyvinta vakcina, turite pasiskiepyti likus bent 2 savaitėms iki gydymo Briumvi pradžios. Jeigu norite būti skiepijami inaktyvinta vakcina, kol esate gydomi Briumvi, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Briumvi nėra skirtas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams, nes jis šiai amžiaus grupei dar netirtas.

Kiti vaistai ir Briumvi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui:

- jeigu vartojate ar neseniai vartojote vaistų, kurie veikia imuninę sistemą, pvz., chemoterapinių vaistų, imunosupreantų (išskyrus kortikosteroidus), ar kitų vaistų, skirtų IS gydyti, arba dėl to nesate tikri. To reikia, nes jie gali turėti kaupiamąjį poveikį imuninei sistemai;

- Jeigu planuojate būti skiepijami (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ pirmiau).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateikiamų punktų (arba abejojate), prieš Jums skiriant Briumvi pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant Briumvi pasitarkite su gydytoju. To reikia, nes Briumvi gali prasiskverbti pro placentą ir paveikti kūdikį.
- Jeigu esate nėščia, Briumvi vartoti negalima, nebent tai aptarėte su gydytoju. Gydytojas atsižvelgs į Briumvi vartojimo naudą Jums ir riziką kūdikiui.
- Jeigu turite kūdikį ir nėštumo metu buvote gydoma Briumvi, svarbu pasakyti kūdikio gydytojui apie Briumvi vartojimą, kad gydytojas galėtų rekomenduoti, kada kūdikį reikia skiepyti.
- Nežinoma, ar Briumvi išsiskiria į motinos pieną. Jeigu vartojate Briumvi, pasitarkite su gydytoju dėl geriausio būdo maitinti kūdikį.

Moterų kontracepcija

Jeigu galite pastoti, turite naudoti kontracepcijos priemones:

- gydymo Briumvi metu ir
- bent 4 mėnesius po paskutinės Briumvi infuzijos.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Briumvi veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Briumvi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Briumvi

Briumvi Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas, turintis šio gydymo taikymo patirties. Jie atidžiai Jus stebės, kol bus skiriamas šis vaistas. To reikia atveju, jeigu Jums pasireikštų šalutinis poveikis. Briumvi visada bus lašinamas lašine (infuzijos į veną būdu).

Vaistai, kurie Jums bus skiriami prieš vartojant Briumvi

Prieš lašinant Briumvi Jums bus skirta kitų vaistų, skirtų išvengti galimo šalutinio poveikio, pvz., su infuzija susijusių reakcijų, arba jam sumažinti (informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama 2 ir 4 skyriuose).

Prieš kiekvieną infuziją Jums skirs kortikosteroidą ir antihistamininį vaistą, taip pat gali skirti kitų vaistų karščiavimui sumažinti.

Kokia Briumvi dozė ir kaip dažnai bus skiriama

- Pirmoji Briumvi dozė bus 150 mg. Ši infuzija truks 4 valandas.
- Antroji Briumvi dozė bus 450 mg, skiriama praėjus 2 savaitėms nuo pirmosios dozės. Ši infuzija truks 1 valandą.
- Tolesnės Briumvi dozės bus 450 mg, skiriamos praėjus 24 savaitėms nuo pirmosios dozės ir paskui kas 24 savaites. Šios infuzijos truks po 1 valandą.

Kaip skiriamas Briumvi

- Briumvi Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas. Prieš lašinant Briumvi reikia praskiesti. Skiesti turi sveikatos priežiūros specialistas. Vaistas bus skirtas infuzija į veną (infuzijos į veną būdu).
- Jūsų būklę atidžiai stebės Briumvi infuzijos metu ir bent 1 valandą po pirmųjų dviejų infuzijų. To reikia, jeigu pasireikštų šalutinis poveikis, pvz., su infuzija susijusios reakcijos. Jeigu pasireikštų su infuzija susijusi reakcija, priklausomai nuo jos pavojingumo, gali būti sumažintas infuzijos greitis, infuzija gali būti laikinai sustabdyta ar visam laikui nutraukta (informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama 2 ir 4 skyriuose).

Praleidus Briumvi infuziją

- Jeigu praleidote Briumvi infuziją, kreipkitės į gydytoją, kad susitartumėte dėl jos atlikimo kiek galima greičiau. Nelaukite, kol ateis kitos numatytos infuzijos laikas.
- Siekiant gauti visą Briumvi naudą svarbu, kad kiekviena infuzija būtų atlikta laiku.

Sustabdžius gydymą Briumvi

- Svarbu tęsti gydymą tiek laiko, kiek Jūsų ir gydytojo nuomone jis Jums padeda.
- Tam tikras šalutinis poveikis gali būti susijęs su sumažėjusiu B ląstelių skaičiumi. Sustabdžius gydymą Briumvi Jums vis dar gali pasireikšti šalutinis poveikis, kol atsikurs B ląstelių kiekis.
- Prieš pradėdami vartoti kitus vaistus pasakykite gydytojui, kada Jums buvo atlikta paskutinė Briumvi infuzija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Briumvi pranešta apie toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Pavojingas šalutinis poveikis

Su infuzija susijusios reakcijos

- Su infuzija susijusios reakcijos yra dažniausias gydymo Briumvi šalutinis poveikis (labai dažnas – gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Dauguma atvejų šios reakcijos yra lengvos, tačiau gali pasireikšti ir pavojingų reakcijų.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos požymių ar simptomų:** Tai gali būti šie ir kiti simptomai:
 - niežtinti oda;
 - dilgėlinė;
 - veido arba odos paraudimas;
 - gerklės dirginimas;
 - pasunkėjęs kvėpavimas;
 - liežuvio arba gerklės patinimas;
 - švokštimas;
 - šaltkrėtis;
 - karščiavimas;
 - galvos skausmas;
 - svaigulys;

- alpulio pojūtis;
- pykinimas;
- pilvo skausmas;
- greitas širdies plakimas.
- Jeigu pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, Jums bus skirta vaistų jai gydyti ir gali reikėti sumažinti infuzijos greitį arba ją sustabdyti. Reakcijai praėjus infuziją galima tęsti. Jeigu su infuzija susijusi reakcija būtų pavojinga gyvybei, gydytojas visam laikui nutrauks gydymą Briumvi.

Infekcijos

- Vartodami Briumvi galite lengviau užsikrėsti infekcinėmis ligomis. Kai kurios infekcijos gali būti pavojingos. IS sergantiems Briumvi gydomiems pacientams nustatytos toliau išvardytos infekcijos:
 - **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
 - viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (nosies ir gerklės infekcijos);
 - kvėpavimo takų infekcijos (kvėpavimo takų infekcijos).
 - **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
 - apatinių kvėpavimo takų infekcijos (plaučių infekcija, pvz., bronchitas arba plaučių uždegimas);
 - pūslelinės infekcijos (lūpų pūslelinė ar juostinė pūslelinė).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų infekcijos požymių:
 - karščiavimas arba šaltkrėtis;
 - kosulys, kuris nepraeina;
 - pūslelinės infekcija (pvz., lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė arba lytinių organų pūslelinė).

Gydytojas lauks, kol infekcija praeis, tik tada Jums skirs Briumvi;

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- neutropenija (mažas tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių neutrofilų skaičius);
- skausmas galūnėse (rankose arba kojose).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Briumvi

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Briumvi laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje ar kitoje gydymo įstaigoje, laikydamiesi toliau išvardytų reikalavimų:

- Ant išorinės dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šį vaistą reikia laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Jo negalima užšaldyti. Flakoną reikia laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestą vaistą rekomenduojama iš karto vartoti. Nevartojant iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako sveikatos priežiūros specialistas; paprastai reikia laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje ir paskui 8 valandas kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Briumvi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ublituksimabas. Kiekviename flakone yra 150 mg ublituksimabo 6 ml tirpale ir jo koncentracija yra 25 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, natrio citratas, polisorbitas 80, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

Briumvi išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Briumvi yra skaidrus arba opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas.
- Jis tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui pavidalu.
- Šis vaistas tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 arba 3 flakonai (stiklinis flakonase su 6 ml koncentrato). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

(Sverige)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Papildomai informacijai gauti perskaitykite PCS.

Dozavimas




- Pirmoji ir antroji dozės

Pirmoji dozė skiriama 150 mg infuzijos į veną būdu (pirmoji infuzija), po kurios praėjus 2 savaitėms skiriama 450 mg infuzija į veną (antroji infuzija).

- Tolesnės dozės

Tolesnės Briumvi dozės skiriamos vienkartinės 450 mg infuzijos į veną būdu kas 24 savaites (1 lentelė). Pirmąją tolesnę 450 mg dozę reikia skirti praėjus 24 savaitėms nuo pirmosios infuzijos. Tarp kiekvienos Briumvi dozės skyrimo turi būti išlaikytas mažiausiai 5 mėnesių intervalas.

1 pav. Briumvi dozė ir vartojimo schema

Pirmoji infuzija 1 diena	Antroji infuzija 15 diena	Tolesnės infuzijos Kas 6 mėnesius
		

SISR gydymas prieš pradėdant infuzija

- Gydymą Briumvi turi pradėti ir prižiūrėti patyręs sveikatos priežiūros specialistas, taip pat turi būti prieinamos atitinkamos medicininės pagalbos priemonės, skirtos sunkioms reakcijoms, pvz., pavojingoms su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR), gydyti.
- Premedikacija, siekiant išvengti SISR

Siekiant sumažinti SISR dažnį ir sunkumą, prieš kiekvieną Briumvi infuziją reikia skirti dvi toliau nurodytas premedikacijos priemones:

- 100 mg metilprednizolono arba 10-20 mg deksametazono (arba lygiavertčio preparato) maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną Briumvi infuziją;
- difenhidramino maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną Briumvi infuziją.

Taip pat galima apsvarstyti premedikacijos antipiretiku (pvz., paracetamoliu) skyrimą.

Skiedimo instrukcija

- Briumvi turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą. Negalima flakono kratyti.
- Vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
- Jeigu pakito tirpalo spalva arba jeigu jame yra pašalinių dalelių, šio tirpalo vartoti negalima.
- Prieš vartojant vaistinį preparatą Briumvi reikia praskiesti. Briumvi tirpalai leisti į veną ruošiami praskiedžiant vaistinį preparatą infuziniame maišelyje, kuriame yra izotoninio 0,9 % natrio chlorido tirpalo. Pirmajai infuzijai praskieskite vieną vaistinio preparato flakoną infuziniame maišelyje (150 mg/250 ml), kad susidarytų maždaug 0,6 mg/ml galutinė koncentracija.

Tolesnėms infuzijoms praskieskite tris vaistinio preparato flakonus infuziniame maišelyje (450 mg/250 ml), kad susidarytų maždaug 1,8 mg/ml galutinė koncentracija.

- Prieš pradėdant infuziją į veną, infuzinio maišelio turinį reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Vartojimo metodas

- Praskiedus, Briumvi vartojamas infuzijos į veną būdu per tam skirtą infuzijos vamzdelį.
- Briumvi infuzijų negalima suleisti smūginės injekcijos į veną ar boliusinės injekcijos būdu.

1 lentelė. Briumvi dozė ir vartojimo schema

	Kiekis ir tūris	Infuzijos greitis	Trukmė
Pirmoji infuzija	150 mg 250 ml tūryje	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziją pradėkite 10 ml/val. greičiu, kuriuo ją tęskite pirmąsias 30 minučių • Padidinkite greitį iki 20 ml/val. ir tęskite dar 30 minučių • Padidinkite greitį iki 35 ml/val. ir tęskite dar valandą • Padidinkite greitį iki 100 ml/val. ir ją tęskite likusias 2 valandas 	4 valandos
Antroji infuzija (po 2 savaičių)	450 mg 250 ml tūryje	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu, kuriuo ją tęskite pirmąsias 30 minučių • Padidinkite greitį iki 400 ml/val. greičiu ir tęskite likusias 30 minučių 	1 valanda
Tolesnės infuzijos (kartą per 24 savaites)²	450 mg 250 ml tūryje	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu, kuriuo ją tęskite pirmąsias 30 minučių • Padidinkite greitį iki 400 ml/val. ir tęskite likusias 30 minučių 	1 valanda

¹Infuzija gali trukti ilgiau, jeigu infuzija sustabdoma arba sumažinamas jos greitis.

²Pirmąją tolesnę infuziją reikia atlikti, praėjus 24 savaitėms po pirmosios infuzijos.

SISR gydymas infuzijos metu ir po infuzijos

Pacientų būklę reikia stebėti infuzijos metu ir mažiausiai vieną valandą nuo pirmųjų dviejų infuzijų pabaigos.

Infuzijos metu

- Infuzijos koregavimas pasireiškus SISR

Bet kurios infuzijos metu pasireiškus SISR, reikia vadovautis toliau pateikiamais infuzijos koregavimo nurodymais.

Gyvybei pavojingos SISR

Jeigu infuzijos metu pasireiškia gyvybei pavojingos arba negalią sukeliančios SISR požymių, reikia nedelsiant sustabdyti infuziją ir pacientui skirti tinkamą gydymą. Šiems pacientams gydymą Briumvi reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Sunki SISR

Jeigu pacientui pasireiškia sunki SISR, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti simptominių gydymą. Infuziją galima vėl atnaujinti tik po to, kai visi simptomai išnyks. Pradinis atnaujintos infuzijos greitis turi būti lygus pusei greičio, buvusio SISR pasireiškimo metu. Jeigu greitis toleruojamas, jį didinkite, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Lengvos arba vidutinio sunkumo SISR

Jeigu pacientui pasireiškia lengva arba vidutinio sunkumo SISR, reikia sumažinti infuzijos greitį iki pusės greičio, naudoto tuo metu, kai atsirado reiškinys. Infuziją reikia tęsti šiuo mažesniu greičiu bent 30 minučių. Jeigu greitis toleruojamas, jį galima didinti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Po infuzijos

- Mažiausiai vieną valandą po pirmųjų dviejų infuzijų pabaigos reikia stebėti, ar Briumvi gydomiems pacientams neatsiranda SISR simptomų.
- Gydytojai turi įspėti pacientus, kad SISR gali pasireikšti 24 valandų laikotarpiu po infuzijos.

Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Praskiestas tirpalas infuzijai į veną

- Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir paskui 8 valandas laikant kambario temperatūroje.
- Kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos, paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Nevartojant iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai laikyti galima ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje ir paskui 8 valandas kambario temperatūroje, nebent buvo praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.
- Jeigu infuzijos į veną negalima užbaigti tą pačią dieną, likusį tirpalą reikia išmesti.