

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briumvi 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Ublituximab in 6 ml, dies entspricht einer Konzentration von 25 mg/ml. Die endgültige Konzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 0,6 mg/ml für die erste Infusion bzw. 1,8 mg/ml für die zweite und allen folgenden Infusionen.

Ublituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einem Klon der Ratten-Myelom-Zelllinie YB2/0 hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [sterile Lösung]

Klare bis opaleszierende, farblose bis schwach gelbe Lösung.

Der pH-Wert der Lösung liegt bei 6,3 bis 6,7 und die Osmolalität bei 340 bis 380 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von spezialisierten Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen erfahren sind und die Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung haben, um schwere Reaktionen wie schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen (IRR) zu behandeln.

Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen

Vor jeder Infusion müssen die beiden folgenden Prämedikationen verabreicht werden (oral, intravenös, intramuskulär oder subkutan), um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren (weitere Maßnahmen zur Reduktion von IRR, siehe Abschnitt 4.4):

- 100 mg Methylprednisolon oder 10-20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) ungefähr 30-60 Minuten vor jeder Infusion;
- Diphenhydramin ungefähr 30-60 Minuten vor jeder Infusion;

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Erste und zweite Dosis

Die erste Dosis wird als intravenöse Infusion zu 150 mg (erste Infusion) verabreicht, gefolgt von einer intravenösen Infusion zu 450 mg (zweite Infusion) 2 Wochen später (siehe Tabelle 1).

Folgedosen

Folgedosen werden als intravenöse Einzelinfusionen zu 450 mg alle 24 Wochen verabreicht (Tabelle 1). Die erste Folgedosis zu 450 mg sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden.

Zwischen jeder Ublituximab-Dosis ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Anpassung der Infusionen im Fall von IRR

Lebensbedrohliche IRR

Sollten während einer Infusion Anzeichen einer lebensbedrohlichen oder zu Behinderungen führenden IRR auftreten, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden. Die Behandlung muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere IRR

Falls es bei einem Patienten zu einer schweren IRR kommt, muss die Infusion unverzüglich unterbrochen und der Patient symptomatisch behandelt werden. Die Infusion darf erst fortgesetzt werden, nachdem alle Symptome abgeklungen sind. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Infusionsgeschwindigkeit bei der Hälfte der Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR liegen. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit vertragen wird, sollte sie wie in Tabelle 1 beschrieben erhöht werden.

Leichte bis mittelschwere IRR

Falls es bei einem Patienten zu einer leichten bis mittelschweren IRR kommt, sollte die Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR reduziert werden. Diese reduzierte Infusionsgeschwindigkeit ist über mindestens 30 Minuten beizubehalten. Wenn die reduzierte Infusionsgeschwindigkeit vertragen wird, kann sie anschließend wie in Tabelle 1 beschrieben erhöht werden.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Eine Unterbrechung der Infusion oder Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit aufgrund einer IRR führt zu einer längeren Gesamtdauer der Infusion, aber nicht zu einer Änderung der Gesamtdosis.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Infusion versäumt wird, ist diese sobald wie möglich nachzuholen. Nach einer verspäteten oder versäumten Dosis sollte mit der Verabreichung nicht bis zur nächsten geplanten Dosis abgewartet werden. Zwischen den Dosen sollte das Behandlungsintervall von 24 Wochen (mindestens 5 Monaten) eingehalten werden (siehe Tabelle 1).

Besondere Patientengruppen

Erwachsene im Alter von über 55 Jahren und Ältere

Auf Grundlage der begrenzten vorliegenden Daten (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2) wird bei Patienten im Alter von über 55 Jahren eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

Nierenfunktionsstörung

Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Briumvi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung wird Briumvi als intravenöse Infusion über einen hierfür vorgesehenen Zugang verabreicht. Die Infusion sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinfusion erfolgen.

Tabelle 1: Dosis und Behandlungsschema

	Menge und Volumen	Infusionsgeschwindigkeit	Dauer¹
Erste Infusion	150 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Beginn mit 10 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten• Steigern auf 20 ml pro Stunde über die nächsten 30 Minuten• Steigern auf 35 ml pro Stunde über die nächste Stunde• Steigern auf 100 ml pro Stunde über die restlichen 2 Stunden	4 Stunden
Zweite Infusion (2 Wochen später)	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten• Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten	1 Stunde
Folgeinfusionen (einmal alle 24 Wochen) ²	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten• Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten	1 Stunde

¹ Die Infusionsdauer kann länger ausfallen, wenn die Infusion unterbrochen oder verlangsamt wird.

² Die erste Folgeinfusion sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden.

Die intravenöse Infusionslösung wird durch Verdünnung des Arzneimittels in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auf eine Endkonzentration von 0,6 mg/ml für die erste Infusion bzw. 1,8 mg/ml für die zweite und alle folgenden Infusionen zubereitet.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere aktive Infektion (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten in einem stark immungeschwächten Zustand (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte aktive maligne Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Symptome einer IRR können Pyrexie, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Tachykardie, Übelkeit, Abdominalschmerz, Rachenreizung, Erythem und anaphylaktische Reaktion umfassen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten mit einem Kortikosteroid und einem Antihistaminikum vorbehandelt werden, um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu verringern (siehe Abschnitt 4.2). Zusätzlich kann auch ein Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden. Patienten, die eine Behandlung mit Ublituximab erhalten, sollten während der Infusionen beobachtet werden. Zudem sollten sie nach Abschluss der ersten beiden Infusionen mindestens eine Stunde lang überwacht werden. Bei den Folgeinfusionen ist eine Überwachung nach der Infusion nur dann erforderlich, wenn IRR und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen bereits aufgetreten sind. Ärzte sollten Patienten darauf hinweisen, dass auch in den 24 Stunden nach einer Infusion noch eine IRR auftreten kann.

Hinweise zur Dosierung bei Patienten mit Symptomen einer IRR, siehe Abschnitt 4.2.

Infektion

Die Verabreichung muss bei Patienten mit einer aktiven Infektion verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Es wird empfohlen, vor der Verabreichung den Immunstatus des Patienten zu überprüfen, da stark immungeschwächte Patienten (z. B. signifikante Neutropenie oder Lymphopenie) nicht behandelt werden dürfen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Ublituximab kann potentiell schwerwiegende, mitunter lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Die meisten schwerwiegenden Infektionen, die in kontrollierten klinischen Studien bei schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) auftraten, sind ausgeheilt. Es gab 3 infektionsbedingte Todesfälle, allesamt bei Patienten, die mit Ublituximab behandelt wurden. Bei den tödlich verlaufenden Infektionen

handelte es sich um postinfektiöse Masernenzephalitis, Pneumonie und postoperative Salpingitis nach ektopter Schwangerschaft.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Fälle einer PML infolge einer Infektion mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) wurden bei Patienten, die mit Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, nur sehr selten beobachtet und waren meist mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert (z. B. Patientenpopulation, Lymphopenie, fortgeschrittenes Alter, Polytherapie mit Immunsuppressiva).

Ärzte sollten aufmerksam auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten, darunter neu auftretende oder sich verschlimmernde neurologische Anzeichen und Symptome, da diese einer MS-Erkrankung ähneln können.

Bei Verdacht auf eine PML muss die Behandlung mit Ublituximab ausgesetzt werden. Es sollte eine Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), vorzugsweise kontrastmittelverstärkt (im Vergleich zur MRT vor der Behandlung), sowie mittels konfirmatorischer Liquoruntersuchung auf JCV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und wiederholter neurologischer Untersuchungen in Erwägung gezogen werden. Wird eine PML bestätigt, muss die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei mit Anti-CD20-Antikörpern behandelten Patienten wurde über eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) berichtet, die in manchen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führte.

Bei allen Patienten ist vor Beginn der Behandlung ein HBV-Screening gemäß örtlichen Leitlinien durchzuführen. Patienten mit aktiver HBV-Erkrankung (d. h. einer aktiven Infektion, bestätigt durch positiven HBsAg- und Anti-HB-Test) dürfen nicht mit Ublituximab behandelt werden. Patienten mit positiver Serologie (d. h. HBsAg-negativ und HB-Kernantikörper-positiv [HBcAb+] oder HBV-Träger [Oberflächenantigen-positiv, HBsAg+]) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Impfungen

Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen während oder nach der Therapie wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Alle Impfungen sollten gemäß Impfpflicht erfolgen und mindestens 4 Wochen im Fall von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bzw. möglichst mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung im Fall von inaktivierten Impfstoffen abgeschlossen sein.

Impfung von Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ublituximab behandelt wurden

Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ublituximab behandelt wurden, sollten erst mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen geimpft werden, nachdem eine Normalisierung der B-Zell-Spiegel bestätigt wurde. Die B-Zell-Depletion bei diesen Säuglingen kann die mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen verbundenen Risiken erhöhen. Bei Neugeborenen und Säuglingen wird vor einer Impfung eine Messung der CD19-positiven B-Zell-Spiegel empfohlen.

Inaktivierte Impfstoffe können, wenn angezeigt, vor der Normalisierung der B-Zell-Depletion verabreicht werden. Allerdings sollte eine Bewertung der impfinduzierten Immunantwort unter

Hinzuziehung eines qualifizierten Spezialisten in Betracht gezogen werden, um festzustellen, ob eine schützende Immunantwort erzielt wurde.

Die Sicherheit und der Zeitpunkt der Impfung sollten mit dem zuständigen Kinderarzt besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Impfungen

Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach der Therapie mit Ublituximab wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung oder bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Immunsuppressiva

Mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von anderen Immunsuppressiva und Ublituximab nicht empfohlen.

Wenn Briumvi nach einer immunsuppressiven Therapie eingeleitet wird oder wenn nach Briumvi mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen wird, sollte die Möglichkeit von sich überlagernden pharmakodynamischen Wirkungen bedacht werden (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften). Die Verschreibung von Briumvi sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Pharmakodynamik anderer krankheitsmodifizierender MS-Therapien erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ublituximab und bis mindestens 4 Monate nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe unten und Abschnitte 5.1 und 5.2).

Schwangerschaft

Ublituximab ist ein monoklonaler Antikörper des Immunglobulin-G1-Subtyps, und Immunglobuline überwinden bekanntermaßen die Plazentaschranke.

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ublituximab bei Schwangeren vor. Bei Neugeborenen und Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft Ublituximab erhalten haben, sollte ein Aufschub der Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erwogen werden. Zu Neugeborenen und Säuglingen, die Ublituximab ausgesetzt waren, liegen keine Daten zur B-Zell-Zahl vor und die eventuelle Dauer einer B-Zell-Depletion bei Neugeborenen und Säuglingen ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit anderen Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, wurde über eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Briumvi soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ublituximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliches IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden wird, wobei die Konzentration kurz danach auf niedrige Werte sinkt; daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Ublituximab während der Stillzeit angewendet werden, sofern klinisch erforderlich.

Fertilität

Basierend auf Studien zur allgemeinen Toxizität an Cynomolgus-Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für die Reproduktionsorgane erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Briumvi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigsten und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind IRR (45,3 %) und Infektionen (55,8 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Ublituximab gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege, Atemwegsinfektionen	Herpes-Virus-Infektionen, Infektionen der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen in einer Extremität
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen ¹	

¹ Symptome, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion als IRR berichtet wurden, sind unten im Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“ beschrieben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In aktiv kontrollierten RMS-Studien bestanden IRR-Symptome in Pyrexie, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Tachykardie, Übelkeit, Abdominalschmerz, Rachenreizung, Erythem und anaphylaktischer Reaktion. IRR wiesen überwiegend einen leichten bis mittleren Schweregrad auf. Die Inzidenz von IRR belief sich bei Patienten, die mit Ublituximab behandelt wurden, auf 45,3 %, wobei die höchste Inzidenz bei der ersten Infusion zu beobachten war (40,4 %). Bei der zweiten Infusion lag die Inzidenz von IRR bei 8,6 % und nahm danach ab. Bei 1,7 % der Patienten wurde die Behandlung aufgrund von IRR unterbrochen. Schwerwiegende IRR traten bei 0,4 % der Patienten auf. Es wurden keine tödlichen IRR verzeichnet.

Infektion

In aktiv kontrollierten RMS-Studien belief sich der Anteil von Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion auf 5,0 % unter Ublituximab gegenüber 2,9 % unter Teriflunomid. Die Gesamtinzidenz von Infektionen war bei Patienten unter Ublituximab ähnlich wie bei Patienten unter Teriflunomid (55,8 % bzw. 54,4 %). Die Infektionen wiesen überwiegend einen leichten bis mittleren Schweregrad auf und bestanden primär in Atemwegsinfektionen (meist Nasopharyngitis und Bronchitis). Infektionen der oberen Atemwege wurden bei 33,6 % der Patienten unter Ublituximab und bei 31,8 % der Patienten unter Teriflunomid beobachtet. Infektionen der unteren Atemwege traten bei 5,1 % der Patienten unter Ublituximab und bei 4,0 % der Patienten unter Teriflunomid auf.

Auffällige Laborwerte

Verminderung von Immunglobulinen

In aktiv kontrollierten RMS-Studien induzierte die Behandlung mit Ublituximab während der kontrollierten Phase der Studien eine Verminderung der Gesamtimmungoglobuline, die vorrangig auf eine Reduktion des IgM-Spiegels zurückzuführen war. Der Anteil der mit Ublituximab behandelten Patienten, die zu Studienbeginn IgG-, IgA- und IgM-Spiegel unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) aufwiesen, betrug 6,3 %, 0,6 % bzw. 1,1 %. Nach der Behandlung belief sich der Anteil der mit Ublituximab behandelten Patienten, die in Woche 96 IgG-, IgA- und IgM-Spiegel unterhalb der LLN aufwiesen, auf 6,5 %, 2,4 % bzw. 20,9 %.

Lymphozyten

In aktiv kontrollierten RMS-Studien zeigte sich in Woche 1 bei 91 % der Patienten unter Ublituximab eine vorübergehende Verminderung der Lymphozyten. Die Abnahme der Lymphozyten wurde bei den mit Ublituximab behandelten Patienten mehrheitlich nur ein einziges Mal beobachtet und bildete sich bis Woche 2 zurück; zu diesem Zeitpunkt wiesen nur 7,8 % der Patienten eine verringerte Lymphozytenzahl auf. Sämtliche Verringerungen der Lymphozytenzahl entsprachen hinsichtlich ihrer Schwere dem Grad 1 ($< \text{LLN} - 800 \text{ Zellen/mm}^3$) und 2 (zwischen 500 und 800 Zellen/mm³).

Neutrophilenzahl

In aktiv kontrollierten RMS-Studien wurde bei 15 % der Patienten unter Ublituximab eine Verminderung der Neutrophilenzahl $< \text{LLN}$ beobachtet, verglichen mit 22 % der Patienten unter Teriflunomid. Die Abnahme der Neutrophilenzahl war zumeist vorübergehender Natur (und wurde bei den mit Ublituximab behandelten Patienten mehrheitlich nur ein einziges Mal beobachtet) und entsprach hinsichtlich ihrer Schwere dem Grad 1 (zwischen $< \text{LLN}$ und 1 500 Zellen/mm³) und 2 (zwischen 1 000 und 1 500 Zellen/mm³). Bei ungefähr 1 % der Patienten in der Ublituximab-Gruppe wurde eine Neutropenie des Grades 4 dokumentiert, verglichen mit 0 % der Patienten in der Teriflunomid-Gruppe. Ein Patient unter Ublituximab mit einer Neutropenie des Grades 4 ($< 500 \text{ Zellen/mm}^3$) benötigte eine spezifische Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen RMS-Studien zu Dosierungen vor, welche die zugelassene intravenöse Dosis von Ublituximab übersteigen. Die höchste bisher bei RMS-Patienten getestete Dosis beträgt 600 mg (Phase-II-Dosisfindungsstudie bei RMS). Die Nebenwirkungen standen im Einklang mit dem Sicherheitsprofil von Ublituximab in den zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Es steht kein spezifisches Antidot für den Fall einer Überdosierung zur Verfügung; die Infusion ist unverzüglich zu unterbrechen und der Patient auf IRR zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AG14.

Wirkmechanismus

Ublituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der selektiv gegen CD20-exprimierende Zellen gerichtet ist.

CD20 ist ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, reifen B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird. Nach der Bindung von Ublituximab an CD20 kommt es zur Lyse von CD20-exprimierenden B-Zellen, überwiegend durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC) und in geringerem Maß durch komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-dependent

Cytotoxicity, CDC). Aufgrund eines spezifischen Glykosylierungsmusters seiner Fc-Region weist Ublituximab eine erhöhte Affinität für FcγRIIIa (CD16) auf und bewirkt eine antikörperabhängige zelluläre Zytolyse von B-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Ublituximab führt bereits ab dem ersten Tag nach Behandlungsbeginn zu der erwarteten pharmakologischen Wirkung einer raschen Depletion von CD19+-Zellen im Blut. Die Depletion hielt während der gesamten Behandlungsphase an. Die B-Zellzahl wird anhand von CD19 ermittelt, da im Assay die Erkennung von CD20 in Gegenwart von Ublituximab beeinträchtigt wird.

In den Phase-III-Studien führte die Behandlung mit Ublituximab in beiden Studien nach der ersten Infusion zu einer medianen Reduktion der CD19+-B-Zellzahl um 97 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Depletion hielt während der gesamten Dauer der Behandlung an.

In den Phase-III-Studien wiesen 5,5 % der Patienten zwischen jeder Anwendung von Ublituximab mindestens zu einem Zeitpunkt eine B-Zell-Repletion auf (> untere Normgrenze [LLN] oder Ausgangswert).

Bei der längsten Nachbeobachtungsdauer nach der letzten Ublituximab-Infusion in den Phase-III-Studien stellte sich heraus, dass die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion (Rückkehr zum Ausgangswert oder LLN, falls früher) 70 Wochen betrug.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ublituximab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, mittels aktivem Vergleichspräparat kontrollierten klinischen Studien mit Double-Dummy-Verfahren (ULTIMATE I und ULTIMATE II) und identischem Design beurteilt. Die Studienpatienten litten an RMS (gemäß McDonald-Kriterien von 2010) und wiesen in den zwei vorangegangenen Jahren eine nachweisbare Krankheitsaktivität auf (definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung). Das Studiendesign und die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die demographischen Eckdaten und die Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Die Patienten erhielten entweder: (1) Ublituximab 450 mg plus orales Placebo; oder (2) Teriflunomid 14 mg plus Placebo-Infusion. Mit der oralen Behandlung (aktiv oder Placebo) wurde an Tag 1 von Woche 1 begonnen, und die Behandlung wurde bis zum letzten Tag von Woche 95 fortgeführt. Die Infusionen (aktiv oder Placebo) starteten in Woche 1, Tag 1 mit einer Dosis von 150 mg. Danach erfolgte eine Steigerung auf 450 mg in Woche 3, Tag 15, und die Behandlung mit 450 mg wurde in Woche 24, Woche 48 und Woche 72 fortgeführt.

Tabelle 3: Studiendesign, demographische Eckdaten und Ausgangsmerkmale

Bezeichnung der Studie	Studie 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studie 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Studiendesign				
Studienpopulation	Patienten mit RMS			
Krankengeschichte bei der Voruntersuchung	Mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre, ein Schub innerhalb des letzten Jahres oder Vorliegen eines Gadolinium(Gd)-aufnehmenden Herdes in T1-Wichtung im vergangenen Jahr; EDSS* zwischen 0 und einschließlich 5,5			
Dauer der Studie	2 Jahre			
Behandlungsgruppen	Gruppe A: Ublituximab 450 mg i.v.-Infusion + orales Placebo Gruppe B: Teriflunomid 14 mg oral + i.v.-Infusion Placebo			
Ausgangsmerkmale	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Mittleres Alter (Jahre)	36,2	37,0	34,5	36,2
Altersspanne (Jahre) bei Aufnahme	18-55	18-55	18-55	18-55
Geschlechterverteilung (% Männer/% Frauen)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Mittlere/mediane Krankheitsdauer seit Diagnose (Jahre)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Patienten ohne vorherige krankheitsmodifizierende Therapie (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Mittlere Anzahl von Schüben im letzten Jahr	1,3	1,4	1,3	1,2
Mittlerer EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Anteil von Patienten mit Gd-aufnehmenden T1-Herden	43,2	42,3	51,8	49,6

* Expanded Disability Status Scale

** Patienten, die in den 5 Jahren vor der Randomisierung keinerlei RMS-Medikation erhalten haben.

Die wichtigsten klinischen und MRT-Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Ublituximab im Vergleich zu oralem Teriflunomid 14 mg eine signifikante Verminderung von Schüben und der mittels MRT beurteilten subklinischen Krankheitsaktivität bewirkte.

Tabelle 4: Wichtigste klinische und MRT-Endpunkte in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Endpunkte	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinische Endpunkte¹				
Jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) (primärer Endpunkt)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relative Reduktion	59 % ($p < 0,0001$)		49 % ($p = 0,0022$)	
Anteil von schubfreien Patienten nach 96 Wochen	86 %	74 %	87 %	72 %
Anteil von Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter Behinderungsprogression ^{2,3}	5,2 % Ublituximab vs. 5,9 % Teriflunomid			
Risikoreduktion (gepoolte Analyse) ⁴	16 % ($p = 0,5099$)			
Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	$(p < 0,0001)^7$		$(p < 0,0001)^7$	
MRT-Endpunkte⁵				
Mittlere Anzahl Gd-aufnehmender T1-Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Relative Reduktion	97 % ($p < 0,0001$)		97 % ($p < 0,0001$)	
Mittlere Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Herde in der MRT-Aufnahme ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Relative Reduktion	92 % ($p < 0,0001$)		90 % ($p < 0,0001$)	

¹ Auf Grundlage der modifizierten Intent-to-Treat(mITT)-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten haben und von denen mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung zum Zeitpunkt des Studienbeginns und danach vorlag. ULTIMATE I: Ublituximab (N = 271), Teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: Ublituximab (N = 272), Teriflunomid (N = 272).

² Prospektiv gepoolte Daten aus Studie 1 und Studie 2: Ublituximab (N = 543), Teriflunomid (N = 546).

³ Definiert als Anstieg des EDSS-Score um mindestens 1,0 Punkte gegenüber dem EDSS-Ausgangsscore bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 5,5 oder weniger, oder um mindestens 0,5 Punkte bei einem Ausgangsscore von $> 5,5$, Kaplan-Meier-Schätzer in Woche 96.

⁴ Auf Grundlage der Hazard Ratio.

⁵ Auf Grundlage der MRT-mITT-Population (mITT-Patienten mit MRT zu Studienbeginn und danach). ULTIMATE I: Ublituximab (N = 265), Teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: Ublituximab (N = 272), Teriflunomid (N = 267).

⁶ In Woche 96.

⁷ Nominaler p -Wert.

Immunogenität

Serumproben von RMS-Patienten wurden während des Behandlungszeitraums auf Antikörper gegen Ublituximab getestet. In klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden während der 96-wöchigen Behandlungsphase bei 81 % der mit Ublituximab behandelten Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt Antikörper gegen das Arzneimittel (Anti-Drug Antibodies, ADA) nachgewiesen. ADA waren generell vorübergehend (in Woche 96 waren 18,5 % der Patienten ADA-positiv). Eine

neutralisierende Aktivität wurde bei 6,4 % der mit Ublituximab behandelten Patienten festgestellt. Das Vorliegen von ADA oder neutralisierenden Antikörpern hatte keine erkennbare Wirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ublituximab.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ublituximab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der Multiplen Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Ublituximab nach wiederholten intravenösen Infusionen ließ sich in den RMS-Studien im Sinne eines Zwei-Kompartiment-Modells mit Eliminationskinetik erster Ordnung beschreiben, mit PK-Parametern, die für einen monoklonalen IgG1-Antikörper typisch sind. Bei RMS-Patienten stieg die Ublituximab-Exposition über den Dosisbereich von 150 bis 450 mg dosisproportional an (d. h. lineare Pharmakokinetik). Die Verabreichung von 150 mg Ublituximab als intravenöse Infusion an Tag 1 und anschließend von 450 mg Ublituximab als intravenöse Infusion über eine Stunde an Tag 15, in Woche 24 und Woche 48 führte zu einer AUC im Steady State (geometrischer Mittelwert) von 3 000 µg/ml pro Tag (VK = 28 %) und einer mittleren Spitzenkonzentration von 139 µg/ml (VK = 15 %).

Resorption

Ublituximab wird als intravenöse Infusion verabreicht. Eine andere Art der Anwendung wurde in Studien nicht untersucht.

Verteilung

In der populationspharmakokinetischen Analyse von Ublituximab wurde das zentrale Verteilungsvolumen auf 3,18 l und das periphere Verteilungsvolumen auf 3,6 l geschätzt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Ublituximab wurde nicht direkt untersucht, da Antikörper vorwiegend über den katabolen Stoffwechsel (d. h. Abbau in Peptide und Aminosäuren) ausgeschieden werden.

Elimination

Nach intravenöser Infusion von 150 mg Ublituximab an Tag 1, gefolgt von 450 mg Ublituximab an Tag 15, in Woche 24 und Woche 48, belief sich die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Ublituximab auf etwa 22 Tage.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Ublituximab bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren durchgeführt.

Erwachsene im Alter von über 55 Jahren

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung existieren keine spezifischen PK-Studien mit Ublituximab bei Patienten \geq 55 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien mit Ublituximab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wurden in die klinischen Studien aufgenommen. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor. Da Ublituximab jedoch nicht über den Urin ausgeschieden wird, ist nicht davon auszugehen, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien mit Ublituximab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Da monoklonale Antikörper wie Ublituximab nur geringfügig über die Leber metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Ublituximab beeinflusst. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und den *In-vitro*-Studien zur Mutagenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Ublituximab durchgeführt.

In einer erweiterten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurden trächtige Cynomolgus-Affen entweder während des ersten, zweiten oder dritten Trimenons der Trächtigkeit wöchentlich mit intravenösen Dosen von 30 mg/kg Ublituximab behandelt (entspricht dem 26-Fachen der AUC bei Patienten unter der empfohlenen Höchstdosis), was zu mütterlicher Moribundität und zum Verlust der Föten führte. Die pathologischen Befunde bei exponierten Muttertieren betrafen mehrere Organsysteme (Thromben in mehreren Organen, Gefäßnekrosen in Darm und Leber, Entzündungen und Ödeme in Lunge und Herz) sowie die Plazenta. Diese Befunde waren mit immunvermittelten Nebenwirkungen infolge von Immunogenität vereinbar.

Bei den Neugeborenen wurden keine Anomalien festgestellt, wenn die Muttertiere während des ersten Trimenons der Trächtigkeit behandelt wurden. Bei zwei Neugeborenen von Muttertieren, die im zweiten Trimenon der Trächtigkeit behandelt wurden, traten Ublituximab-bedingte externe, viszerale und skelettbezogene Anomalien auf. Histopathologische Untersuchungen ergaben eine minimale bis moderate Degeneration/Nekrose im Gehirn. Zu den fötalen Befunden gehörten Kontrakturen und abnorme Flexion mehrerer Gliedmaßen und des Schwanzes, verkürzte Mandibula, verlängerte Schädelkalotte, vergrößerte Ohren und/oder kranio-mandibuläre Anomalien, die auf eine Hirnnekrose zurückgeführt wurden. Diese Befunde standen möglicherweise im Zusammenhang mit der immunogenen Reaktion auf Ublituximab bei den Muttertieren, die den plazentaren Nährstoffaustausch beeinträchtigte.

Der Übergang von Ublituximab in die Muttermilch wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcitrat (E 331)
Polysorbat 80 (E 433)
Salzsäure (zur pH-Einstellung) (E 507)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und danach für 8 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusion sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und danach 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht schütteln oder einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Glas. Packungsgröße: 1 oder 3 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

Briumvi ist von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten. Die Durchstechflasche nicht schütteln.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die Lösung zur intravenösen Anwendung wird durch Verdünnung des Produkts in einem Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zubereitet.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Ublituximab und Polyvinylchlorid(PVC)- oder Polyolefin(PO)-Beuteln und intravenösen Infusionssets beobachtet.

Für die erste Infusion den Inhalt einer Durchstechflasche in einem Infusionsbeutel (150 mg/250 ml) bis zu einer Endkonzentration von ungefähr 0,6 mg/ml verdünnen.

Für die nachfolgenden Infusionen den Inhalt von drei Durchstechflaschen in einem Infusionsbeutel (450 mg/250 ml) bis zu einer Endkonzentration von ungefähr 1,8 mg/ml verdünnen.

Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) annehmen.

Falls die intravenöse Infusion nicht am selben Tag vollständig verabreicht werden kann, sollte die verbliebene Lösung verworfen werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Millmount Healthcare
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
Irland
K32 YD60

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briumvi 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ublituximab
150 mg/6 ml
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Ublituximab in 6 ml (25 mg/ml)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
150 mg/6 ml
1 Durchstechflasche
3 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona - Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1730/001 (Packung mit 1 Durchstechflasche)

EU/1/23/1730/002 (Packung mit 3 Durchstechflaschen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Briumvi 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, steriles Konzentrat
Ublituximab
Zur intravenösen i. v. Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mg/6 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Briumvi 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ublituximab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Briumvi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Briumvi verabreicht wird?
3. Wie wird Briumvi verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Briumvi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Briumvi und wofür wird es angewendet?

Was ist Briumvi?

Briumvi enthält den Wirkstoff Ublituximab. Es handelt sich um einen bestimmten Eiweißtyp, der „monoklonaler Antikörper“ genannt wird. Antikörper wirken, indem sie an bestimmte Zielstrukturen in Ihrem Körper binden.

Wofür wird Briumvi angewendet?

Briumvi wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), bei der die Patienten Schübe haben, nach denen Phasen mit leichteren oder gar keinen Symptomen folgen.

Was ist Multiple Sklerose?

Multiple Sklerose (MS) beeinträchtigt das zentrale Nervensystem, insbesondere die Nerven im Gehirn und im Rückenmark. Bei MS arbeiten weiße Blutkörperchen, so genannte B-Zellen, die zum Immunsystem (dem Abwehrsystem des Körpers) gehören, fehlerhaft und greifen eine Schutzschicht (die so genannte Myelinschicht) um die Nervenzellen an, was zu Entzündungen und Schäden führt. Der Abbau der Myelinschicht führt dazu, dass die Nerven nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren. Dies wiederum verursacht die Symptome einer MS. Die MS-Symptome hängen davon ab, welcher Bereich des zentralen Nervensystems betroffen ist, und können Geh- oder Gleichgewichtsprobleme, Muskelschwäche, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen und Verschwommensehen, beeinträchtigte Koordination und Harnblasenprobleme umfassen.

Bei schubförmiger MS kommt es zu einem wiederholten Auftreten von Symptomen (Schüben). Die Symptome können plötzlich, d. h. innerhalb von wenigen Stunden, oder langsam über mehrere Tage hinweg auftreten. Zwischen den Schüben verschwinden die Symptome oder bessern sich, die Schäden können jedoch zunehmen und zu einer dauerhaften Behinderung führen.

Wie wirkt Briumvi?

Briumvi wirkt, indem es an eine Zielstruktur namens CD20 auf der Oberfläche von B-Zellen bindet. B-Zellen sind eine bestimmte Art der weißen Blutkörperchen, die Teil des Immunsystems sind. Bei Multipler Sklerose greift das Immunsystem die Schutzschicht um die Nervenzellen an. An diesem Vorgang sind B-Zellen beteiligt. Briumvi zielt auf die B-Zellen ab und beseitigt sie, wodurch die Wahrscheinlichkeit von Schüben verringert, die Symptome gelindert und das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Briumvi verabreicht wird?

Briumvi darf Ihnen nicht verabreicht werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Ublituximab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie an einer schweren Infektion leiden,
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr Immunsystem stark beeinträchtigt ist,
- wenn Sie eine Krebserkrankung haben.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Briumvi verabreicht wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Briumvi verabreicht wird, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft. Ihr Arzt könnte entscheiden, Ihre Behandlung mit Briumvi zu verschieben, oder er könnte entscheiden, dass Sie Briumvi nicht erhalten können, wenn:

- Sie eine **Infektion** haben. Ihr Arzt wird abwarten, bis die Infektion abgeklungen ist, bevor er Briumvi bei Ihnen anwendet.
- Sie jemals **Hepatitis B** hatten oder wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind. Der Grund dafür ist, dass Arzneimittel wie Briumvi dazu führen können, dass das Hepatitis-B-Virus wieder aktiv wird. Bevor Sie mit Briumvi behandelt werden, wird Ihr Arzt prüfen, ob bei Ihnen das Risiko einer Hepatitis-B-Infektion besteht. Bei Patienten, die in der Vergangenheit Hepatitis B hatten oder Träger des Hepatitis-B-Virus sind, wird eine Blutuntersuchung durchgeführt, und sie werden vom Arzt auf Anzeichen einer Hepatitis-B-Infektion überwacht.
- Sie vor kurzem eine Impfung erhalten haben oder wenn Sie beabsichtigen, sich in der näheren Zukunft impfen zu lassen.
- Sie eine **Krebserkrankung** haben oder in der Vergangenheit eine Krebserkrankung hatten. Der Arzt kann beschließen, Ihre Behandlung zu verschieben.

Infusionsbedingte Reaktionen

- Die häufigste Nebenwirkung der Behandlung mit Briumvi sind infusionsbedingte Reaktionen, d. h. bestimmte Arten von allergischen Reaktionen, die während oder kurz nach der Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese können schwerwiegend sein.
- Mögliche Symptome einer infusionsbedingten Reaktion sind:
 - juckende Haut
 - Nesselausschlag
 - Rötung des Gesichts oder der Haut

- Rachenreizung
 - Probleme beim Atmen
 - Schwellung von Zunge oder Rachen
 - keuchende Atmung
 - Schüttelfrost
 - Fieber
 - Kopfschmerzen
 - Schwindel
 - Ohnmachtsgefühl
 - Übelkeit
 - Bauchschmerzen
 - beschleunigter Herzschlag.
- **Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine infusionsbedingte Reaktion haben oder dies vermuten.** Infusionsbedingte Reaktionen können während der Infusion und auch in den 24 Stunden nach einer Infusion auftreten.
 - Um das Risiko einer infusionsbedingten Reaktion zu verringern, wird Ihr Arzt Ihnen vor jeder Infusion von Briumvi andere Arzneimittel verabreichen (siehe Abschnitt 3), und Sie werden während der Infusion sorgfältig überwacht.
 - Sollte es bei Ihnen zu einer Infusionsreaktion kommen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Infusion stoppen oder die Infusionsgeschwindigkeit verringern.

Infektionen

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Briumvi verabreicht wird, wenn Sie eine Infektion haben oder vermuten, an einer Infektion zu leiden. Ihr Arzt wird abwarten, bis die Infektion abgeklungen ist, bevor er Briumvi bei Ihnen anwendet.
- Während der Behandlung mit Briumvi können Sie anfälliger für Infektionen sein. Das ist darauf zurückzuführen, dass diejenigen Immunzellen, die von Briumvi angegriffen werden, auch an der Infektionsabwehr beteiligt sind.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während oder nach der Behandlung mit Briumvi eine Infektion haben oder eines der folgenden Anzeichen einer Infektion bemerken:**
 - Fieber oder Schüttelfrost
 - hartnäckiger Husten
 - Herpes (Herpes-/Fieberblasen, Gürtelrose oder wunde Stellen im Genitalbereich)
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie vermuten, dass sich Ihre MS verschlechtert oder wenn Sie neue Symptome bemerken.** Dies ist wichtig, weil in sehr seltenen Fällen eine lebensbedrohliche Infektion des Gehirns auftreten kann, die „progressive multifokale Leukenzephalopathie“ (PML) genannt wird und ähnliche Symptome wie MS hervorrufen kann. Eine PML kann bei Patienten auftreten, die mit ähnlichen Arzneimitteln wie Briumvi und/oder anderen Arzneimitteln gegen MS behandelt werden.
- **Informieren Sie Ihren Partner oder Betreuer,** dass Sie mit Briumvi behandelt werden. Dieser könnte Symptome einer PML bemerken, die Ihnen selbst nicht auffallen, wie z. B. Erinnerungslücken, Denkstörungen, Schwierigkeiten beim Gehen, Sehverlust oder Veränderungen Ihrer Sprechweise, die Ihr Arzt gegebenenfalls abklären muss.

Impfungen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vor kurzem eine Impfung erhalten haben oder wenn Sie beabsichtigen, sich in der näheren Zukunft impfen zu lassen.
- Vor Beginn der Behandlung mit Briumvi wird Ihr Arzt prüfen, ob Sie irgendwelche Impfungen benötigen. Eine Impfung mit einem so genannten Lebendimpfstoff oder einem abgeschwächten Lebendimpfstoff sollte mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Briumvi erfolgen. Solange Sie mit Briumvi behandelt werden, sollten Sie keine Lebendimpfstoffe oder

abgeschwächten Lebendimpfstoffe erhalten, bis Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass Ihr Immunsystem nicht mehr geschwächt ist.

- Eine Impfung mit so genannten inaktivierten Impfstoffen (Totimpfstoffe) sollte nach Möglichkeit mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Briumvi erfolgen. Falls Sie sich während der Behandlung mit Briumvi mit einem inaktivierten Impfstoff impfen lassen möchten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Kinder und Jugendliche

Briumvi ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt. Der Grund dafür ist, dass das Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Briumvi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt,

- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder einzunehmen beabsichtigen, die Ihr Immunsystem beeinflussen, wie z. B. Chemotherapie, Immunsuppressiva (außer Kortikosteroiden) oder andere Arzneimittel zur Behandlung von MS. Diese könnten eine zusätzliche Wirkung auf das Immunsystem besitzen.
- wenn bei Ihnen eine Impfung geplant ist (siehe oben, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Briumvi verabreicht wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie vor der Behandlung mit Briumvi Ihren Arzt. Der Grund ist, dass Briumvi die Plazentaschranke überwinden und Ihr Kind schädigen könnte.
- Wenden Sie Briumvi während einer Schwangerschaft nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt an. Ihr Arzt wird den Nutzen Ihrer Behandlung mit Briumvi gegen das Risiko für Ihr Kind abwägen.
- Wenn Sie ein Kind haben und während der Schwangerschaft mit Briumvi behandelt wurden, müssen Sie Ihrem Kinderarzt mitteilen, dass Sie Briumvi erhalten haben, damit er empfehlen kann, wann Ihr Kind geimpft werden sollte.
- Es ist nicht bekannt, ob Briumvi in die Muttermilch übergeht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Kind am besten ernähren, wenn Sie Briumvi erhalten.

Empfängnisverhütung für Frauen

Wenn Sie schwanger werden können (gebärfähig sind), müssen Sie eine Empfängnisverhütung praktizieren:

- während der Behandlung mit Briumvi und
- für die Dauer von mindestens 4 Monaten nach Ihrer letzten Briumvi-Infusion.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Briumvi Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Briumvi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Briumvi verabreicht?

Briumvi wird Ihnen von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal verabreicht, der/das in der Anwendung dieser Behandlung erfahren ist. Diese werden Sie während der Verabreichung des Arzneimittels sorgfältig auf etwaige Nebenwirkungen beobachten. Briumvi wird Ihnen stets als Tropfinfusion (intravenöse Infusion) gegeben.

Arzneimittel, die Sie vor der Anwendung von Briumvi erhalten

Vor der Anwendung von Briumvi erhalten Sie andere Arzneimittel, um mögliche Nebenwirkungen wie infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden oder zu verringern (Information über infusionsbedingte Reaktionen, siehe Abschnitte 2 und 4).

Sie erhalten vor jeder Infusion ein Kortikosteroid und ein Antihistaminikum sowie möglicherweise Arzneimittel gegen Fieber.

In welcher Dosis und wie oft Sie Briumvi erhalten

- Die erste Dosis von Briumvi beträgt 150 mg. Diese Infusion dauert 4 Stunden.
- Die zweite Dosis von Briumvi beträgt 450 mg und wird 2 Wochen nach der ersten Dosis gegeben. Diese Infusion dauert 1 Stunde.
- Die nachfolgenden Dosen von Briumvi betragen 450 mg und werden 24 Wochen nach der ersten Dosis und danach alle 24 Wochen verabreicht. Diese Infusionen dauern 1 Stunde.

Wie Briumvi verabreicht wird

- Briumvi wird Ihnen von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Briumvi muss vor der Verabreichung verdünnt werden. Die Verdünnung erfolgt durch medizinisches Fachpersonal. Es wird Ihnen als Infusion in eine Vene verabreicht (intravenöse Infusion).
- Sie werden während der Verabreichung von Briumvi und nach den ersten beiden Infusionen mindestens 1 Stunde lang sorgfältig auf etwaige Nebenwirkungen wie infusionsbedingte Reaktionen beobachtet. Die Infusion kann verlangsamt, vorübergehend gestoppt oder endgültig beendet werden, wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, je nachdem, wie schwerwiegend diese ist (Information über infusionsbedingte Reaktionen, siehe Abschnitte 2 und 4).

Wenn Sie eine Briumvi-Infusion versäumt haben

- Wenn Sie eine Briumvi-Infusion versäumt haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, damit diese so bald wie möglich nachgeholt werden kann. Warten Sie nicht bis zu Ihrer nächsten geplanten Infusion.
- Es ist wichtig, dass Sie jede Infusion zum geplanten Zeitpunkt erhalten, um den größtmöglichen Nutzen aus der Behandlung mit Briumvi zu erzielen.

Wenn Sie die Behandlung mit Briumvi abbrechen

- Die Behandlung sollte unbedingt so lange fortgesetzt werden, wie Sie und Ihr Arzt der Meinung sind, dass sie Ihnen hilft.

- Einige Nebenwirkungen können auf eine niedrige Anzahl von B-Zellen zurückzuführen sein. Nachdem Sie die Behandlung mit Briumvi beendet haben, können solche Nebenwirkungen weiterhin bestehen bzw. auftreten, bis sich Ihre B-Zellen normalisiert haben.
- Bevor Sie mit einer anderen medikamentösen Behandlung beginnen, teilen Sie Ihrem Arzt mit, wann Sie Ihre letzte Briumvi-Infusion erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Über die folgenden Nebenwirkungen von Briumvi wurde berichtet:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

- Die häufigste Nebenwirkung einer Behandlung mit Briumvi sind infusionsbedingte Reaktionen (sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen). In den meisten Fällen handelt es sich dabei um leichte Reaktionen, aber es können auch schwerwiegende Reaktionen auftreten.
- **Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten Reaktion bemerken.** Mögliche Symptome sind unter anderem:
 - juckende Haut
 - Nesselausschlag
 - Rötung des Gesichts oder der Haut
 - Rachenreizung
 - Probleme beim Atmen
 - Schwellung von Zunge oder Rachen
 - keuchende Atmung
 - Schüttelfrost
 - Fieber
 - Kopfschmerzen
 - Schwindel
 - Ohnmachtsgefühl
 - Übelkeit
 - Bauchschmerzen
 - beschleunigter Herzschlag.
- Wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, erhalten Sie Arzneimittel zur Behandlung der Reaktion, und die Infusion muss möglicherweise verlangsamt oder abgebrochen werden. Nachdem die Reaktion abgeklungen ist, kann die Infusion möglicherweise fortgesetzt werden. Ist die infusionsbedingte Reaktion lebensbedrohlich, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Briumvi endgültig beenden.

Infektionen

- Während der Behandlung mit Briumvi können Sie anfälliger für Infektionen sein. Einige Infektionen könnten schwerwiegend sein. Die folgenden Infektionen wurden bei MS-Patienten beobachtet, die mit Briumvi behandelt wurden:
 - **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Infektionen der oberen Atemwege (Nasen- und Racheninfektionen)

- Atemwegsinfektionen (Infektion der Luftwege)
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Infektionen der unteren Atemwege (Infektion der Lungen wie Bronchitis oder Pneumonie)
 - Herpes-Infektionen (Herpes-/Fieberblasen oder Gürtelrose)
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Anzeichen einer Infektion bemerken:
 - Fieber oder Schüttelfrost
 - hartnäckiger Husten
 - Herpes (Herpes-/Fieberblasen, Gürtelrose oder wunde Stellen im Genitalbereich)

Ihr Arzt wird abwarten, bis die Infektion abgeklungen ist, bevor er Briumvi bei Ihnen anwendet.

Weitere Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Neutropenie (niedrige Anzahl von Neutrophilen, einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen)
- Schmerzen in einer Extremität (Arme oder Beine)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Briumvi aufzubewahren?

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Briumvi wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in der Klinik unter folgenden Bedingungen aufbewahrt:

- Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Dieses Arzneimittel muss im Kühlschrank gelagert werden (2 °C – 8 °C). Es darf nicht eingefroren werden. Die Durchstechflasche ist im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Es wird empfohlen, das Arzneimittel nach der Verdünnung sofort zu verwenden. Geschieht dies nicht, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des medizinischen Fachpersonals und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und danach 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Briumvi enthält

- Der Wirkstoff ist: Ublituximab. Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Ublituximab in 6 ml, dies entspricht einer Konzentration von 25 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Briumvi aussieht und Inhalt der Packung

- Briumvi ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis schwach gelbe Lösung.
- Es wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert.
- Dieses Arzneimittel ist in Packungen mit 1 oder 3 Durchstechflaschen erhältlich (Durchstechflaschen aus Glas mit 6 ml Konzentrat).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Millmount Healthcare
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
Irland
K32 YD60

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Malta

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

(Sverige)

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics PC
Τηλ: +302109931458

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.:+ 43 (0) 2236 320038

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Brain Therapeutics PC
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zusätzliche Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Dosierung




- Erste und zweite Dosis

Die erste Dosis wird als intravenöse Infusion zu 150 mg (erste Infusion) verabreicht, gefolgt von einer intravenösen Infusion zu 450 mg 2 Wochen später (zweite Infusion).

- Folgedosen

Folgedosen von Briumvi werden als intravenöse Einzelinfusionen zu 450 mg alle 24 Wochen verabreicht (Tabelle 1). Die erste Folgedosis zu 450 mg sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden. Zwischen jeder Briumvi-Dosis ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Abbildung 1: Dosis und Behandlungsschema von Briumvi

Erste Infusion	Zweite Infusion	Folgeinfusionen
Tag 1	Tag 15	Alle 6 Monate
		

Management von IRR vor der Infusion

- Die Behandlung mit Briumvi muss von erfahrenem medizinischen Fachpersonal mit Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung zur Behandlung von schweren Reaktionen wie schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktionen (IRR) eingeleitet und überwacht werden.
- Prämedikation gegen IRR

Vor jeder Briumvi-Infusion müssen die beiden folgenden Prämedikationen verabreicht werden, um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren:

- 100 mg Methylprednisolon oder 10-20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) ungefähr 30-60 Minuten vor jeder Briumvi-Infusion;
- Diphenhydramin ungefähr 30-60 Minuten vor jeder Briumvi-Infusion;

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden.

Hinweise zur Verdünnung

- Briumvi ist von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten. Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.
- Das Arzneimittel Briumvi muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die Briumvi-Lösung zur intravenösen Anwendung wird durch Verdünnung des Produkts in einem Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung 0,9 % zubereitet. Für die erste Infusion den Inhalt einer Durchstechflasche in einem Infusionsbeutel (150 mg/250 ml) bis zu einer Endkonzentration von

ungefähr 0,6 mg/ml verdünnen. Für die nachfolgenden Infusionen den Inhalt von drei Durchstechflaschen in einem Infusionsbeutel (450 mg/250 ml) bis zu einer Endkonzentration von ungefähr 1,8 mg/ml verdünnen.

- Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur annehmen.

Art der Anwendung

- Nach der Verdünnung wird Briumvi als intravenöse Infusion über einen hierfür vorgesehenen Zugang verabreicht.
- Die Briumvi-Infusionen sollten nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Tabelle 1: Dosis und Behandlungsschema von Briumvi

	Menge und Volumen	Infusionsgeschwindigkeit	Dauer¹
Erste Infusion	150 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 10 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten • Steigern auf 20 ml pro Stunde über die nächsten 30 Minuten • Steigern auf 35 ml pro Stunde über die nächste Stunde • Steigern auf 100 ml pro Stunde über die restlichen 2 Stunden 	4 Stunden
Zweite Infusion (2 Wochen später)	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten • Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten 	1 Stunde
Folgeinfusionen (einmal alle 24 Wochen) ²	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten • Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten 	1 Stunde

¹ Die Infusionsdauer kann länger ausfallen, wenn die Infusion unterbrochen oder verlangsamt wird.

² Die erste Folgeinfusion sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden.

Management von IRR während und nach der Infusion

Die Patienten sollen während der Infusion und nach Abschluss der ersten beiden Infusionen mindestens eine Stunde lang beobachtet werden.

Während der Infusion

- Anpassung der Infusionen im Fall von IRR

Bei Auftreten von IRR während einer Infusion sind die nachfolgenden Anpassungen vorzunehmen.

Lebensbedrohliche IRR

Sollten während einer Infusion Anzeichen einer lebensbedrohlichen oder zu Behinderungen führenden IRR auftreten, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden. Briumvi muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwere IRR

Falls es bei einem Patienten zu einer schweren IRR kommt, muss die Infusion unverzüglich unterbrochen und der Patient symptomatisch behandelt werden. Die Infusion darf erst fortgesetzt werden, nachdem alle Symptome abgeklungen sind. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte mit der Hälfte der Infusionsrate zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR begonnen werden. Wenn die Infusionsrate vertragen wird, sollte sie wie in Tabelle 1 beschrieben erhöht werden.

Leichte bis mittelschwere IRR

Falls es bei einem Patienten zu einer leichten bis mittelschweren IRR kommt, sollte die Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR reduziert werden. Diese reduzierte Infusionsgeschwindigkeit ist über mindestens 30 Minuten beizubehalten. Wenn die reduzierte Infusionsgeschwindigkeit vertragen wird, kann sie anschließend wie in Tabelle 1 beschrieben erhöht werden.

Nach der Infusion

- Patienten, die mit Briumvi behandelt werden, sollten nach Abschluss der ersten beiden Infusionen mindestens eine Stunde lang auf Symptome einer IRR überwacht werden.
- Ärzte sollten Patienten darauf hinweisen, dass in den 24 Stunden nach einer Infusion eine IRR auftreten kann.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

- Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und danach für 8 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusion sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C und danach 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen.
- Falls die intravenöse Infusion nicht am selben Tag vollständig verabreicht werden kann, sollte die verbliebene Lösung verworfen werden.