

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Briumvi 150 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 150 mg ublituksimaba v 6 ml raztopine koncentrata s koncentracijo 25 mg/ml. Končna koncentracija raztopine po redčenju je za prvo infuzijo približno 0,6 mg/ml, za drugo infuzijo in vse nadaljnje infuzije pa 1,8 mg/ml.

Ublituksimab je himerno monoklonsko protitelo, proizvedeno v klonu celične linije YB2/0 mieloma podgane z uporabo rekombinantne tehnologije DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje [sterilna raztopina]

Bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

pH-vrednost raztopine je od 6,3 do 6,7, osmolalnost pa je od 340 do 380 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Briumvi je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno obliko multiple skleroze (RMS), ki imajo klinično ali s slikovno diagnostiko opredeljeno aktivno bolezen (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem nevroloških bolezni ter dostop do ustrezne zdravstvene podpore za obvladovanje hudih reakcij, kot so resne z infuzijo povezane reakcije.

#### Premedikacija za z infuzijo povezane reakcije

Pred vsako infuzijo je treba uporabiti naslednji dve premedikaciji (peroralno, intravensko, intramuskularno ali subkutano) za zmanjšanje pogostosti in resnosti z infuzijo povezanih reakcij (za dodatne korake za zmanjšanje z infuzijo povezanih reakcij glejte poglavje 4.4):

- 100 mg metilprednizolona ali 10–20 mg deksametazona (ali enakovrednega zdravila) približno 30–60 minut pred vsakim infundiranjem;
- difenhidramin približno 30–60 minut pred vsakim infundiranjem.

Dodatno se lahko uvede tudi premedikacija z antipiretikom (npr. paracetamolom).

## Odmerjanje

### *Prvi in drugi odmerki*

Prvi odmerek 150 mg se daje v obliki intravenskega infundiranja (prva infuzija), ki mu po 2 tednih sledi še intravensko infundiranje 450 mg (druga infuzija) (glejte preglednico 1).

### *Nadaljnji odmerki*

Nadaljnji odmerki se dajejo v obliki posameznega intravenskega infundiranja 450 mg vsakih 24 tednov (preglednica 1). Prvi nadaljnji odmerek 450 mg je treba dati 24 tednov po prvi infuziji.

Med posameznimi odmerki ublituksimaba je treba ohraniti interval najmanj 5 mesecev.

## Prilagoditve infuzije v primeru z infuzijo povezanih reakcij

### *Življenjsko nevarne z infuzijo povezane reakcije*

Če se med infundiranjem pojavijo znaki življenjsko nevarne reakcije ali reakcije, ki povzročajo invalidnost, je treba infundiranje takoj ustaviti, bolnik pa mora prejeti ustrezno zdravljenje. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje trajno prekiniti (glejte poglavje 4.4).

### *Hude z infuzijo povezane reakcije*

Če se pri bolniku pojavijo hude, z infuzijo povezane reakcije, je treba infundiranje takoj ustaviti, bolnik pa mora prejeti simptomatsko zdravljenje. Infundiranje lahko znova začnete šele, ko so vsi simptomi izzveneli. Ob ponovnem začetku mora biti hitrost infundiranja za pol manjša od hitrosti ob pojavu z infuzijo povezane reakcije. Če bolnik hitrost dobro prenaša, jo je treba povečati, kot je opisano v preglednici 1.

### *Blage do zmerne z infuzijo povezane reakcije*

Če se pri bolniku pojavijo blage do zmerne z infuzijo povezane reakcije, je treba hitrost infundiranja ob pojavu dogodka zmanjšati za polovico. Zmanjšano hitrost je treba ohraniti najmanj 30 minut. Če bolnik zmanjšano hitrost infundiranja dobro prenaša, jo je potem mogoče povečati, kot je opisano v preglednici 1.

## Spremembe odmerkov med zdravljenjem

Zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. V primeru prekinitve odmerka ali zmanjšanja hitrosti infundiranja zaradi z infuzijo povezane reakcije se podaljša skupno trajanje infundiranja in ne poveča skupen odmerek.

## Zapozneli ali izpuščeni odmerki

Če se infundiranje izpusti, ga je treba nadoknaditi čim prej; z dajanjem po zapoznelem ali izpuščenem odmerku ne čakajte do naslednjega načrtovanega odmerka. Med odmerki je treba ohraniti interval zdravljenja 24 tednov (najmanj 5 mesecev) (glejte preglednico 1).

## Posebne populacije

### *Odrasli, stari 55 let in več*

Na podlagi omejenih podatkov, ki so na voljo (glejte poglavje 5.1 in 5.2), pri bolnikih, starejših od 55 let, ni treba prilagajati odmerka.

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter ni pričakovati potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Briumvi pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Po redčenju se zdravilo Briumvi injicira v obliki intravenske infuzije po predvideni liniji. Infuzij se ne sme dati s hitro intravensko infuzijo ali v obliki bolusa.

### **Preglednica 1: Odmerek in urnik**

	<b>Količina in volumen</b>	<b>Hitrost infundiranja</b>	<b>Trajanje<sup>1</sup></b>
<b>Prva infuzija</b>	150 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• prvih 30 minut s hitrostjo infundiranja 10 ml na uro</li><li>• naslednjih 30 minut s hitrostjo infundiranja 20 ml na uro</li><li>• naslednjo uro s hitrostjo infundiranja 35 ml na uro</li><li>• zadnji 2 uri s hitrostjo infundiranja 100 ml na uro</li></ul>	4 ure
<b>Druga infuzija</b> (2 tedna pozneje)	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• prvih 30 minut s hitrostjo infundiranja 100 ml na uro</li><li>• ostalih 30 minut s hitrostjo 400 ml na uro</li></ul>	1 ura
<b>Nadaljnje infuzije</b> (enkrat na 24 tednov) <sup>2</sup>	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• prvih 30 minut s hitrostjo infundiranja 100 ml na uro</li><li>• ostalih 30 minut s hitrostjo 400 ml na uro</li></ul>	1 ura

<sup>1</sup> Infundiranje lahko traja dlje, če se infuzija prekine ali upočasni.

<sup>2</sup> Prvo nadaljnjo infuzijo je treba dati 24 tednov po prvi infuziji.

Raztopine za intravensko infundiranje se pripravijo z redčenjem zdravila v infuzijski vreči, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %), da se dobi končna koncentracija 0,6 mg/ml za prvo infuzijo in 1,8 mg/ml za drugo in vse nadaljnje infuzije.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda aktivna okužba (glejte poglavje 4.4),
- bolniki s hudo imunsko oslabiljenim stanjem (glejte poglavje 4.4),
- znane aktivne maligne bolezni.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Z infuzijo povezane reakcije

Simptomi z infuzijo povezanih reakcij lahko vključujejo pireksijo, mrzlico, glavobol, tahikardijo, navzeo, bolečine v trebuhu, draženje grla, eritem in anafilaktično reakcijo (glejte poglavje 4.8).

Za zmanjšanje pogostnosti in resnosti z infuzijo povezanih reakcij morajo bolniki opraviti premedikacijo s kortikosteroidom in antihistaminikom (glejte poglavje 4.2). Dodatno se lahko da tudi antipiretik (npr. paracetamol). Bolnike, ki se zdravijo z ublituksimabom, je treba med infundiranjem opazovati. Po zaključku prvih dveh infuzij je treba bolnike spremljati najmanj eno uro. Pri nadaljnjih infuzijah spremljanje po infundiranju, razen če se opazijo z infuzijo povezane reakcije in/ali preobčutljivost, ni več potrebno. Zdravniki naj bolnike obvestijo, da se z infuzijo povezane reakcije lahko pojavijo do 24 ur po infundiranju.

Za navodila glede dajanja zdravila pri bolnikih, pri katerih se pojavijo z infuzijo povezane reakcije, glejte poglavje 4.2.

### Okužba

Pri bolnikih z aktivno okužbo je treba dajanje zdravila odložiti, dokler okužba ne izzveni.

Priporočljivo je, da pred odmerjanjem potrdite bolnikovo imunsko stanje, ker hudo imunsko oslavljenih bolnikov (npr. s pomembno nevtropenijo ali limfopenijo) ni dovoljeno zdraviti (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Ublituksimab lahko povzroči resne, včasih življenjsko nevarne ali smrtne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Večina resnih okužb, ki so se pojavile v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri recidivnih oblikah multiple skleroze (RMS), je izzvenela. Pri 3 bolnikih, ki so se zdravili z ublituksimabom, so zabeležili smrt v povezavi z okužbo; okužbe, ki so povzročile smrt, so bile encefalitis po ošpicah, pljučnica in postoperativni salpingitis, ki je bil posledica ektopične nosečnosti.

### *Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)*

Okužbo z virusom John Cunningham (JCV), ki povzroča PML, so zelo redko opazili pri bolnikih, zdravljenih s protitelesi proti CD20, in je bila večinoma povezana z dejavniki tveganja (npr. populacija bolnikov, limfopenija, višja starost, politerapija z imunosupresivi).

Zdravniki morajo biti pozorni na zgodnje znake in simptome PML, ki lahko vključujejo nov pojav ali poslabšanje nevroloških znakov ali simptomov, saj so ti lahko podobni kot pri MS.

V primeru suma na PML je treba odmerjanje ublituksimaba odložiti. Smiselno je izvesti oceno, ki vključuje magnetnoresonančno slikanje (MRS), po možnosti s kontrastom (v primerjavi z MRS pred zdravljenjem), potrditveno testiranje cerebrospinalne tekočine za analizo deoksiribonukleinske kisline (DNA) virusa JCV in ponovne nevrološke ocene. V primeru potrjene diagnoze PML je treba zdravljenje trajno ustaviti.

### *Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)*

Pri bolnikih, zdravljenih s protitelesi proti CD20, so opazili reaktivacijo virusa HBV, ki v nekaterih primerih povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Pred uvedbo zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalne teste za virus HBV v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnikov z aktivnim virusom HBV (tj. aktivno okužbo, ki je potrjena s pozitivnimi rezultati testiranja za HBsAg in anti HB) ni dovoljeno zdraviti z ublituksimabom. Bolniki s pozitivno serologijo, tj. bolniki, ki so negativni za HBsAg in pozitivni za jedrno protitelo HB (HBcAb +), ali bolniki, ki so prenašalci virusa HBV (pozitivni za površinski antigen, HBsAg+), naj se pred začetkom zdravljenja posvetujejo s strokovnjakom za bolezni jeter, treba pa jih je tudi spremljati in zdraviti v skladu z lokalnimi zdravstvenimi standardi za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B.

### Cepjenja

Varnost imunizacije z živimi ali živimi oslABLjenimi cepivi med ali po zdravljenju ni raziskana. Cepjenje z živimi oslABLjenimi ali živimi cepivi med zdravljenjem in do ponovnega porasta števila celic B ni priporočljivo (glejte poglavje 5.1).

Vse imunizacije je treba dati v skladu z imunizacijskimi smernicami, in sicer z živimi ali živimi oslABLjenimi cepivi najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, z mrtvimi cepivi pa najmanj 2 tedna pred začetkom zdravljenja.

### *Cepjenje novorojenčkov, rojenih materam, ki so se med nosečnostjo zdravile z ublituksimabom*

Pri novorojenčkih mater, ki so se med nosečnostjo zdravile z ublituksimabom, živih ali živih oslABLjenih cepiv ni dovoljeno dati, dokler ne potrdite, da je število celic B obnovljeno. Deplecija celic B pri teh novorojenčkih lahko poveča tveganja, ki so povezana z živimi ali živimi oslABLjenimi cepivi. Pri novorojenčkih in dojenčkih je pred cepljenjem priporočljivo merjenje koncentracije celic B, ki so CD19-pozitivne.

Mrtva cepiva je mogoče dati, kot je navedeno, pred obnovo števila celic B. Kljub temu je treba razmisliti o oceni imunskih odzivov cepiva, vključno s posvetovanjem z usposobljenim strokovnjakom, ki bo ugotovil, ali je bil vzpostavljen zaščitni imunski odziv.

Glede varnosti in časovnega okvirja cepjenja se je treba pogovoriti z otrokovim zdravnikom (glejte poglavje 4.6).

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

### Cepjenja

Varnost imunizacije z živimi ali živimi oslABLjenimi cepivi po zdravljenju z ublituksimabom ni raziskana in cepjenje z živimi oslABLjenimi ali živimi cepivi med zdravljenjem oziroma do ponovnega porasta števila celic B ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4 5.1).

### Imunosupresivi

Sočasna uporaba drugih imunosupresivov z ublituksimabom ni priporočljiva, z izjemo kortikosteroidov za simptomatsko zdravljenje recidivov.

Ob uvedbi zdravila Briumvi po zdravljenju z imunosupresivi ali ob uvedbi zdravljenja z imunosupresivi po zdravljenju z zdravilom Briumvi je treba upoštevati možnost prekrivanja farmakodinamičnih učinkov (glejte poglavje 5.1, Farmakodinamični učinki). Zdravilo Briumvi je treba predpisovati previdno in upoštevati farmakodinamiko drugih imunomodulirajočih zdravil za MS.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med tem, ko prejemajo ublituksimab, in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnje infuzije (glejte spodaj in poglavji 5.1 in 5.2).

##### Nosečnost

Ublituksimab je monoklonsko protitelo podtipa imunoglobulinov G1, za imunoglobuline pa je znano, da prehajajo skozi placentno.

Podatkov o uporabi ublituksimaba pri nosečnicah je malo. Pri novorojenčkih in dojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene ublituksimabu, je treba razmisliti o preložitvi cepljenja z živimi ali živimi oslABLjenimi cepivi. Podatki o celicah B pri novorojenčkih in dojenčkih, ki so bili izpostavljeni ublituksimabu, niso bili zbrani, zato morebitno tveganje deplecije celic B pri novorojenčkih in dojenčkih ni znano (glejte poglavje 4.4).

Pri dojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene drugim protitelesom proti CD20, so na podlagi preiskave periferne krvi poročali o prehodni depleciji celic B in limfocitopeniji.

Škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja so preučevali v študijah predporodnega in poporodnega razvoja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilu Briumvi se je treba med nosečnostjo izogibati, razen če so morebitne koristi za mater večje od morebitnih tveganj za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se ublituksimab izloča v materino mleko. Znajo je, da se človeški IgG-ji izločijo v materino mleko v prvih nekaj dneh po rojstvu, vendar se zelo kmalu po tem njihovo število zmanjša do nizkih koncentracij; posledično ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju. Po tem je ublituksimab mogoče uporabljati med dojenjem, če je to klinično potrebno.

##### Plodnost

Predklinični podatki niso pokazali posebne nevarnosti za reproduktivne organe na podlagi študij o splošni toksičnosti pri opicah cynomolgus (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Briumvi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najpomembnejši neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bile z infuzijo povezane reakcije (45,3 %) ter okužbe (55,8 %).

## Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 2 povzema neželene učinke, o katerih so poročali v povezavi z uporabo ublituksimaba. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsakem organskem sistemu in skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 2: Neželeni učinki**

<b>Organski sistem MedDRA (SOC – System Organ Class)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	okužbe zgornjih dihal, okužbe dihal	okužbe z virusom herpesa, okužbe spodnjih dihal
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		nevtropenija
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečine v okončinah
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	z infuzijo povezane reakcije <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Simptomi z infuzijo povezanih reakcij, o katerih so poročali v 24 urah po infundiranju, so opisani spodaj v poglavju 'Z infuzijo povezane reakcije'.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Z infuzijo povezane reakcije*

V preskušanih RMS, nadzorovanih z aktivno učinkovino, so simptomi z infuzijo povezanih reakcij vključevali pireksijo, mrzlico, glavobol, tahikardijo, navzeo, bolečine v trebuhu, draženje grla, eritem in anafilaktično reakcijo. Resnost z infuzijo povezanih reakcij je bila večinoma blaga do zmerna. Pojavnost z infuzijo povezanih reakcij pri bolnikih, zdravljenih z ublituksimabom, je bila 45,3 % in se je pojavila večinoma po prvi infuziji (40,4 %). Pojavnost z infuzijo povezanih reakcij po drugi infuziji je bila 8,6 %, nato pa se je zmanjševala. Pri 1,7 % bolnikov so se pojavile z infuzijo povezane reakcije, zaradi katerih je bila potrebna prekinitve zdravljenja. Pri 0,4 % bolnikov so se pojavile z infuzijo povezane reakcije, ki so bile resne. Z infuzijo povezanih reakcij s smrtnim izidom ni bilo.

### *Okužba*

V preskušanih RMS, nadzorovanih z aktivno učinkovino, je bil delež bolnikov, pri katerih se je pojavila resna okužba, v skupini, ki je prejela ublituksimab, 5,0 %, medtem ko je bil v skupini, ki je prejela teriflunomid, 2,9 %. Skupna stopnja okužb pri bolnikih, ki so se zdravili z ublituksimabom, je bila podobna kot pri bolnikih, ki so se zdravili s teriflunomidom (55,8 % v primerjavi s 54,4 %). Okužbe so bile večinoma blage do zmerne resnosti in so v glavnem vključevale okužbe dihal (večinoma nazofaringitis in bronhitis). Okužbe zgornjih dihal so se pojavile pri 33,6 % bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom, in pri 31,8 % bolnikov, zdravljenih s teriflunomidom. Okužbe spodnjih dihal so se pojavile pri 5,1 % bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom, in pri 4,0 % bolnikov, zdravljenih s teriflunomidom.

### *Nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav*

### Zmanjšanje koncentracije imunoglobulinov

V preskušanih RMS, nadzorovanih z aktivno učinkovino, je zdravljenje z ublituksimabom povzročilo zmanjšanje celokupne koncentracije imunoglobulinov v kontroliranem obdobju študij, predvsem zaradi zmanjšanja koncentracije IgM. Delež bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom, pri katerih so ob izhodišču poročali o koncentracijah IgG, IgA in IgM, ki so bile nižje od spodnje meje normalnih



vrednosti (LLN – lower limit of normal), je bil 6,3 %, 0,6 % oz. 1,1 %. Po zdravljenju, tj. v 96. tednu, je bil delež bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom, pri katerih so poročali o koncentracijah IgG, IgA in IgM, ki so bile nižje od LLN, 6,5 %, 2,4 % oz. 20,9 %.

### Limfociti

V preskušanjih RMS, nadzorovanih z aktivno učinkovino, so prehodno zmanjšanje koncentracije limfocitov v 1. tednu opazili pri 91 % bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom. Zmanjšanje koncentracije limfocitov so pri posameznih bolnikih, zdravljenih z ublituksimabom, večinoma opazili samo enkrat, koncentracije pa so se obnovile do 2. tedna, ko so o zmanjšani koncentraciji limfocitov poročali samo še pri 7,8 % bolnikov. Vsa zmanjšanja koncentracij limfocitov so bila resnosti 1. (< LLN 800 celic/mm<sup>3</sup>) in 2. stopnje (med 500 in 800 celic/mm<sup>3</sup>).

### Število nevtrofilcev

V preskušanjih RMS, nadzorovanih z aktivno učinkovino, so opazili zmanjšano število nevtrofilcev < LLN pri 15 % bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom, v primerjavi z 22 % bolnikov, zdravljenih s teriflunomidom. Število nevtrofilcev je bilo večinoma prehodno zmanjšano (pri posameznih bolnikih, zdravljenih z ublituksimabom, so ga opazili samo enkrat) in resnosti 1. (med < LLN in 1500 celic/mm<sup>3</sup>) ter 2. stopnje (med 1000 in 1500 celic/mm<sup>3</sup>). V skupini, ki je prejela ublituksimab, je imelo nevtropenijo 4. stopnje približno 1 % bolnikov, v skupini, ki je prejela teriflunomid, pa 0 %. En bolnik, zdravjen z ublituksimabom, ki je imel nevtropenijo 4. stopnje (< 500 celic/mm<sup>3</sup>), je potreboval posebno zdravljenje z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj pri RMS s kliničnim preskušanjem odmerkov, višjih od odobrenega intravenskega odmerka ublituksimaba, je malo. Najvišji odmerek, ki so ga do danes preskusili pri bolnikih z RMS, je 600 mg (študija faze II za ugotavljanje odmerka pri RMS). Neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom za ublituksimab v ključnih kliničnih študijah.

Specifičnega antidota v primeru prevelikega odmerjanja ni; infundiranje je treba nemudoma prekiniti in bolnika opazovati za morebitne z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: selektivni imunosupresivi, oznaka ATC: L04AG14.

#### Mehanizem delovanja

Ublituksimab je himerno monoklonsko protitelo, ki je selektivno usmerjeno proti celicam, ki izražajo CD20.

CD20 je celični površinski antigen, ki ga najdemo na pre-B celicah, zrelih in spominskih celicah B, vendar ni izražen na limfoidnih matičnih celicah in plazemskih celicah. Vezava ublituksimaba na CD20 sproži lizo celic B CD20+ večinoma s celično citotoksičnostjo, ki je odvisna od protitelesa (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), v manjši meri pa tudi z od komplementa

odvisno citotoksičnostjo (CDC – complement-dependent cytotoxicity). Ublituksimab ima zaradi posebnega vzorca glikosulacije dela Fc povečano afiniteto za FcγRIIIa (CD16) in od protitelesa, proti celicam B odvisno celično citolizo.

### Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z ublituksimabom v krvi povzroči hitro deplecijo celic CD19+ od prvega dneva po zdravljenju, kar je pričakovani farmakološki učinek. To stanje je bilo ohranjeno ves čas zdravljenja. Za določanje števila celic B se uporablja CD19, saj prisotnost ublituksimaba vpliva na vsebnost CD20.

V obeh študijah je v fazi III zdravljenje z ublituksimabom povzročilo mediano zmanjšanje števila celic B CD19+ za 97 % od izhodišča po prvi infuziji, ta vrednost pa je ostala tako nizka ves čas trajanja odmerjanja.

V študijah faze III se je med posameznimi odmerki ublituksimaba porast celic B (> spodnje meje normalnih vrednosti (LLN) ali izhodišča) na vsaj eni časovni točki pojavil pri 5,5 % bolnikov.

Najdaljši čas spremljanja po zadnjem infundiranju ublituksimaba v študijah faze III kaže, da je bila mediana časa do porasta celic B (obnovitev do izhodiščne koncentracije/LNN, kar nastopi prej) 70 tednov.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost ublituksimaba sta bili ocenjeni v dveh randomiziranih, dvojno slepih, dvojno zakritih, z aktivno učinkovino primerjanih kliničnih preskušanjih (ULTIMATE I in ULTIMATE II), z enako zasnovo, pri bolnikih z RMS (v skladu z McDonaldevimi merili iz leta 2010) in dokazano aktivno boleznijo (kot je opredeljena s kliničnimi ali slikovnimi lastnostmi) v preteklih dveh letih. Zasnova študije in izhodiščne značilnosti študijske populacije so povzete v preglednici 3.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile dobro uravnotežene med obema zdravljenima skupinama. Bolniki so bili dodeljeni za prejetje bodisi: (1) ublituksimaba 450 mg in placebo peroralno; ali (2) teriflunomida 14 mg in placebo v obliki infuzije. Peroralno zdravljenje (z aktivno učinkovino ali placebo) se je začelo na 1. dan 1. tedna, zdravljenje pa se je nadaljevalo do zadnjega dneva 95. tedna. Infuzije (aktivne učinkovine ali placebo) so se začele na 1. dan 1. tedna s 150 mg, nato pa so jih povečali na 450 mg na 15. dan 3. tedna in nadaljevali s 450 mg v 24. tednu, 48. tednu in 72. tednu.

**Preglednica 3: Zasnova študije, demografske in izhodiščne značilnosti**

Ime študije	Študija 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Študija 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
<b>Zasnova študije</b>				
Študijska populacija	Bolniki z RMS			
Anamneza bolezni ob presejanju	najmanj dva recidiva v predhodnih dveh letih, en recidiv v predhodnem letu ali prisotnost lezij, vidnih z gadolinijem (Gd) in obteženih s T1, v prejšnjem letu; ocena EDSS* med 0 in 5,5, vključno s to vrednostjo			
Trajanje študije	2 leti			
Skupini zdravljenja	Skupina A: ublituksimab 450 mg i.v. infuzija + placebo peroralno Skupina B: teriflunomid 14 mg peroralno + placebo z i.v. infuzijo			
<b>Izhodiščne značilnosti</b>	ublituksimab 450 mg (n = 271)	teriflunomid 14 mg (n = 274)	ublituksimab 450 mg (n = 272)	teriflunomid 14 mg (n = 272)
Povprečna starost (leta)	36,2	37,0	34,5	36,2
Starostni razpon (leta) ob vključitvi	18–55	18–55	18–55	18–55
Porazdelitev spolov (% moških/% žensk)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Povprečno/mediano trajanje bolezni od diagnoze (leta)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Bolniki, ki predhodno niso prejeli imunomodulirajočih zdravil (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Povprečno število recidivov v zadnjem letu	1,3	1,4	1,3	1,2
Povprečna ocena EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Delež bolnikov z lezijami, vidnimi z Gd in obteženimi s T1	43,2	42,3	51,8	49,6

\* Razširjena lestvica statusa invalidnosti (Expanded Disability Status Scale)

\*\* Bolniki, ki niso bili zdravljeni z nobenim zdravilom za RMS v 5 letih pred randomizacijo.

Ključni klinični rezultati in rezultati učinkovitosti MRS so predstavljeni v preglednici 4.

Rezultatih teh študij kažejo, da ublituksimab občutno zatre recidive in subklinično aktivnost bolezni, izmerjeno z MRS, v primerjavi s peroralnim teriflunomidom 14 mg.

**Preglednica 4: Ključni klinični opazovani dogodki in opazovani dogodki na podlagi MRS iz študij ULTIMATE I in ULTIMATE II**

Opazovani dogodki	Študija 1 (ULTIMATE I)		Študija 2 (ULTIMATE II)	
	ublituksimab 450 mg	teriflunomid 14 mg	ublituksimab 450 mg	teriflunomid 14 mg
<b>Klinični opazovani dogodki<sup>1</sup></b>				
Letna stopnja recidivov (ARR – annualised relapse rate) (primarni opazovani dogodek)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relativno zmanjšanje	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Delež bolnikov brez recidiva v 96. tednu	86 %	74 %	87 %	72 %
Delež bolnikov z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem invalidnosti <sup>2,3</sup>	5,2 % ublituksimaba v primerjavi s 5,9 % teriflunomida			
Zmanjšanje tveganja (združena analiza) <sup>4</sup>	16 % (p = 0,5099)			
Delež bolnikov brez dokazane aktivnosti bolezni	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) <sup>7</sup>		(p < 0,0001) <sup>7</sup>	
<b>Opazovani dogodki na podlagi MRS<sup>5</sup></b>				
Povprečno število lezij, vidnih z gadolinijem (Gd) in obteženih s T1, v skladu z magnetnoresonančnim slikanjem <sup>6</sup>	0,016	0,491	0,009	0,250
Relativno zmanjšanje	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Povprečno število novih in/ali povečanih hiperintenzivnih lezij na T2 v skladu z magnetnoresonančnim slikanjem <sup>6</sup>	0,213	2,789	0,282	2,831
Relativno zmanjšanje	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

<sup>1</sup> Na osnovi modificirane populacije, predvidene za zdravljenje (mITT – modified intention to treat), ki je opredeljena kot vsi bolniki, ki so prejeli najmanj eno infuzijo študijskega zdravila in so imeli vsaj eno oceno učinkovitosti ob izhodišču in po izhodišču. ULTIMATE I: ublituksimab (N = 271), teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomid (N = 272).

<sup>2</sup> Prospektivno zbrani podatki iz študije 1 in študije 2: ublituksimab (N = 543), teriflunomid (N = 546).

<sup>3</sup> Opredeljeno kot povečanje za 1,0 točke ali več od izhodiščne ocene EDSS za bolnike z izhodiščno oceno 5,5 ali manj, oz. 0,5 ali več, če je izhodiščna ocena večja od 5,5, Kaplan-Meierjeve ocene v 96. tednu.

<sup>4</sup> Na podlagi razmerja tveganja.

<sup>5</sup> Na podlagi populacije MRS-mITT (bolniki mITT, ki imajo oceno MRS ob izhodišču in po izhodišču). ULTIMATE I: ublituksimab (N = 265), teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomid (N = 267).

<sup>6</sup> V 96. tednu.

<sup>7</sup> Nominalna vrednost p.

### Imunogenost

Vzorci seruma bolnikov z RMS so bili preskušeni za protitelesa na ublituksimab med obdobjem zdravljenja. 81 % bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom, je imelo pozitivne rezultate za protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies) ob eni ali več časovnih točkah med 96-tedenskim obdobjem zdravljenja v preskušanih klinične učinkovitosti in varnosti. Rezultati ADA so bili na splošno prehodni (v 96. tednu je bilo 18,5 % bolnikov pozitivnih na ADA). Nevtralizirajočo aktivnost so zaznali pri 6,4 % bolnikov, zdravljenih z ublituksimabom. Prisotnost ADA ali nevtralizirajočih protiteles ni imela opaznega učinka na varnost ali učinkovitost ublituksimaba.

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ublituksimabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

V študijah RMS je bila farmakokinetika (FK) ublituksimaba po večkratnem intravenskem infundiranju opisana z dvodelnim modelom, pri čemer so bili členi prvega reda izločeni, farmakokinetični parametri pa tipični za monoklonsko protitelo IgG1. Pri bolnikih z RMS so se izpostavljenosti ublituksimabu povečevale sorazmerno z odmerkom (tj. linearna farmakokinetika) v razponu odmerkov od 150 do 450 mg. Z dajanjem 150 mg ublituksimaba z intravenskim infundiranjem na 1. dan, nato pa 450 mg ublituksimaba z enournim intravenskim infundiranjem na 15. dan, v 24. tednu in 48. tednu je bila dosežena geometrična sredina AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 3000 µg/ml na dan (CV = 28 %) in povprečna največja koncentracija 139 µg/ml (CV = 15 %).

### Absorpcija

Ublituksimab se daje v obliki intravenske infuzije. Študije drugih načinov dajanja niso bile opravljene.

### Porazdelitev

V populacijski farmakokinetični analizi ublituksimaba je bil ocenjeni centralni volumen porazdelitve 3,18 l, periferni volumen porazdelitve pa 3,6 l.

### Biotransformacija

Presnove ublituksimaba niso neposredno raziskali, saj se protitelesa pretežno očistijo s katabolizmom (tj. razgradnjo na peptide in aminokislino).

### Izločanje

Po intravenskem infundiranju 150 mg ublituksimaba na 1. dan, nato pa 450 mg ublituksimaba na 15. dan in v 24. ter 48. tednu je bil ocenjen povprečni končni razpolovni čas izločanja 22 dni.

### Posebne populacije

#### *Pediatrični bolniki*

Študij za raziskavo farmakokinetike ublituksimaba pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, niso izvedli.

#### *Odrasli, stari več kot 55 let*

Namenskih farmakokinetičnih študij ublituksimaba pri bolnikih, starih ≥ 55 let, ni zaradi omejenih kliničnih izkušenj (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Posebnih študij ublituksimaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Bolniki z blago okvaro ledvic so bili vključeni v klinične študije. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic ni izkušenj. Ker pa se ublituksimab ne izloča z urinom, ni pričakovati, da bi bilo pri bolnikih z okvaro ledvic treba prilagoditi odmere.

## Okvara jeter

Posebnih študij ublituksimaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli.

Ker je jetrna presnova monoklonskih protiteles, kot je ublituksimab, zanemarljiva, ni pričakovati, da bi jetrna presnova vplivala na njegovo farmakokinetiko. Zato ni pričakovati, da bi bilo pri bolnikih z okvaro jeter treba prilagoditi odmerke.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij o toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ter *in vitro* študijah mutagenosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Študij kancerogenosti z ublituksimabom pri ljudeh niso izvedli.

V nadgrajenih študijah predporodnega in poporodnega razvoja so brejim opicam cynomolgus dajali tedenske intravenske odmerke 30 mg/kg ublituksimaba (kar ustreza vrednosti AUC, ki je 26-krat večja od vrednosti AUC pri bolnikih z največjim priporočenim odmerkom) bodisi med prvim, drugim ali tretjim trimesečjem brejosti, kar je povzročilo smrt matere in izgubo ploda. Patološke ugotovitve pri izpostavljenih samicah so vključevale več organskih sistemov (trombi v več organih, vaskularna nekroza v črevesju in jetrih, vnetje in edem v pljučih in srcu) ter placento in so bile skladne z imunsko posredovanimi neželenimi učinki, ki so posledica imunogenosti.

Pri samicah, ki so bile izpostavljene v prvem trimesečju brejosti, niso opazili nepravilnosti pri dojenčkih. Z ublituksimabom povezane zunanje, visceralne in skeletne nepravilnosti so zabeležili pri dveh dojenčkih samic, ki so jih zdravili v drugem trimesečju brejosti. Histopatološke ocene so razkrile minimalno do zmerno degeneracijo/nekrozo v možganih. Ugotovitve pri plodu so vključevale kontrakturo in nenormalno upogibanje več okončin in repa, skrajšano spodnjo čeljust, podaljšano kalvarijo, povečana ušesa in/ali kranio-mandibularne anomalije, ki so jih pripisovali možganski nekrozi. Te ugotovitve so bile potencialno povezane z imunogenim odzivom zaradi ublituksimaba pri materah, kar je vplivalo na izmenjavo hranil skozi placento.

Prisotnosti ublituksimaba v materinem mleku niso ocenili.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid  
natrijev citrat (E 331)  
polisorbat 80 (E 433)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E 507)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

## Razredčena raztopina za intravensko infundiranje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je dokazana za 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato 8 ur pri sobni temperaturi.

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno infuzijo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato 8 ur pri sobni temperaturi, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2°C–8 °C).

Ne stresajte ali zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

6 ml koncentrata v stekleni viali. Velikost pakiranja 1 ali 2 vialama.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za redčenje

Zdravilo Briumvi mora pripraviti zdravstveni strokovnjak z uporabo aseptične tehnike. Viale ne stresajte.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Raztopine ne uporabite, če se je obarvala ali če vsebuje delce.

To zdravilo je treba pred dajanjem razredčiti. Raztopino za intravensko dajanje se pripravi z redčenjem zdravila v infuzijski vreči, ki vsebuje izotonično raztopino natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %).

Inkompatibilnosti med ublituksimabom in polivinilkloridnimi (PVC) ali poliolefinskimi (PO) vrečami ter kompleti za intravensko dajanje niso opazili.

Za prvo infuzijo razredčite eno vialo zdravila v infuzijski vreči (150 mg/250 ml), da dobite končno koncentracijo približno 0,6 mg/ml.

Za nadaljnje infuzije razredčite tri vialo zdravila v infuzijski vreči (450 mg/250 ml), da dobite končno koncentracijo približno 1,8 mg/ml.

Pred začetkom intravenskega infundiranja je treba vsebino infuzijske vreče segreti na sobno temperaturo (20 °C–25 °C).

V kolikor intravenskega infundiranja ni mogoče dokončati na isti dan, je treba preostalo raztopino zavreči.

## Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 31. maj 2023

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Samsung Biologics Co., Ltd.  
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu  
Incheon, Južna Koreja 21987

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Briumvi 150 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
ublituksimab  
150 mg/6 ml  
za intravensko uporabo po redčenju

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 150 mg ublituksimaba v 6 ml (25 mg/ml)

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid  
natrijev citrat  
polisorbat 80  
klorovodikova kislina  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
150 mg/6 ml  
1 viala  
3 viali

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo po redčenju.  
Viale ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1730/001 (Pakiranje z 1 vialo)

EU/1/23/1730/002 (Pakiranje z 3 vialama)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Briumvi 150 mg koncentrat za raztopino za infundiranje sterilni koncentrat  
ublituksimab  
za intravensko i.v. uporabo po redčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

150 mg/6 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Briumvi 150 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ublituksimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Briumvi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Briumvi
3. Kako dajemo zdravilo Briumvi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Briumvi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Briumvi in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Briumvi

Zdravilo Briumvi vsebuje učinkovino ublituksimab. To je vrsta beljakovine, imenovana monoklonsko protitelo. Protitelesa delujejo tako, da se vežejo na določene tarče v telesu.

##### Za kaj se uporablja zdravilo Briumvi

Zdravilo Briumvi se uporablja za zdravljenje odraslih z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), pri katerih ima bolnik zagone (recidive), ki jim sledijo obdobja z blažjimi simptomi ali brez simptomov.

##### Kaj je multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) prizadene osrednji živčni sistem, predvsem živce v možganih in hrbtenjači. Pri MS bele krvne celice, imenovane celice B, ki so del imunskega sistema (obrambni sistem telesa), ne delujejo pravilno in napadajo zaščitni ovoj (imenovan mielinska ovojnica) okoli živčnih celic, kar povzroča vnetje in poškodbo. Razpad mielinske ovojnice povzroči nepravilno delovanje živcev in s tem simptome MS. Simptomi MS so odvisni od tega, kateri del osrednjega živčnega sistema je prizadet, in lahko vključujejo težave s hojo in ravnotežjem, mišično šibkost, otrplost, dvojni in zamegljen vid, slabo koordinacijo in težave z mehurjem.

Pri recidivnih oblikah MS ima bolnik ponavljajoče napade simptomov (ponovitve bolezni oz. recidive), ki se lahko pojavijo nenadoma, v nekaj urah, ali počasi, v nekaj dneh. Simptomi med

ponovitvami bolezni izginejo oz. se izboljšajo, vendar se lahko poškodbe kopičijo in povzročijo trajno invalidnost.

## Kako deluje zdravilo Briumvi?

Zdravilo Briumvi deluje tako, da se veže na tarčo, imenovano CD20, na površini celic B. Celice B so vrsta belih krvnih celic, ki so del imunskega sistema. Pri multipli sklerozi imunski sistem napada zaščitni ovoj okoli živčnih celic. V tem postopku so vključene celice B. Zdravilo Briumvi cilja na celice B in jih odstranjuje, s čimer zmanjša možnost ponovitve bolezni, olajša simptome in upočasni napredovanje bolezni.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Briumvi

### Zdravila Briumvi ne smete prejeti:

- če ste **alergični** na ublituksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hudo okužbo;
- če so vam povedali, da imate hude težave z imunskim sistemom, ali
- če imate raka.

Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Briumvi.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

**Obvestite zdravnika, preden prejmete zdravilo Briumvi**, če kar koli od naštetega velja za vas. Vaš zdravnik se lahko odloči za odložitev zdravljenja z zdravilom Briumvi, ali da ne smete prejeti zdravila Briumvi, če:

- imate **okužbo**. Zdravnik bo počakal, da okužba izzveni, preden vam bo dal zdravilo Briumvi;
- ste kdaj imeli **hepatitis B** ali ste prenašalec virusa hepatitisa B. Razlog za to je, da zdravila, kot je zdravilo Briumvi, lahko povzročijo ponovno aktivacijo virusa hepatitisa B. Pred zdravljenjem z zdravilom Briumvi bo zdravnik preveril, ali pri vas obstaja tveganje za okužbo s hepatitisom B. Bolniki, ki so imeli hepatitis B ali so prenašalci virusa hepatitisa B, bodo opravili krvno preiskavo, zdravnik pa jih bo spremljal za znake okužbe s hepatitisom B;
- ste pred kratkim prejeli kakršno koli cepivo ali pa boste morda v bližnji prihodnosti prejeli cepivo;
- imate **raka** ali ste v preteklosti imeli raka. Zdravnik se lahko odloči za odložitev zdravljenja.

### Z infuzijo povezane reakcije

- Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Briumvi so z infuzijo povezane reakcije, vrste alergijskih reakcij, ki se pojavijo med dajanjem zdravila ali kmalu po tem. Te se lahko resne.
- Simptomi z infuzijo povezane reakcije lahko vključujejo:
  - srbečo kožo,
  - koprivnico,
  - rdečico obraza ali kože,
  - draženje grla,
  - oteženo dihanje,
  - otekanje jezika ali grla,
  - sopenje,
  - mrzlico,
  - povišano telesno temperaturo,
  - glavobol,

- omotico,
- občutek omedlevice,
- občutek siljenja na bruhanje,
- bolečine v trebuhu,
- hiter srčni utrip.
- **Če imate ali menite, da imate morda z infuzijo povezano reakcijo, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.** Z infuzijo povezane reakcije se lahko pojavijo med infundiranjem ali do 24 ur po infundiranju.
- Za zmanjšanje tveganja z infuzijo povezanih reakcij vam bo zdravnik pred vsakim infundiranjem zdravila Briumvi (glejte poglavje 3) dal druga zdravila, med infundiranjem pa vas bodo skrbno spremljali.
- Če se pri vas pojavi reakcija zaradi infuzije, bo zdravnik morda moral ustaviti ali upočasniti hitrost infundiranja.

### Okužbe

- Obvestite zdravnika, preden prejmete zdravilo Briumvi, če imate ali menite, da bi lahko imeli okužbo. Zdravnik bo počakal, da okužba izzveni, preden vam bo dal zdravilo Briumvi.
- Zaradi zdravila Briumvi boste morda bolj dovzetni za okužbe. Razlog za to je, da je zdravilo Briumvi usmerjeno proti imunskim celicam, ki vam pomagajo v boju proti okužbi.
- **Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če imate med zdravljenjem z zdravilom Briumvi ali po njem okužbo ali če opazite katerega od naslednjih znakov okužbe:**
  - povišana telesna temperatura ali mrzlica,
  - kašelj, ki ne pojenja,
  - herpes (na primer herpes na ustnici, pasasti izpuščaj ali rane na spolovilih).
- **Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če menite, da se vam MS slabša ali če opazite morebiten nov simptom.** Razlog za to je zelo redka in življenjsko nevarna možganska okužba, imenovana 'progresivna multifokalna levkoencefalopatija' (PML), ki lahko povzroča podobne simptome kot MS. PML se lahko pojavi pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, kot je zdravilo Briumvi, in druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje MS.
- **Partnerju ali negovalcu povejte,** da se zdravite z zdravilom Briumvi. Morda bodo opazili simptome PML, ki jih vi ne, na primer izpade spomina, oteženo razmišljanje, težave s hojo, izgubo vida, spremenjen način hoje, ki jih bo vaš zdravnik morda moral raziskati.

### Cepjenja

- Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim ali pa boste v bližnji prihodnosti prejeli kakršno koli cepivo.
- Zdravnik bo preveril, ali pred začetkom zdravljenja z zdravilom Briumvi potrebujete kakršna koli cepjenja. Najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z zdravilom Briumvi morate prejeti vrsto cepiva, ki se imenuje živo ali živo oslabiljeno cepivo. Medtem ko se zdravite z zdravilom Briumvi, ne smete prejeti živih ali živih oslabiljenih zdravil, dokler vam zdravnik ne pove, da vaš imunski sistem ni več oslabiljen.
- Če je mogoče, morate 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Briumvi prejeti drugo vrsto cepiva, ki se imenuje mrtvo cepivo. Če želite prejeti kakršna koli mrtva cepiva med zdravljenjem z zdravilom Briumvi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Briumvi ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let. Zdravilo namreč še ni bilo raziskano pri tej starostni skupini.

## **Druga zdravila in zdravilo Briumvi**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Predvsem povejte zdravniku:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem, na primer kemoterapijo, imunosupresive (razen kortikosteroidov) ali druga zdravila za zdravljenje MS. Ta zdravila lahko namreč vplivajo na imunski sistem;
- če načrtujete kakršna koli cepljenja (glejte »Opozorila in previdnostni ukrepi« zgoraj).

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če ste v dvomih), se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Briumvi.

## **Nosečnost in dojenje**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Briumvi. Zdravilo Briumvi lahko namreč prehaja skozi posteljico in poškoduje otroka.
- Ne uporabljajte zdravila Briumvi, če ste noseči, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom. Zdravnik bo pretehtal koristi vašega jemanja zdravila Briumvi v primerjavi s tveganjem za vašega otroka.
- Če imate dojenčka in ste prejeli zdravilo Briumvi med nosečnostjo, je pomembno, da otrokovemu zdravniku poveste, da ste prejeli zdravilo Briumvi, zato da vam bo zdravnik lahko svetoval, kdaj je primeren čas cepljenja za vašega dojenčka.
- Ni znano, ali zdravilo Briumvi prehaja v materino mleko. Če jemljete zdravilo Briumvi, se z zdravnikom posvetujte o najboljšem načinu za hranjenje dojenčka.

## **Kontracepcija pri ženskah**

Če ste v rodni dobi (lahko zanosite), morate uporabljati kontracepcijo:

- med zdravljenjem z zdravilom Briumvi in
- najmanj 4 mesece po zadnjem infundiranju zdravila Briumvi.

## **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Malo verjetno je, da bi zdravilo Briumvi vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **Zdravilo Briumvi vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija.'

## **3. Kako dajemo zdravilo Briumvi**

To zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra z izkušnjami z uporabo tovrstnega zdravljenja. Med dajanjem zdravila vas bo skrbno spremljal(-a). To je za primer, če bi se pojavili neželeni učinki. Zdravilo Briumvi boste vedno prejeli v obliki kapalne (intravenske) infuzije.

## **Zdravila, ki jih boste prejeli, preden prejmete zdravilo Briumvi**

Preden prejmete zdravilo Briumvi, boste prejeli druga zdravila za preprečevanje ali zmanjšanje morebitnih neželenih učinkov, kot so z infuzijo povezane reakcije (za informacije o z infuzijo povezanih reakcijah glejte poglavji 2 in 4).

Pred vsako infuzijo boste prejeli kortikosteroid in antihistaminik, lahko pa boste prejeli tudi druga zdravila za zmanjšanje povišane telesne temperature.

## **Koliko zdravila Briumvi boste prejeli in kako pogosto**

- Prvi odmerek zdravila Briumvi je 150 mg. To infundiranje bo trajalo 4 ure.
- Drugi odmerek zdravila Briumvi bo 450 mg 2 tedna po prvem odmerku. To infundiranje bo trajalo 1 uro.
- Nadaljnja odmerjanja zdravila Briumvi bodo 450 mg 24 tednov po prvem odmerku, nato pa vsakih 24 tednov. Ta infundiranja bodo trajala 1 uro.

## **Kako dajemo zdravilo Briumvi**

- Zdravilo Briumvi vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra. Zdravilo Briumvi je treba pred uporabo razredčiti. Redčenje bo opravil zdravstveni strokovnjak. Zdravilo boste prejeli v obliki infuzije v veno (intravensko infundiranje).
- Med prejetjem zdravila Briumvi in najmanj 1 uro po tem, ko boste prejeli prvi dve infuziji, vas bodo skrbno spremljali. To je za primer, če bi se pojavili neželeni učinki, kot so z infuzijo povezane reakcije. Če se pri vas pojavi z infuzijo povezana reakcija, se infundiranje lahko upočasni, začasno ustavi ali trajno ustavi, odvisno od tega, kako resna je reakcija (za informacije o z infuzijo povezanih reakcijah glejte poglavji 2 in 4).

## **Če ste izpustili infundiranje zdravila Briumvi**

- Če ste izpustili infundiranje zdravila Briumvi, se z zdravnikom čim prej dogovorite za nov termin. Ne čakajte do naslednjega načrtovanega infundiranja.
- Če želite imeti kar največ koristi od zdravila Briumvi, je pomembno, da vsako infuzijo prejmete ob ustreznem času.

## **Če ste prenehali zdravljenje z zdravilom Briumvi**

- Pomembno je, da z zdravljenjem nadaljujete tako dolgo, kot sta se dogovorila z zdravnikom, da vam pomaga.
- Nekateri neželeni učinki so lahko povezani z nizkimi vrednostmi celic B. Ko prenehate z zdravljenjem z zdravilom Briumvi, boste lahko še vedno imeli te neželene učinke, dokler se vam vrednosti celic B ne povrnejo na običajno raven.
- Preden začnete s katerimi koli drugimi zdravili, povejte zdravniku, kdaj ste imeli zadnjo infuzijo zdravila Briumvi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Z zdravilom Briumvi so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

### **Resni neželeni učinki**

#### ***Z infuzijo povezane reakcije***

- Z infuzijo povezane reakcije so najbolj pogosti neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Briumvi (zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). V večini primerov so to blage reakcije, lahko pa se pojavijo nekatere resne reakcije.

- **Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med infundiranjem ali do 24 ur po infundiranju opazite morebitne znake ali simptome z infuzijo povezane reakcije.** Simptomi lahko med drugim vključujejo naslednje:
  - srbečo kožo,
  - koprivnico,
  - rdečico obraza ali kože,
  - draženje grla,
  - oteženo dihanje,
  - otekanje jezika ali grla,
  - sopenje,
  - mrzlico,
  - povišano telesno temperaturo,
  - glavobol,
  - omotico,
  - občutek omedlevice,
  - občutek siljenja na bruhanje,
  - bolečine v trebuhu,
  - hiter srčni utrip.
- Če se pri vas pojavi z infuzijo povezana reakcija, boste prejeli zdravila za zdravljenje te reakcije, infundiranje pa bo morda treba upočasniti ali ustaviti. Ko reakcija izzveni, lahko z infundiranjem nadaljujete. Če je z infuzijo povezana reakcija življenjsko nevarna, bo zdravnik trajno prekinil zdravljenje z zdravilom Briumvi.

### **Okužbe**

- Zaradi zdravila Briumvi boste morda bolj dovzetni za okužbe. Nekatere od teh so lahko resne. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Briumvi za MS, so opazili naslednje okužbe:
  - **zelo pogoste** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
    - okužbe zgornjih dihal (okužbe nosu in grla),
    - okužbe dihal (okužbe dihalnih poti);
  - **pogoste** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
    - okužbe spodnjih dihal (okužbe pljuč, na primer bronhitis ali pljučnica),
    - okužbe z virusom herpesa (herpes na ustnici, pasasti izpuščaj).
- Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih znakov okužbe:
  - povišana telesna temperatura ali mrzlica,
  - kašelj, ki ne pojenja,
  - herpes (na primer herpes na ustnici, pasasti izpuščaj ali rane na spolovilih).

Zdravnik bo počakal, da okužba izzveni, preden vam bo dal zdravilo Briumvi.

### **Drugi neželeni učinki**

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nevtropenija (nizke ravni nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic),
- bolečine v okončinah (rokah ali nogah).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Briumvi

Shranjujte v hladilniku (2°C–8 °C).

Zdravilo Briumvi bodo shranili zdravstveni strokovnjaki v bolnišnici ali kliniki pod naslednjimi pogoji:

- Tega zdravila ni dovoljeno uporabiti po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki viala poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravilo je treba shranjevati v hladilniku (2 °C–8 °C). Zamrzovanje ni dovoljeno. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Priporočljivo je, da zdravilo uporabite takoj po redčenju. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren zdravstveni strokovnjak, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato 8 ur pri sobni temperaturi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Briumvi

- Učinkovina je ublituksimab. Ena viala vsebuje 150 mg ublituksimaba v 6 ml raztopine koncentrata s koncentracijo 25 mg/ml.
- Druge sestavine so natrijev klorid, natrijev citrat, polisorbit 80, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

### Izgled zdravila Briumvi in vsebina pakiranja

- Zdravilo Briumvi je bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rumena raztopina.
- Na voljo je v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje.
- Zdravilo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 3 viali (steklena viala s 6 ml koncentrata). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**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)

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

### Odmerjanje



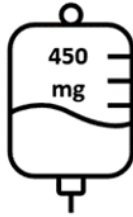
- Prvi in drugi odmerek

Prvi odmerek 150 mg se daje v obliki intravenskega infundiranja (prva infuzija), ki mu po 2 tednih sledi še intravensko infundiranje 450 mg (druga infuzija).

- Nadaljnji odmerki

Nadaljnji odmerki zdravila Briumvi se dajejo v obliki posameznega intravenskega infundiranja 450 mg vsakih 24 tednov (preglednica 1). Prvi nadaljnji odmerek 450 mg je treba dati 24 tednov po prvi infuziji. Med posameznimi odmerki zdravila Briumvi je treba ohraniti interval najmanj 5 mesecev.

### **Slika 1: Odmerek in urnik odmerjanja zdravila Briumvi**

Prva infuzija 1. dan	Druga infuzija 15. dan	Nadaljnje infuzije Vsakih 6 mesecev
		

### Obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij pred infundiranjem

- Zdravljenje z zdravilom Briumvi mora uvesti in nadzirati izkušen zdravnik, ki ima dostop do ustrezne zdravstvene podpore za obvladovanje hudih reakcij, kot so resne z infuzijo povezane reakcije.
- Premedikacija za z infuzijo povezane reakcije

Pred vsako infuzijo zdravila Briumvi je treba dati naslednji dve premedikaciji za zmanjšanje pogostosti in resnosti z infuzijo povezanih reakcij:

- 100 mg metilprednizolona ali 10–20 mg deksametazona (ali enakovrednega zdravila) približno 30–60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Briumvi;
  - difenhidramin približno 30–60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila Briumvi.
- Dodatno se lahko uvede tudi premedikacija z antipiretikom (npr. paracetamolom).

### Navodila za redčenje

- Zdravilo Briumvi mora pripraviti zdravstveni strokovnjak z uporabo aseptične tehnike. Vialo ne stresajte.
- Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.
- Raztopine ne uporabite, če se je obarvala ali če vsebuje delce.
- Zdravilo Briumvi je treba pred dajanjem razredčiti. Raztopine zdravila Briumvi za intravensko dajanje se pripravi z redčenjem zdravila v infuzijski vreči, ki vsebuje izotonično raztopino natrijevega klorida 0,9 %. Za prvo infuzijo razredčite eno vialo zdravila v infuzijski vreči (150 mg/250 ml), da dobite končno koncentracijo približno 0,6 mg/ml. Za nadaljnje infuzije

razredčite tri viala zdravila v infuzijski vreči (450 mg/250 ml), da dobite končno koncentracijo približno 1,8 mg/ml.

- Pred začetkom intravenskega infundiranja je treba vsebino infuzijske vreče segreti na sobno temperaturo.

### **Način uporabe**

- Po redčenju se zdravilo Briumvi injicira v obliki intravenske infuzije po predvideni liniji.
- Infuzij zdravila Briumvi ne smete dati s hitro intravensko infuzijo ali v obliki bolusa.

### **Preglednica 1: Odmerek in urnik odmerjanja zdravila Briumvi**

	<b>Količina in volumen</b>	<b>Hitrost infundiranja</b>	<b>Trajanje</b>
<b>Prva infuzija</b>	150 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• prvih 30 minut s hitrostjo infundiranja 10 ml na uro</li><li>• naslednjih 30 minut s hitrostjo infundiranja 20 ml na uro</li><li>• naslednjo uro s hitrostjo infundiranja 35 ml na uro</li><li>• zadnji 2 uri s hitrostjo infundiranja 100 ml na uro</li></ul>	4 ure
<b>Druga infuzija</b> (2 tedna pozneje)	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• prvih 30 minut s hitrostjo infundiranja 100 ml na uro</li><li>• ostalih 30 minut s hitrostjo infundiranja 400 ml na uro</li></ul>	1 ura
<b>Nadaljnje infuzije</b> (enkrat na 24 tednov) <sup>2</sup>	450 mg v 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• prvih 30 minut s hitrostjo infundiranja 100 ml na uro</li><li>• ostalih 30 minut s hitrostjo infundiranja 400 ml na uro</li></ul>	1 ura

<sup>1</sup>Infundiranje lahko traja dlje, če infuzijo prekinete ali upočasnite.

<sup>2</sup>Prvo nadaljnjo infuzijo je treba dati 24 tednov po prvi infuziji.

### **Obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij med in po infundiranju**

Bolnike je treba spremljati med infundiranjem in najmanj eno uro po zaključku prvih dveh infuzij.

#### **Med infundiranjem**

- Prilagoditve infuzije v primeru z infuzijo povezanih reakcij

Če se z infuzijo povezana reakcija pojavi med infundiranjem, glejte naslednje prilagoditve.

#### **Življenjsko nevarne z infuzijo povezane reakcije**

Če se med infundiranjem pojavijo znaki življenjsko nevarne reakcije ali reakcije, ki povzročajo invalidnost, je treba infundiranje takoj ustaviti, bolnik pa mora prejeti ustrezno zdravljenje. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje z zdravilom Briumvi trajno prekiniti (glejte poglavje 4.3).

#### **Hude z infuzijo povezane reakcije**

Če se pri bolniku pojavijo hude, z infuzijo povezane reakcije, je treba infundiranje takoj ustaviti, bolnik pa mora prejeti simptomatsko zdravljenje. Infundiranje lahko znova začnete šele, ko so vsi simptomi izzveneli. Ob ponovnem začetku začnite s pol manjšo hitrostjo kot ob pojavu z infuzijo povezane reakcije. Če bolnik hitrost dobro prenaša, jo povečajte, kot je opisano v preglednici 1.

### Blage do zmerne z infuzijo povezane reakcije

Če se pri bolniku pojavijo blage do zmerne z infuzijo povezane reakcije, je treba hitrost infundiranja ob pojavu dogodka zmanjšati za polovico. Zmanjšano hitrost je treba ohraniti najmanj 30 minut. Če bolnik zmanjšano hitrost infundiranja dobro prenaša, jo je potem mogoče povečati, kot je opisano v preglednici 1.

### **Po infundiranju**

- Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Briumvi, je treba najmanj eno uro po zaključku prvih dveh infuzij spremljati za pojav z infuzijo povezane reakcije.
- Zdravniki naj bolnike opozorijo, da se z infuzijo povezane reakcije lahko pojavijo do 24 ur po infundiranju.

### **Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

3 leta

#### Razredčena raztopina za intravensko infundiranje

- Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato 8 ur pri sobni temperaturi.
- Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno infuzijo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nato 8 ur pri sobni temperaturi, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.
- V primeru, da intravenskega infundiranja ni mogoče dokončati na isti dan, je treba preostalo raztopino zavreči.