

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briumvi 150 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 150 mg ublituksimabia 6 millilitrassa pitoisuutena 25 mg/ml. Lopullinen pitoisuus laimentamisen jälkeen on ensimmäisen infuusion kohdalla noin 0,6 mg/ml ja toisen infuusion ja kaikkien myöhempien infuusioiden kohdalla 1,8 mg/ml.

Ublituksimabi on rotan myeloomasolulinjan YB2/0 kloonissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten [steriili liuos]

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Liuoksen pH-arvo on 6,3–6,7 ja osmolaliteetti on 340–380 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Briumvi on tarkoitettu multipeliskleroosin relapsoivien muotojen (RMS) hoitoon aikuispotilaille, joiden tauti on aktiivinen kliinisten tai kuvantamisella havaittujen piirteiden perusteella (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittamisesta ja valvonnasta vastaavat erikoislääkärit, joilla on kokemusta neurologisten sairauksien diagnosoinnista ja hoidosta ja joilla on käytettävissään asianmukaiset tukihoidovälineet vaikeiden reaktioiden, kuten vakavien infuusioon liittyvien reaktioiden, hoitamiseen.

Esilääkitys infuusioon liittyvien reaktioiden varalta

Seuraavia kahta valmistetta on annettava esilääkityksenä (suun kautta, laskimoon, lihakseen tai ihon alle) ennen jokaista infuusiota infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen alentamiseksi (lisätoimet infuusioon liittyvien reaktioiden vähentämiseksi, ks. kohta 4.4):

- 100 mg metyyliiprednisolonia tai 10–20 mg deksametasonia (tai vastaavaa) noin 30–60 minuuttia ennen jokaista infuusiota
- difenhydramiinia noin 30–60 minuuttia ennen jokaista infuusiota.

Kuumetta alentavan lääkkeen (esim. parasetamolin) käyttämistä esilääkityksenä voidaan myös harkita.

Annostus

Ensimmäinen ja toinen annos

Ensimmäinen annos annetaan 150 mg:n laskimoinfuusiona (ensimmäinen infuusio), minkä jälkeen annetaan 450 mg:n laskimoinfuusio (toinen infuusio) 2 viikkoa myöhemmin (ks. taulukko 1).

Myöhemmät annokset

Myöhemmät annokset annetaan 450 mg:n kertainfuusioina 24 viikon välein (taulukko 1). Ensimmäinen näistä myöhemmistä 450 mg:n annoksista tulee antaa 24 viikkoa ensimmäisen infuusion jälkeen.

Ublituksimabiannosten välillä on aina pidettävä vähintään 5 kuukauden tauko.

Infuusion mukauttaminen, mikäli infuusioon liittyviä reaktioita esiintyy

Henkeä uhkaavat infuusioon liittyvät reaktiot

Jos infuusion aikana havaitaan merkkejä henkeä uhkaavasta tai invalidisoivasta infuusioon liittyvästä reaktiosta, infuusio on lopetettava välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa. Näiden potilaiden hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Vaikeat infuusioon liittyvät reaktiot

Jos potilaalle kehittyy vaikea infuusioon liittyvä reaktio, infuusio on keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Infuusio voidaan aloittaa uudelleen vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet. Kun infuusio aloitetaan uudelleen, infuusionopeus on pienennettävä puoleen nopeudesta, jota käytettiin infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä. Jos potilas sietää tätä infuusionopeutta, sitä suurennetaan taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Lievät tai keskivaikeat infuusioon liittyvät reaktiot

Jos potilaalle kehittyy lievä tai keskivaikea infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeus on pienennettävä puoleen nopeudesta, jota käytettiin reaktion ilmetessä. Tätä pienempää nopeutta käytetään vähintään 30 minuutin ajan. Jos potilas sietää pienempää infuusionopeutta, sitä voidaan taas suurentaa taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Annoksen pienentämistä ei suositella. Jos infuusio on keskeytettävä tai infuusionopeutta on pienennettävä infuusioon liittyvän reaktion takia, infuusion kokonaiskesto pitenee, mutta kokonaisannosta ei suurenneta.

Annosten viivästyminen tai jääminen väliin

Jos infuusio jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Viivästyneen tai väliin jääneen annoksen jälkeen ei pidä odottaa seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen asti. Annosten välillä tulisi pitää 24 viikon (vähintään 5 kuukauden) tauko (ks. taulukko 1).

Erityisryhmät

Yli 55-vuotiaat aikuiset ja iäkkäät

Saatavilla olevien rajallisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.1 ja kohta 5.2) yli 55-vuotiaiden potilaiden annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Briumvi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laimentamisen jälkeen Briumvi annetaan laskimoinfuusiona erillisen infuusioletkun kautta. Infuusiota ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon.

Taulukko 1: Annos ja antoaikataulu

	Määrä ja tilavuus	Infuusionopeus	Kesto¹
Ensimmäinen infuusio	150 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none">Aloita nopeudella 10 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajanSuurena nopeutta 20 ml:aan tunnissa seuraavien 30 minuutin ajaksiSuurena nopeutta 35 ml:aan tunnissa seuraavan tunnin ajaksiSuurena nopeutta 100 ml:aan tunnissa viimeisten 2 tunnin ajaksi	4 tuntia
Toinen infuusio (2 viikon kuluttua)	450 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none">Aloita nopeudella 100 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajanSuurena nopeutta 400 ml:aan tunnissa viimeisten 30 minuutin ajaksi	1 tunti
Myöhemmät infuusiot (24 viikon välein) ²	450 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none">Aloita nopeudella 100 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajanSuurena nopeutta 400 ml:aan tunnissa viimeisten 30 minuutin ajaksi	1 tunti

¹ Infuusio voi kestää kauemmin, jos se täytyy keskeyttää tai sitä täytyy hidastaa.

² Ensimmäinen näistä myöhemmistä infuusioista tulee antaa 24 viikkoa ensimmäisen infuusion jälkeen.

Laskimoon annettavat infuusionesteet valmistetaan laimentamalla lääkevalmiste infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Infuusionesteen lopullinen pitoisuus on ensimmäisen infuusion kohdalla 0,6 mg/ml ja toisen infuusion ja kaikkien myöhempien infuusioiden kohdalla 1,8 mg/ml.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea aktiivinen infektio (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden immuunipuolustus on vaikeasti heikentynyt (ks. kohta 4.4).
- Tiedossa olevat aktiiviset maligniteetit.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvien reaktioiden oireita voivat olla kuume, vilunväreet, päänsärky, takykardia, pahoinvointi, vatsakipu, nielun ärsytys, eryteema ja anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.8).

Potilaiden tulee saada esilääkityksenä kortikosteroidia ja antihistamiinia infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen alentamiseksi (ks. kohta 4.2). Kuumetta alentavan lääkkeen (esim. parasetamolin) käyttämistä voidaan myös harkita. Ublituksimabihoitoa saavia potilaita on tarkkailtava infuusioiden aikana. Potilaiden vointia on seurattava vähintään tunnin ajan ensimmäisten kahden infuusion päättymisen jälkeen. Infuusion jälkeinen seuranta ei ole tarpeen myöhempien infuusioiden kohdalla, paitsi jos potilaalle on kehittynyt infuusioon liittyvä reaktio ja/tai yliherkkyysreaktio. Lääkärin tulee kertoa potilaalle, että infuusioon liittyviä reaktioita voi esiintyä jopa 24 tunnin ajan infuusion jälkeen.

Annostusohjeet potilaille, joilla esiintyy infuusioon liittyviä reaktioita, ks. kohta 4.2.

Infektio

Jos potilaalla on jokin aktiivinen infektio, lääkkeenantoa on lykättävä, kunnes infektio on parantunut.

Potilaan immuunipuolustuksen tilan tarkistamista suositellaan ennen lääkkeenantoa, sillä hoitoa ei saa antaa potilaille, joiden immuunipuolustus on vaikeasti heikentynyt (esim. merkittävä neutropenia tai lymfopenia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Ublituksimabi voi aiheuttaa vakavia, joskus henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia infektioita (ks. kohta 4.8).

Useimmat vakavat infektiot, joita esiintyi multipeliskleroosin relapsoivia muotoja (RMS) koskeneissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, paranivat. Infektioon liittyviä kuolemia todettiin kolme, kaikki ublituksimabihoitoa saaneilla potilailla. Kuolemaan johtaneita infektioita olivat tuhkarokon jälkeen kehittynyt enkefaliitti, keuhkokuume ja leikkauksenjälkeinen salpingiitti kohdunulkoisen raskauden jälkeen.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

John Cunningham (JC) -virusinfektiota ja sen seurauksena kehittyntä PML:ää on todettu hyvin harvoin potilailla, jotka ovat saaneet CD20-vasta-aineita, ja useimpiin tapauksiin on liittynyt riskitekijöitä (esim. potilaspopulaatio, lymfopenia, korkea ikä, monilääkehoito immunosuppressanteilla).

Lääkärien on oltava tarkkaavaisia PML:n varhaisten merkkien ja oireiden, kuten minkä tahansa neurologisten merkkien tai oireiden ilmaantumisen tai pahenemisen varalta, sillä ne saattavat muistuttaa MS-taudin oireita.

Jos PML:ää epäillään, ublituksimabihoito on keskeytettävä. Potilaan arviointia esimerkiksi magneettikuvauksella (MRI), joka tulisi tehdä mieluiten varjoaineen kanssa (verrattuna hoitoa edeltäneeseen magneettikuvaukseen), sekä JC-viruksen deoksiribonukleiinihapon (DNA:n) varmistamista aivo-selkäydinnesteestä ja neurologisten arviointien toistamista tulisi harkita. Jos PML varmistuu, hoito on lopetettava pysyvästi.

Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoituminen

CD20-vasta-aineita saaneilla potilailla on esiintynyt hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoitumista, joka on joissain tapauksissa johtanut fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Kaikki potilaat on seulottava HBV-infektion varalta ennen hoidon aloittamista paikallisten suositusten mukaisesti. Potilaita, joilla on aktiivinen HBV-infektio (eli positiivisella HBsAg- ja HB-vasta-ainetestin tuloksella vahvistettu aktiivinen infektio), ei saa hoitaa ublituksimabilla. Jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (eli potilas on negatiivinen HBsAg:n suhteen ja positiivinen hepatiitti B:n ydin vasta-aineen suhteen (HBcAb+) tai potilas on HBV:n kantaja (positiivinen pinta-antigeenin suhteen, HBsAg+), maksasairauksien asiantuntijaa on konsultoitava ennen hoidon aloittamista ja potilasta on seurattava ja hoidettava paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumisen ehkäisemiseksi.

Rokotukset

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden käytön turvallisuutta hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu, joten rokottamista elävillä heikennetyillä tai elävillä rokotteilla ei suositella hoidon aikana eikä ennen kuin B-soluarvo on korjaantunut (ks. kohta 5.1).

Kaikki elävillä tai elävillä heikennetyillä rokotteilla toteutettavat rokotukset on annettava rokotussuositusten mukaisesti vähintään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista, ja inaktivoituilla rokotteilla toteutettavat rokotukset on annettava mahdollisuuksien mukaan vähintään 2 viikkoa ennen hoidon aloittamista.

Rokotukset vauvoilla, joiden äidit ovat saaneet ublituksimabihoitoa raskauden aikana

Jos äiti on saanut ublituksimabihoitoa raskauden aikana, vauvalle ei saa antaa eläviä eikä eläviä heikennettyjä rokotteita ennen kuin B-soluarvon korjaantuminen on vahvistettu. Näillä vauvoilla B-solukato voi lisätä elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden riskejä. CD19-positiivisten B-solujen määrän mittaamista vastasyntyneiltä ja vauvoilta suositellaan ennen rokottamista.

Inaktivoituja rokotteita voidaan antaa tarpeen mukaan ennen B-solukadon korjaantumista. Rokotteen tuottaman immuunivasteen arviointia, pätevän erikoislääkärin konsultointi mukaan lukien, on kuitenkin harkittava sen selvittämiseksi, onko suojaava immuunivaste muodostunut.

Rokotusten turvallisuudesta ja ajankohdasta on syytä keskustella vauvan lääkärin kanssa (ks. kohta 4.6).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Rokotukset

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden käytön turvallisuutta ublituksimabihoidon jälkeen ei ole tutkittu, joten rokottamista elävillä heikennetyillä tai elävillä rokotteilla ei suositella hoidon aikana eikä ennen kuin B-soluarvo on korjaantunut (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Immunosuppressantit

Muiden immunosuppressanttien kuin relapsien oireenmukaiseen hoitoon käytettyjen kortikosteroidien samanaikaista käyttöä ublituksimabin kanssa ei suositella.

Päällekkäisten farmakodynaamisten vaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon, jos Briumvi-hoito aloitetaan jonkin immunosuppressiivisen hoidon jälkeen tai jos jokin immunosuppressiivinen hoito aloitetaan Briumvi-hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka). Briumvi-hoidon määräämisessä on noudatettava varovaisuutta, ja muiden MS-taudin kulkua muokkaavien hoitojen farmakodynamiikka on otettava huomioon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ublituksimabihoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen infuusion jälkeen (ks. alla oleva teksti ja kohdat 5.1 ja 5.2).

Raskaus

Ublituksimabi on immunoglobuliini G1 -alatyypin monoklonaalinen vasta-aine, ja immunoglobuliinien tiedetään läpäisevän istukan.

On vain vähän tietoja ublituksimabin käytöstä raskaana oleville naisille. Jos äiti on altistunut ublituksimabille raskauden aikana, on harkittava, pitäisikö vastasyntyneen ja tai vauvan rokottamista elävillä tai elävillä heikennetyillä rokotteilla lykätä. Ublituksimabille altistuneiden vastasyntyneiden ja vauvojen B-soluarvoista ei ole kerätty tietoa, eikä vastasyntyneiden ja vauvojen B-solukadon mahdollista kestoa tunneta (ks. kohta 4.4).

Ohimenevää perifeeristä B-solukatoa ja lymfositopeniaa on raportoitu vauvoilla, joiden äidit ovat altistuneet muille CD20-vasta-aineille raskauden aikana.

Lisääntymistoksisuutta todettiin pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Briumvi-valmisteen käyttöä raskauden aikana tulee välttää, paitsi jos äidille koitua hyöty on suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ublituksimabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:tä tiedetään erittyvän rintamaitoon muutaman päivän ajan synnytyksen jälkeen, minkä jälkeen pitoisuudet pienevät nopeasti

matalalle tasolle. Rintaruokittavaan imeväiseen kohdistuvia riskejä ei siis voida poissulkea tämän lyhyen jakson aikana. Sen jälkeen ublituksimabia voi käyttää rintaruokinnan aikana, jos se on kliinisesti tarpeellista.

Hedelmällisyys

Yleistä toksisuutta koskevien, makakeilla tehtyjen tutkimusten prekliiniset tiedot eivät ole paljastaneet mitään sukuelimiin kohdistuvia erityisiä vaaroja (ks. kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Briumvi-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkeimpiä ja usein raportoituja haittavaikutuksia ovat infuusioon liittyvät reaktiot (45,3 %) ja infektiot (55,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita on raportoitu ublituksimabin käytön yhteydessä. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot Hengitystieinfektiot	Herpesvirusinfektiot Alahengitystieinfektiot
Veri ja imukudos		Neutropenia
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ¹	

¹ Oireet, jotka raportoitiin infuusioon liittyvinä reaktioina 24 tunnin sisällä infuusiosta, on kuvattu alla kohdassa ”Infuusioon liittyvät reaktiot”.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Infuusioon liittyvät reaktiot

Aktiivikontrolloiduissa RMS-tutkimuksissa infuusioon liittyvien reaktioiden oireita olivat kuume, vilunväreet, päänsärky, takykardia, pahoinvointi, vatsakipu, nielun ärsytys, eryteema ja anafylaktinen reaktio. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus ublituksimabia saaneilla potilailla oli 45,3 %, ja reaktiot olivat yleisimpiä ensimmäisen infuusion yhteydessä (40,4 %). Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus toisen infuusion yhteydessä oli 8,6 % ja pieneni sen jälkeen. Infuusioon liittyviä reaktioita, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, esiintyi 1,7 %:lla potilaista. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 0,4 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita infuusioon liittyviä reaktioita ei esiintynyt.

Infektio

Aktiivikontrolloiduissa RMS-tutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi ublituksimabihoiton yhteydessä jokin vakava infektio, oli 5,0 %. Teriflunomidiryhmässä vastaava luku oli 2,9 %. Infektioiden kokonaismäärä ublituksimabihoitoa saaneilla potilailla oli samaa luokkaa kuin teriflunomidihoidon saaneilla potilailla (55,8 % vs. 54,4 %). Infektiot olivat enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita ja pääasiallisesti hengitysteihin liittyviä (yleisimpiä olivat nasofaryngiitti ja bronkiitti). Ylähengitystieinfektioita esiintyi 33,6 %:lla ublituksimabihoitoa saaneista potilaista ja 31,8 %:lla teriflunomidihoidon saaneista potilaista. Alahengitystieinfektioita esiintyi 5,1 %:lla ublituksimabihoitoa saaneista potilaista ja 4,0 %:lla teriflunomidihoidon saaneista potilaista.

Laboratoriokokeiden poikkeavuudet

Immunoglobuliiniarvojen lasku

Aktiivikontrolloiduissa RMS-tutkimuksissa ublituksimabihoito aiheutti immunoglobuliinien kokonaisarvojen laskua ja voimakkaimmin IgM-arvon laskua tutkimusten kontrolloidun vaiheen aikana. Niiden ublituksimabihoitoa saaneiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla raportoitiin lähtötilanteessa normaaliarvojen alarajaa (LLN) matalampia IgG-, IgA- ja IgM-arvoja, olivat 6,3 %, 0,6 % ja 1,1 %. Niiden ublituksimabihoitoa saaneiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla raportoitiin normaaliarvojen alarajaa matalampia IgG-, IgA- ja IgM-arvoja hoidon jälkeen viikolla 96, olivat 6,5 %, 2,4 % ja 20,9 %.

Lymfosyytit

Aktiivikontrolloiduissa RMS-tutkimuksissa ohimenevää lymfosyyttiä laskua todettiin 91 %:lla ublituksimabihoitoa saaneista potilaista viikolla 1. Lymfosyyttiä laskua todettiin samalla ublituksimabihoitoa saaneella potilaalla yleensä vain kerran, ja se oli korjaantunut viikkoon 2 mennessä, jolloin vain 7,8 %:lla potilaista raportoitiin lymfosyyttiä laskua. Kaikki lymfosyyttiä laskut olivat asteen 1 ($< \text{LLN } 800 \text{ solua/mm}^3$) ja asteen 2 ($500\text{--}800 \text{ solua/mm}^3$) häiritseviä.

Neutrofiiliarvot

Aktiivikontrolloiduissa RMS-tutkimuksissa neutrofiiliarvojen laskua ($< \text{LLN}$) todettiin 15 %:lla ublituksimabihoitoa saaneista potilaista ja 22 %:lla teriflunomidihoidon saaneista potilaista. Suurin osa neutrofiiliarvojen laskuista oli ohimeneviä (todettiin samalla ublituksimabihoitoa saaneella potilaalla vain kerran), ja ne olivat asteen 1 ($< \text{LLN} - 1\ 500 \text{ solua/mm}^3$) ja asteen 2 ($1\ 000\text{--}1\ 500 \text{ solua/mm}^3$) häiritseviä. Asteen 4 neutropeniaa esiintyi noin 1 %:lla ublituksimabihoitoa saaneista potilaista ja 0 %:lla teriflunomidiryhmän potilaista. Yksi ublituksimabihoitoa saanut potilas, jolle kehittyi asteen 4 ($< 500 \text{ solua/mm}^3$) neutropenia, tarvitsi spesifistä hoitoa granulosityytiryhmiä stimuloivalla kasvutekijällä.

Epäillyistä häiritsevikäisistä ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritsevikäisistä. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häiritsevikäisyyden jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritsevikäisistä [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisistä RMS-tutkimuksista on saatu vain vähän kokemusta annoksista, jotka ovat ublituksimabin hyväksyttyä laskimoon annettavaa annosta suurempia. Suurin RMS-potilailla tähän mennessä testattu annos on 600 mg (vaiheen II annoksenhakututkimus RMS-potilailla). Häiritsevikäisyydet vastasivat ublituksimabin turvallisuusprofiilia keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa.

Yliannostustapauksissa spesifistä vasta-ainetta ei ole. Infuusio on keskeytettävä välittömästi, ja potilasta on tarkkailtava infuusion liittyvien reaktioiden varalta (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AG14.

Vaikutusmekanismi

Ublituksimabi on kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu selektiivisesti CD20:tä ilmentäviin soluihin.

CD20 on solun pinta-antigeeni, jota esiintyy B-solujen esiasteissa, kypsissä B-soluissa ja B-muistisoluisissa mutta ei lymfaattisissa kantasoluissa eikä plasmasoluissa. Ublituksimabin sitoutuminen CD20:een indusoi CD20+ B-solujen lyyssiä pääasiassa vasta-aineesta riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC) kautta ja vähemmässä määrin komplementista riippuvaisen sytotoksisuuden (CDC) kautta. Fc-osan spesifisen glykosylaatiotavan vuoksi ublituksimabilla on voimakkaampi affiniteetti Fc γ RIIIa:sta (CD16) ja vasta-aineesta riippuvaiseen solujen sytolyyysiin B-soluissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ublituksimabihoidon odotettavissa oleva farmakologinen vaikutus on veren CD19+-solujen nopea väheneminen vuorokauden sisällä hoidon antamisesta. Tämä vaikutus säilyi koko hoitajakson ajan. B-solujen laskentaan käytetään CD19:ää, koska ublituksimabi häiritsee määrittelyn kykyä tunnistaa CD20.

Vaiheen III tutkimuksissa ublituksimabihoito vähensi CD19+-solujen määrää 97 %:lla (mediaani) lähtötilanteesta ensimmäisen infuusion jälkeen molemmissa tutkimuksissa, ja solukato säilyi tällä tasolla koko hoitajakson ajan.

Vaiheen III tutkimuksissa 5,5 %:lla potilaista todettiin ublituksimabiannosten välisenä aikana B-soluarvon palautumista (> normaaliarvojen alaraja (LLN) tai lähtöarvo) vähintään yhdessä aikapisteessä.

Vaiheen III tutkimuksissa viimeisen ublituksimabi-infuusion jälkeisen pisimmän seuranta-ajan perusteella mediaaniaika B-soluarvon palautumiseen (paluu lähtöarvoon/LLN-arvoon, kumpi sitten tapahtuikin ensin) oli 70 viikkoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ublituksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumelääkkeellä toteutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, tutkimusasetelmaltaan identtisessä kliinisessä tutkimuksessa (ULTIMATE I ja ULTIMATE II) potilailla, joilla oli RMS (McDonald 2010 -kriteerien mukaan) ja näyttöä taudin aktiivisuudesta (kliinisten tai kuvantamisella havaittujen piirteiden perusteella) edellisten kahden vuoden aikana. Taulukossa 3 on yhteenveto tutkimusasetelmasta ja tutkimuspopulaation ominaisuuksista lähtötilanteessa.

Demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa olivat molemmissa hoitoryhmissä hyvin samankaltaiset. Potilaat saivat joko: (1) 450 mg ublituksimabia sekä lumelääkettä suun kautta; tai (2) 14 mg teriflunomidia sekä lumelääkettä infuusiona. Suun kautta annettava hoito (vaikuttava hoito tai lumehoito) aloitettiin viikon 1 päivänä 1, ja hoitoa jatkettiin viikon 95 loppuun asti. Infuusiot (vaikuttava hoito tai lumehoito) aloitettiin viikon 1 päivänä 1 annoksella 150 mg, joka suurennettiin

tasolle 450 mg viikon 3 päivänä 15, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin annoksella 450 mg viikolla 24, viikolla 48 ja viikolla 72.

Taulukko 3: Tutkimusasetelma, demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa

Tutkimuksen nimi	Tutkimus 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Tutkimus 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Tutkimusasetelma				
Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla oli RMS			
Tautianamneesi seulontavaiheessa	Vähintään kaksi relapsia edellisten kahden vuoden aikana, yksi relapsi edellisen vuoden aikana tai gadoliniumilla (Gd) tehostuva leesio T1-painotteisessa kuvauksessa edellisen vuoden aikana, EDSS* 0–5,5.			
Tutkimuksen kesto	2 vuotta			
Hoitoryhmät	Ryhmä A: Ublituksimabi 450 mg infuusiona laskimoon + lumelääke suun kautta Ryhmä B: Teriflunomidi 14 mg suun kautta + lumelääke infuusiona laskimoon			
Ominaisuudet lähtötilanteessa	Ublituksimabi 450 mg (n = 271)	Teriflunomidi 14 mg (n = 274)	Ublituksimabi 450 mg (n = 272)	Teriflunomidi 14 mg (n = 272)
Keski-ikä (vuotta)	36,2	37,0	34,5	36,2
Ikä (vuotta) tutkimukseenottovaiheessa	18–55	18–55	18–55	18–55
Sukupuolijakauma (% miehiä / % naisia)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Taudin keston keskiarvo/mediaani diagnoosin jälkeen (vuotta)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiemmin taudinkulkua muokkaavaa hoitoa (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Relapsien keskiarvo edellisen vuoden aikana	1,3	1,4	1,3	1,2
EDSS-keskiarvo*	2,96	2,89	2,80	2,96
Niiden potilaiden osuus, joilla oli Gd-tehosteisia T1-leesioita	43,2	42,3	51,8	49,6

* Laajennettu haitta-asteluokitus (Expanded Disease Status Scale)

** Potilaat, jotka eivät olleet saaneet mitään RMS-läkettä satunnaistamista edeltävien 5 vuoden aikana.

Tärkeimmät kliiniset ja magneettikuvaukseen perustuvat tehotulokset esitetään taulukossa 4.

Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että ublituksimabi esti relapseja ja subkliinistä tautiaktiivisuutta merkitsevästi magneettikuvauksella mitattuna suun kautta otettavaan 14 mg:n teriflunomidiannokseen verrattuna.

Taulukko 4: Tärkeimmät kliiniset ja magneettikuvaukseen perustuvat päätetapahtumat ULTIMATE I- ja ULTIMATE II -tutkimuksissa

Päätetapahtumat	Tutkimus 1 (ULTIMATE I)		Tutkimus 2 (ULTIMATE II)	
	Ublituksimabi 450 mg	Teriflunomidi 14 mg	Ublituksimabi 450 mg	Teriflunomidi 14 mg
Kliiniset päätetapahtumat¹				
Vuotuinen relapsien määrä (ARR) (ensisijainen päätetapahtuma)	0,076	0,188	0,091	0,178
Suhteellinen väheneminen	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut esiintynyt relapseja 96 viikon kohdalla	86 %	74 %	87 %	72 %
Niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyvyn vahvistettiin heikentyneen 12 viikon kohdalla ^{2,3}	ublituksimabi 5,2 % vs. teriflunomidi 5,9 %			
Riskin pieneneminen (yhdistetty analyysi) ⁴				
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut näyttöä tautiaktiivisuudesta (NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
Magneettikuvaukseen perustuvat päätetapahtumat⁵				
Gd-tehosteisten T1-leesioiden keskiarvo magneettikuvausta kohti ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Suhteellinen väheneminen	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Uusien ja/tai suurenevien T2-hyperintensiivisten leesioiden keskiarvo magneettikuvausta kohti ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Suhteellinen väheneminen	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

¹ Perustuu modifioituun hoitoaikeen mukaiseen (mITT) populaatioon, joka määriteltiin kaikiksi satunnaistetuiksi potilaiksi, jotka saivat vähintään yhden infuusion tutkimuslääkettä ja joille tehtiin yksi tehon arviointi lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen. ULTIMATE I: ublituksimabi (N = 271), teriflunomidi (N = 274). ULTIMATE II: ublituksimabi (N = 272), teriflunomidi (N = 272).

² Tiedot yhdistetty prospektiivisesti tutkimuksesta 1 ja tutkimuksesta 2: ublituksimabi (N = 543), teriflunomidi (N = 546).

³ Määriteltiin vähintään 1,0 pisteen nousuksi lähtötilanteen EDSS-pistearvosta, jos potilaan lähtöarvo oli enintään 5,5, tai vähintään 0,5 pisteen nousuksi, jos lähtöarvo oli yli 5,5; Kaplan-Meierin estimaatit viikolla 96.

⁴ Perustuu hasardisuhteeseen.

⁵ Perustuu MRI-mITT-populaatioon (mITT-potilaat, joille tehtiin magneettikuvaus lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen). ULTIMATE I: ublituksimabi (N = 265), teriflunomidi (N = 270). ULTIMATE II: ublituksimabi (N = 272), teriflunomidi (N = 267).

⁶ Viikolla 96.

⁷ Nimellinen p-arvo.

Immunogeenisuus

RMS-potilaiden seeruminäytteistä testattiin ublituksimabivasta-aineet hoitojakson aikana. Kliinisissä teho- ja turvallisuustutkimuksissa 81 %:lla ublituksimabihoitoa saaneista potilaista todettiin lääkevasta-aineita (ADA) yhdessä tai useammassa aikapisteessä 96 viikkoa kestäneen hoitojakson aikana. Lääkevasta-aineet olivat yleensä ohimeneviä (18,5 %:lla potilaista todettiin lääkevasta-aineita

viikolla 96). Neutraloivaa aktiivisuutta todettiin 6,4 %:lla ublituksimabihoitoa saaneista potilaista. Lääkevasta-aineiden tai neutraloivien vasta-aineiden esiintymisellä ei ollut havaittavissa olevaa vaikutusta ublituksimabin turvallisuuteen tai tehoon.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ublituksimabin käytöstä multippeliskleroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

RMS-tutkimuksissa toistuvina laskimoinfuusioina annetun ublituksimabin farmakokinetiikka noudatti kaksitilamallia ja ensimmäisen asteen eliminaatiota, ja farmakokineettiset parametrit olivat monoklonaaliselle IgG1-vasta-aineelle tyypilliset. RMS-potilaille ublituksimabin altistus suureni annoksesta riippuvalla tavalla (ts. lineaarinen farmakokinetiikka) annosalueella 150–450 mg. Kun ublituksimabia annettiin 150 mg infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sen jälkeen 450 mg infuusiona laskimoon tunnin kuluessa päivänä 15, viikolla 24 ja viikolla 48, saavutettiin vakaassa tilassa AUC-arvon geometrinen keskiarvo 3 000 µg/ml vuorokaudessa (CV = 28 %) ja enimmäispitoisuuden keskiarvo 139 µg/ml (CV = 15 %).

Imeytyminen

Ublituksimabi annetaan infuusiona laskimoon. Muista antoreiteistä ei ole tehty tutkimuksia.

Jakautuminen

Ublituksimabin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä sentraalisen jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 3,18 l ja perifeerisen jakautumistilavuuden 3,6 l.

Biotransformaatio

Ublituksimabin metaboliaa ei ole tutkittu suoraan, sillä vasta-aineet poistuvat pääasiallisesti katabolian kautta (ts. hajoamalla peptideiksi ja aminohapoiksi).

Eliminaatio

Kun ublituksimabia annettiin 150 mg infuusiona laskimoon päivänä 1 ja sen jälkeen 450 mg päivänä 15, viikolla 24 ja viikolla 48, ublituksimabin terminaalisen eliminaation puoliintumisajaksi arvioitiin keskimäärin 22 vuorokautta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Ublituksimabin farmakokinetiikkaa < 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole arvioitu tutkimuksissa.

Yli 55-vuotiaat aikuiset

Ublituksimabin farmakokinetiikkaa ≥ 55-vuotiailla potilailla ei ole nimenomaisesti tutkittu, koska kliinistä kokemusta on vain vähän (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Ublituksimabilla ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana potilaita, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Ublituksimabi ei

kuitenkaan erityy virtsaan, joten munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Ublituksimabilla ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Ublituksimabin kaltaisten monoklonaalisten vasta-aineiden maksametabolialla on hyvin vähäistä, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan ublituksimabin farmakokinetiikkaan. Siksi maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja mutageenisuutta *in vitro* koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Ublituksimabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Tehostetussa pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa tiineille makakeille annettiin viikoittain 30 mg/kg ublituksimabiannoksia (vastaa 26-kertaista AUC-arvoa verrattuna potilaisiin, jotka saavat suurinta suositeltua annosta) joko tiineyden ensimmäisellä, toisella tai kolmannella kolmanneksella. Seurauksena oli emojen kuolevuutta ja sikiöiden menetyksiä. Altistuneiden emojen patologisissa tutkimuksissa havaittiin useisiin elinjärjestelmiin (useiden elinten veritulppia, suoliston ja maksan vaskulaarista nekroosia, keuhkojen ja sydämen tulehdusta ja turvotusta) ja istukkaan kohdistuvia löydöksiä, jotka vastasivat immunogeenisuuteen liittyviä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia.

Emoilla, joiden altistuminen tapahtui tiineyden ensimmäisellä kolmanneksella, ei todettu poikasten poikkeavuuksia. Ublituksimabiin liittyviä ulkoisia poikkeavuuksia sekä sisäelinten ja luuston poikkeavuuksia havaittiin kahdella poikasella, joiden emot olivat saaneet hoitoa tiineyden toisella kolmanneksella. Histopatologiset arvioinnit paljastivat aivojen degeneraatiota/nekroosia, joka vaihteli vähäisestä kohtalaiseen. Sikiölöydöksiä olivat useiden raajojen ja hännän kontraktuurat ja poikkeava fleksio, alaleukaluun lyheneminen, kalotin pidentyminen, korvien suureneminen ja/tai kranio-mandibulaariset poikkeavuudet, joiden katsottiin johtuvan aivojen nekroosista. Nämä löydökset saattoivat liittyä emojen immunogeeniseen vasteeseen ublituksimabille, joka vaikutti ravinteiden siirtymiseen istukan kautta.

Ublituksimabin erittymistä maitoon ei arvioitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumsitraatti (E 331)
Polysorbaatti 80 (E 433)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön) (E 507)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimennettu infuusioneste laskimoinfuusioon

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käyttöaikainen stabiliteetti on osoitettu 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa ja tämän jälkeen 8 tunnin ajalta huoneenlämmössä.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioneste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttöaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla yli 24 tuntia 2 °C –8 °C:n lämpötilassa ja tämän jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa ravistaa. Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6 ml konsentraattia lasisessa injektiopullossa. Pakkauskoko 1 tai 3 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennusohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Briumvi aseptisellä tekniikalla. Injektiopulloa ei saa ravistaa.

Valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai vierashiukkasia.

Tämä lääkevalmiste on laimennettava ennen potilaalle antoa. Laskimoon annettava liuos valmistetaan laimentamalla valmiste infuusiopussiin, joka sisältää isotonista 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Ublituksimabin ja polyvinyylidikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) valmistettujen pussien ja infuusioletkustojen välillä ei ole todettu yhteensopimattomuuksia.

Laimenna ensimmäistä infuusiota varten yksi injektiopullo valmistetta infuusiopussiin (150 mg / 250 ml) siten, että lopullinen pitoisuus on noin 0,6 mg/ml.

Laimenna myöhempiä infuusioita varten kolme injektiopulloa valmistetta infuusiopussiin (450 mg / 250 ml) siten, että lopullinen pitoisuus on noin 1,8 mg/ml.

Infuusiopussin sisällön on oltava huoneenlämpöistä (20 °C –25 °C) ennen laskimoinfuusion aloittamista.

Mikäli laskimoinfuusiota ei voida antaa kokonaan saman päivän aikana, jäljelle jäänyt liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. toukokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briumvi 150 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ublituksimabi
150 mg/6 ml
Laskimoon laimennuksen jälkeen

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg ublituksimabia 6 millilitrassa (25 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Natriumsitraatti
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
150 mg/6 ml
1 injektiopullo
3 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.
Injektiopulloa ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1730/001 (1 injektiopullo)

EU/1/23/1730/002 (3 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Briumvi 150 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten, steriili konsentraatti
ublituksimabi
Laskimoon (i.v.) laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mg/6 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Briumvi 150 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ublituksimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Briumvi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Briumvi-valmistetta
3. Miten Briumvi-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Briumvi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Briumvi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Briumvi on

Briumvi sisältää vaikuttavana aineena ublituksimabia. Se on eräänlainen proteiini, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Vasta-aineet vaikuttavat kiinnittymällä tiettyihin kohteisiin elimistössä.

Mihin Briumvi-valmistetta käytetään

Briumvi-valmistetta käytetään aikuisille multippeliskleroosin relapsoivien muotojen (RMS) hoitoon, kun potilaalla esiintyy pahenemisvaiheita (relapseja) ja niiden jälkeen vaiheita, jolloin oireet ovat lievempiä tai niitä ei ole.

Mikä multippeliskleroosi on

Multippeliskleroosi (MS-tauti) vaikuttaa keskushermostoon ja etenkin aivojen ja selkäytimen hermoihin. MS-taudissa B-solut, jotka ovat valkosoluja ja osa immuunijärjestelmää (elimistön puolustusjärjestelmää), eivät toimi oikein vaan hyökkäävät hermosoluja ympäröivän suojakerroksen (myeliinitupen) kimppuun ja aiheuttavat tulehdusta ja vaurioita. Myeliinitupen hajoaminen estää hermojen normaalin toiminnan ja aiheuttaa MS-taudin oireet. MS-taudin oireet riippuvat siitä, mihin keskushermoston kohtaan tauti vaikuttaa, ja niitä voivat olla esimerkiksi kävely- ja tasapaino-ongelmat, lihasheikkous, puutuminen, kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen, koordinaatio-ongelmat ja virtsarakon ongelmat.

MS-taudin relapsoivissa muodoissa potilaalla esiintyy toistuvasti oireita (relapseja), jotka voivat ilmaantua äkillisesti muutamassa tunnissa tai hitaammin useiden päivien kuluessa. Oireet häviävät tai lieviytyvät relapsien välillä, mutta vauriot voivat kertyä vähitellen ja johtaa pysyvään toimintahaittaan.

Miten Briumvi vaikuttaa?

Briumvi vaikuttaa kiinnittymällä kohteeseensa eli B-solujen pinnalla esiintyvään CD20:een. B-solut ovat eräänlaisia valkosoluja, jotka ovat osa immuunijärjestelmää. Multippeliskleroosissa immuunijärjestelmä hyökkää hermosoluja ympäröivän suojakerroksen kimppuun. B-solut osallistuvat tähän prosessiin. Briumvin vaikutus kohdistuu B-soluihin, ja poistamalla B-soluja se vähentää relapsin mahdollisuutta, lievittää oireita ja hidastaa taudin etenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Briumvi-valmistetta

Briumvi-valmistetta ei saa antaa:

- jos olet **allerginen** ublituksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin vaikea infektio
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on vaikeita immuunijärjestelmän ongelmia, tai
- jos sairastat syöpää.

Jos et ole varma asiasta, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Briumvi-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Briumvi-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua. Lääkäri saattaa päättää, että Briumvi-hoitoa on lykättävä myöhemmäksi tai ei voida antaa lainkaan, jos:

- sinulla on jokin **infektio**. Lääkäri odottaa, että infektio on parantunut, ennen Briumvi-valmisteen antamista.
- sinulla on joskus ollut **hepatiitti B** tai olet hepatiitti B -viruksen kantaja. Tämä johtuu siitä, että Briumvi-valmisteen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoitumisen. Lääkäri tarkistaa ennen Briumvi-hoidon aloittamista, oletko vaarassa saada hepatiitti B -infektion. Potilaille, joilla on ollut hepatiitti B tai jotka ovat hepatiitti B -viruksen kantajia, tehdään verikoe, ja lääkäri seuraa heitä hepatiitti B -infektion merkkien varalta.
- olet äskettäin saanut minkä tahansa rokotteen tai sinulle saatetaan antaa jokin rokote lähitulevaisuudessa.
- sairastat **syöpää** tai sinulla on ollut aiemmin syöpä. Lääkäri saattaa päättää, että hoitoa on lykättävä myöhemmäksi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

- Yleisimpiä Briumvi-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat infuusioon liittyvät reaktiot eli tietynlaiset allergiset reaktiot, jotka kehittyvät lääkkeen antamisen aikana tai pian sen jälkeen. Ne voivat olla vakavia.
- Infuusioon liittyvän reaktion oireita voivat olla esimerkiksi:
 - ihon kutina
 - nokkosihottuma
 - kasvojen tai ihon punoitus
 - nielun ärsytys
 - hengitysvaikeudet

- kielen tai nielun turpoaminen
- hengityksen vinkuminen
- vilunväreet
- kuume
- päänsärky
- heitehuimaus
- heikotus
- pahoinvointi
- vatsakipu
- nopea sydämen syke.
- **Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat tai epäilet saaneesi infuusion liittyvän reaktion.** Infuusion liittyviä reaktioita voi esiintyä infuusion aikana tai jopa 24 tunnin ajan infuusion jälkeen.
- Infuusion liittyvien reaktioiden riskin pienentämiseksi lääkäri antaa sinulle muita lääkkeitä ennen jokaista Briumvi-infuusiota (ks. kohta 3), ja vointiasi seurataan tiiviisti infuusion aikana.
- Jos saat infuusioreaktion, lääkärin on ehkä keskeytettävä infuusio tai hidastettava infuusionopeutta.

Infektiot

- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Briumvi-valmistetta, jos sinulla on infektio tai epäilet, että sinulla on infektio. Lääkäri odottaa, että infektio on parantunut, ennen Briumvi-valmisteen antamista.
- Saatat saada herkemmin infektioita Briumvi-hoidon aikana. Tämä johtuu siitä, että immuunisolut, joihin Briumvi-valmisteen vaikutus kohdistuu, osallistuvat myös infektioiden torjuntaan.
- **Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle kehittyy infektio tai mitä tahansa seuraavista infektiomerkkeistä Briumvi-hoidon aikana tai sen jälkeen:**
 - kuume tai vilunväreet
 - sitkeä yskä
 - herpes (kuten yskänrokko, vyöruusu tai sukuelinten haavaumat).
- **Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet, että MS-tautisi pahenee, tai jos havaitset uusia oireita.** Tämä johtuu hyvin harvinaisesta ja henkeä uhkaavasta aivojen infektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML) ja jonka oireet voivat muistuttaa MS-taudin oireita. PML voi kehittyä Briumvi-valmisteen kaltaisia lääkkeitä ja muita MS-taudin lääkkeitä käyttäville potilaille.
- **Kerro kumppanillesi tai sinua hoitavalle henkilölle,** että saat Briumvi-hoitoa. He saattavat huomata PML:n oireita, joita et itse huomaa ja joita lääkärin on ehkä syytä tutkia tarkemmin. Niitä voivat olla esimerkiksi muistiongelmät, ajattelun vaikeudet, kävelyvaikeudet, näönmenetykset ja puheen muutokset.

Rokotukset

- Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut minkä tahansa rokotteen tai sinulle saatetaan antaa jokin rokote lähitulevaisuudessa.
- Lääkäri tarkistaa ennen Briumvi-hoidon aloittamista, tarvitsetko mitään rokotuksia. Tietynlaiset rokotteet, joita kutsutaan eläviksi tai eläviksi heikennetyiksi rokotteiksi, on annettava vähintään 4 viikkoa ennen Briumvi-hoidon aloittamista. Briumvi-hoidon aikana sinulle ei saa antaa eläviä tai eläviä heikennettyjä rokotteita, ennen kuin lääkäri vahvistaa, ettei immuunijärjestelmäsi ole enää heikentynyt.
- Mahdollisuuksien mukaan sinulle tulisi antaa toisenlaisia rokotteita, joita kutsutaan inaktivoituiksi rokotteiksi. Ne on annettava vähintään 2 viikkoa ennen Briumvi-hoidon aloittamista. Jos haluat ottaa jonkin inaktivoitujen rokotteen Briumvi-hoidon aikana, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Briumvi-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon. Tämä johtuu siitä, että sitä ei ole vielä tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Briumvi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille etenkin:

- jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten solunsalpaajia, immunosuppressantteja (kortikosteroideja lukuun ottamatta) tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Tämä johtuu niiden mahdollisesta lisävaikutuksesta immuunijärjestelmään.
- jos aiot ottaa mitä tahansa rokotuksia (ks. ”Varoitukset ja varotoimet” yllä).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin sinulle annetaan Briumvi-valmistetta.

Raskaus ja imetys

- Kerro lääkärille ennen Briumvi-hoidon aloittamista, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Tämä johtuu siitä, että Briumvi saattaa läpäistä istukan ja vaikuttaa lapseen.
- Älä käytä Briumvi-valmistetta raskauden aikana, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Lääkäri punnitsee Briumvi-hoidon hyötyä sinulle ja hoidon mahdollista riskiä lapselle.
- Jos olet saanut lapsen ja sait raskauden aikana Briumvi-valmistetta, sinun on tärkeää kertoa lapsesi lääkärille Briumvi-hoidostasi, jotta hän voi suositella lapsellesi sopivaa rokotusajankohtaa.
- Ei tiedetä, erittykö Briumvi rintamaitoon. Jos saat Briumvi-valmistetta, keskustele lääkärin kanssa siitä, miten sinun kannattaa ruokkia lastasi.

Ehkäisy naisille

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä ehkäisyä:

- Briumvi-hoidon aikana ja
- vähintään 4 kuukautta viimeisen Briumvi-infuusion jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Briumvi ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Briumvi sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Briumvi-valmistetta annetaan

Briumvi-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, jolla on kokemusta tämän lääkkeen käytöstä. He seuraavat vointiasi tiiviisti tämän lääkkeen antamisen aikana mahdollisten haittavaikutusten varalta. Briumvi annetaan aina tiputuksena (infuusiona laskimoon).

Lääkkeet, joita saat ennen Briumvi-valmisteen antamista

Ennen Briumvi-valmisteen antamista saat muita lääkkeitä, joilla pyritään ehkäisemään tai vähentämään mahdollisia haittavaikutuksia, kuten infuusioon liittyviä reaktioita (tietoa infuusioon liittyvistä reaktioista, ks. kohdat 2 ja 4).

Saat kortikosteroidia ja antihistamiinia ennen jokaista infuusiota, ja saatat saada myös muita lääkettä kuumeen alentamiseen.

Miten paljon ja kuinka usein Briumvi-valmistetta annetaan

- Ensimmäinen Briumvi-annos on 150 mg:n suuruinen. Tämä infuusio kestää 4 tuntia.
- Toinen Briumvi-annos on 450 mg:n suuruinen, ja se annetaan 2 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen. Tämä infuusio kestää 1 tunnin.
- Myöhemmät Briumvi-infusiot ovat 450 mg:n suuruisia, ja ne annetaan 24 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja sitten 24 viikon välein. Nämä infusiot kestävät 1 tunnin.

Miten Briumvi-valmistetta annetaan

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Briumvi-valmisteen sinulle. Briumvi on laimennettava ennen antoa. Terveystieteiden ammattilainen huolehtii laimentamisesta. Valmiste annetaan tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona).
- Vointiasi seurataan tiiviisti Briumvi-valmisteen antamisen aikana ja vähintään 1 tunnin ajan kahden ensimmäisen infuusion jälkeen. Näin toimitaan mahdollisten haittavaikutusten, kuten infuusioon liittyvien reaktioiden, varalta. Jos saat infuusioon liittyvän reaktion, infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan keskeyttää tilapäisesti tai lopettaa kokonaan riippuen reaktion vakavuudesta (tietoa infuusioon liittyvistä reaktioista, ks. kohdat 2 ja 4).

Jos Briumvi-infuusio jää väliin

- Jos sinulta jää Briumvi-infuusio väliin, keskustele lääkärin kanssa infuusion antamisesta mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun infuusioon asti.
- Jotta saisit Briumvi-hoidosta parhaan mahdollisen hyödyn, on tärkeää, että infusiot annetaan aikataulun mukaisesti.

Jos lopetat Briumvi-hoidon

- Hoitoa on tärkeää jatkaa niin kauan kuin se on sinun ja lääkärin mielestä hyödyllistä.
- Matalaan B-soluarvoon voi liittyä joitakin haittavaikutuksia. Tällaisia haittavaikutuksia voi esiintyä Briumvi-hoidon lopettamisen jälkeenkin, kunnes B-soluarvo palautuu normaaliksi.
- Ennen kuin aloitat muita lääkehoitoja, kerro lääkärille, milloin sait viimeisen Briumvi-infuusion.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Briumvi-hoidon yhteydessä:

Vakavat haittavaikutukset

Infuusioon liittyvät reaktiot

- Infuusioon liittyvät reaktiot ovat Briumvi-hoidon yleisimpiä haittavaikutuksia (hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä). Reaktiot ovat useimmiten lieviä, mutta vakaviakin reaktioita voi esiintyä.
- **Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle kehittyy mitä tahansa infuusioon liittyvän reaktion merkkejä tai oireita infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä infuusion jälkeen.** Oireita voivat olla esimerkiksi:
 - ihon kutina
 - nokkosihottuma
 - kasvojen tai ihon punoitus
 - nielun ärsytys
 - hengitysvaikeudet
 - kielen tai nielun turpoaminen
 - hengityksen vinkuminen
 - vilunväreet
 - kuume
 - päänsärky
 - heitehuimaus
 - heikotus
 - pahoinvointi
 - vatsakipu
 - nopea sydämen syke.
- Jos saat infuusioon liittyvän reaktion, saat lääkkeitä sen hoitamiseksi, ja infuusiota on ehkä hidastettava tai se on keskeytettävä. Infuusiota saatetaan jatkaa, kun reaktio on hävinnyt. Jos saat henkeä uhkaavan infuusioon liittyvän reaktion, lääkäri lopettaa Briumvi-hoitosi pysyvästi.

Infektiot

- Saatat saada herkemmin infektioita Briumvi-hoidon aikana. Jotkin niistä voivat olla vakavia. Briumvi-valmistetta MS-taudin hoitoon saaneilla potilailla on todettu seuraavia infektioita:
 - **Hyvin yleinen** (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)
 - ylähengitystieinfektiot (nenän ja nielun infektiot)
 - hengitystieinfektiot (ilmateiden infektiot)
 - **Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
 - alahengitystieinfektiot (keuhkojen infektiot, kuten keuhkoputkitulehdus tai keuhkokuume)
 - herpesinfektiot (yskänrokko tai vyöruusu)
- Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset mitä tahansa näistä infektiomerkeistä:
 - kuume tai vilunväreet
 - sitkeä yskä
 - herpes (kuten yskänrokko, vyöruusu tai sukuelinten haavaumat).

Lääkäri odottaa, että infektio on parantunut, ennen Briumvi-valmisteen antamista.

Muut haittavaikutukset

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- neutropenia (neutrofiilien eli tietyn tyyppisten valkosolujen niukkuus)

- raajojen (käsivarsien tai jalkojen) kipu

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Briumvi-valmisteen säilyttäminen

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Terveydenhuollon ammattilaiset huolehtivat siitä, että Briumvi säilytetään sairaalassa tai klinikalla seuraavissa olosuhteissa:

- Tätä lääkettä ei saa käyttää ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tätä lääkettä on säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Se ei saa jäätä. Injektiopullo on pidettävä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

On suositeltavaa, että valmiste käytetään välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat terveydenhuollon ammattilaisen vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla yli 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa ja tämän jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Briumvi sisältää

- Vaikuttava aine on ublituksimabi. Yksi injektiopullo sisältää 150 mg ublituksimabia 6 millilitrassa pitoisuutena 25 mg/ml.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Briumvi on kirkas tai opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos.
- Se toimitetaan infuusiokonsentraattina, liuosta varten.
- Tämä lääke on saatavana 1 tai 3 injektiopullon pakkauksissa (lasista valmistettu injektiopullo, joka sisältää 6 ml konsentraattia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Katso lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Annostus




- Ensimmäinen ja toinen annos

Ensimmäinen annos annetaan 150 mg:n laskimoinfuusiona (ensimmäinen infuusio), minkä jälkeen annetaan 450 mg:n laskimoinfuusio (toinen infuusio) 2 viikkoa myöhemmin.

- Myöhemmät annokset

Myöhemmät Briumvi-annokset annetaan 450 mg:n kertainfuusioina 24 viikon välein (taulukko 1). Ensimmäinen näistä myöhemmistä 450 mg:n annoksista tulee antaa 24 viikkoa ensimmäisen infuusion jälkeen. Briumvi-annosten välillä on aina pidettävä vähintään 5 kuukauden tauko.

Kuva 1: Briumvi-annos ja antoaikataulu

Ensimmäinen infuusio	Toinen infuusio	Myöhemmät infuusiot
Päivä 1	Päivä 15	6 kuukauden välein
		

Infuusion liittyvien reaktioiden hoitaminen ennen infuusiota

- Briumvi-hoidon aloittamisesta ja valvonnasta vastaa kokenut erikoislääkäri, jolla on käytettävissään asianmukaiset tukihoitovälineet vaikeiden reaktioiden, kuten vakavien infuusion liittyvien reaktioiden, hoitamiseen.
- Esilääkitys infuusion liittyvien reaktioiden varalta

Seuraavia kahta valmistetta on annettava esilääkityksenä ennen jokaista infuusiota infuusion liittyvien reaktioiden esiintyvyyden ja vaikeusasteen alentamiseksi:

- 100 mg metyyliprednisolonia tai 10–20 mg deksametasonia (tai vastaavaa) noin 30–60 minuuttia ennen jokaista Briumvi-infusiota
- difenhydramiinia noin 30–60 minuuttia ennen jokaista Briumvi-infusiota.

Kuumetta alentavan lääkkeen (esim. Parasetamolin) käyttämistä esilääkityksenä voidaan myös harkita.

Laimennusohjeet

- Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Briumvi aseptisellä tekniikalla. Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai vierashiukkasia.
- Briumvi-lääkevalmiste on laimennettava ennen potilaalle antoa. Laskimoon annettava Briumvi-liuos valmistetaan laimentamalla valmiste infuusiopussiin, joka sisältää isotonista 0,9 % natriumkloridia. Laimenna ensimmäistä infuusiota varten yksi injektiopullo valmistetta

infuusiopussiin (150 mg/250 ml) siten, että lopullinen pitoisuus on noin 0,6 mg/ml. Laimenna myöhempiä infuusioita varten kolme injektiopulloa valmistetta infuusiopussiin (450 mg/250 ml) siten, että lopullinen pitoisuus on noin 1,8 mg/ml.

- Infuusiopussin sisällön on oltava huoneenlämpöistä ennen laskimoinfuusion aloittamista.

Antotapa

- Laimentamisen jälkeen Briumvi annetaan laskimoinfuusiona erillisen infuusioletkun kautta.
- Briumvi-infuusioita ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon.

Taulukko 1: Briumvi-annos ja antoaikataulu

	Määrä ja tilavuus	Infuusionopeus	Kesto¹
Ensimmäinen infuusio	150 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita nopeudella 10 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajan • Suurena nopeutta 20 ml:aan tunnissa seuraavien 30 minuutin ajaksi • Suurena nopeutta 35 ml:aan tunnissa seuraavan tunnin ajaksi • Suurena nopeutta 100 ml:aan tunnissa viimeisten 2 tunnin ajaksi 	4 tuntia
Toinen infuusio (2 viikon kuluttua)	450 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita nopeudella 100 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajan • Suurena nopeutta 400 ml:aan tunnissa viimeisten 30 minuutin ajaksi 	1 tunti
Myöhemmät infusiot (24 viikon välein) ²	450 mg 250 ml:ssa	<ul style="list-style-type: none"> • Aloita nopeudella 100 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajan • Suurena nopeutta 400 ml:aan tunnissa viimeisten 30 minuutin ajaksi 	1 tunti

¹ Infuusio voi kestää kauemmin, jos se täytyy keskeyttää tai sitä täytyy hidastaa.

² Ensimmäinen näistä myöhemmistä infuusioista tulee antaa 24 viikkoa ensimmäisen infuusion jälkeen.

Infuusion liittyvien reaktioiden hoitaminen infuusion aikana ja sen jälkeen

Potilaiden vointia on seurattava infuusion aikana ja vähintään tunnin ajan ensimmäisten kahden infuusion päättymisen jälkeen.

Infuusion aikana

- Infuusion mukauttaminen, mikäli infuusion liittyviä reaktioita esiintyy

Jos minkä tahansa infuusion aikana esiintyy infuusion liittyviä reaktioita, noudata seuraavia mukautusohjeita.

Henkeä uhkaavat infuusion liittyvät reaktiot

Jos infuusion aikana havaitaan merkkejä henkeä uhkaavasta tai invalidisoivasta infuusion liittyvästä reaktiosta, infuusio on lopetettava välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa. Näiden potilaiden Briumvi-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. Kohta 4.3).

Vaikeat infuusioon liittyvät reaktiot

Jos potilaalle kehittyy vaikea infuusioon liittyvä reaktio, infuusio on keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Infuusio voidaan aloittaa uudelleen vasta, kun kaikki oireet ovat hävinneet. Kun infuusio aloitetaan uudelleen, aloita puolella siitä infuusionopeudesta, jota käytettiin infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä. Jos potilas sietää tätä infuusionopeutta, suurena sitä taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Lievät tai keskivaikeat infuusioon liittyvät reaktiot

Jos potilaalle kehittyy lievä tai keskivaikea infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeus on pienennettävä puoleen nopeudesta, jota käytettiin reaktion ilmetessä. Tätä pienempää nopeutta käytetään vähintään 30 minuutin ajan. Jos potilas sietää pienempää infuusionopeutta, sitä voidaan taas suurentaa taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Infuusion jälkeen

- Briumvi-hoitoa saaneita potilaita on tarkkailtava infuusioon liittyviin reaktioihin viittaavien oireiden varalta vähintään tunnin ajan ensimmäisten kahden infuusion päättymisen jälkeen.
- Lääkärin tulee kertoa potilaalle, että infuusioon liittyvä reaktio voi kehittyä 24 tunnin sisällä infuusiosta.

Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

Laimennettu infuusioneste laskimoinfuusioon

- Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilitetti on osoitettu 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa ja tämän jälkeen 8 tunnin ajalta huoneenlämmössä.
- Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioneste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla yli 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa ja tämän jälkeen 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Mikäli laskimoinfuusiota ei voida antaa kokonaan saman päivän aikana, jäljelle jäänyt liuos on hävitettävä.