

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Briumvi 150 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 150 mg ublituksimab i 6 ml i en konsentrasjon på 25 mg/ml. Den endelige konsentrasjonen etter fortynning er omkring 0,6 mg/ml for den første infusjonen og 1,8 mg/ml for den andre infusjonen og alle etterfølgende infusjoner.

Ublituksimab er et kimært monoklonalt antistoff produsert i en klon av myelomcellelinjen YB2/0 hos rotte ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Gjennomsiktig til opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning.

Oppløsningens pH-verdi er 6,3 til 6,7, og osmolaliteten er 340 til 380 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Briumvi er indisert for behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert av kliniske funn eller bildefunn (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og føres tilsyn med av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av nevrologiske sykdommer, og som har tilgang til passende medisinsk støtte til å håndtere kraftige reaksjoner, for eksempel alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR-er).

Premedisinering mot infusjonsrelaterte reaksjoner

De følgende to legemidler for premedisinering må administreres (oralt, intravenøst, intramuskulært eller subkutant) før hver infusjon for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av IRR-er (se pkt. 4.4 for ytterligere tiltak for å redusere IRR-er):

- 100 mg metylprednisolon eller 10-20 mg deksametason (eller tilsvarende) omkring 30-60 minutter før hver infusjon.
- Antihistamin (f.eks. difenhydramin) omkring 30-60 minutter før hver infusjon.

I tillegg kan premedisinering med et antipyretikum (f.eks. paracetamol) også vurderes.

Dosering

Første og andre dose

Den første dosen administreres som en 150 mg intravenøs infusjon (første infusjon) etterfulgt av en 450 mg intravenøs infusjon (andre infusjon) 2 uker senere (se tabell 1).

Etterfølgende doser

Etterfølgende doser administreres som én 450 mg intravenøs infusjon hver 24. uke (tabell 1). Den første etterfølgende dosen på 450 mg skal administreres 24 uker etter første infusjon.

Det skal være et intervall på minst 5 måneder mellom hver dose med ublituksimab.

Justeringer i infusjon ved IRR-er

Livstruende IRR-er

Hvis det er tegn på en livstruende eller invalidiserende IRR under en infusjon, må infusjonen stoppes umiddelbart og pasienten bør få passende behandling. Behandling må seponeres permanent hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Alvorlige IRR-er

Hvis en pasient opplever en alvorlig IRR, skal infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten bør få symptomatisk behandling. Infusjonen skal bare startes igjen når alle symptomer har gått over. Når infusjonen starter igjen, skal infusjonshastigheten være halvparten av infusjonshastigheten på tidspunktet for IRR-en. Hvis hastigheten tolereres, skal hastigheten økes som beskrevet i tabell 1.

Milde til moderate IRR-er

Hvis en pasient opplever en mild til moderat IRR, bør infusjonen reduseres til halvparten av hastigheten som var da hendelsen oppsto. Denne reduserte hastigheten bør beholdes i minst 30 minutter. Hvis den reduserte hastigheten tolereres, kan infusjonshastigheten så økes som beskrevet i tabell 1.

Dosejusteringer i løpet av behandlingen

Ingen dosereduksjoner anbefales. Ved doseavbrudd eller reduksjon av infusjonshastigheten på grunn av IRR økes den totale infusjonsvarigheten, men ikke den totale dosen.

Forsinkede eller manglende doser

Hvis det hoppes over en infusjon, skal den administreres så fort som mulig. Administrasjon etter en forsinket eller manglende dose, skal ikke vente til neste planlagte dose. Det bør opprettholdes et behandlingsintervall på 24 uker (med et minimum på 5 måneder) (se tabell 1).

Spesielle populasjoner

Voksne over 55 år og eldre

Basert på de begrensede dataene som er tilgjengelige (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2) er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter over 55 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering forventes å være nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering forventes å være nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Briumvi hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Etter fortynning administreres Briumvi som en intravenøs infusjon gjennom en egen slange. Infusjoner skal ikke administreres som et intravenøst «push» eller bolus.

Tabell 1: Dose og tidsplan

	Mengde og volum	Infusjonshastighet	Varighet¹
Første infusjon	150 mg i 250 ml	- Start med 10 ml per time i de første 30 minuttene - Øk til 20 ml per time i de neste 30 minuttene - Øk til 35 ml per time i den neste timen - Øk til 100 ml per time i de gjenværende 2 timene	4 timer
Andre infusjon (2 uker senere)	450 mg i 250 ml	- Start med 100 ml per time i de første 30 minuttene - Øk til 400 ml per time i de gjenværende 30 minuttene	1 time
Etterfølgende infusjoner (én gang hver 24. uke) ²	450 mg i 250 ml	- Start med 100 ml per time i de første 30 minuttene - Øk til 400 ml per time i de gjenværende 30 minuttene	1 time

¹ Infusjonen kan ta lenger tid hvis infusjonen avbrytes eller hastigheten reduseres.

² Den første etterfølgende infusjonen skal administreres 24 uker etter den første infusjonen.

Oppløsninger til intravenøs infusjon klargjøres ved fortynning av legemidlet i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til en endelig konsentrasjon på 0,6 mg/ml for den første infusjonen og 1,8 mg/ml for den andre infusjonen og alle etterfølgende infusjoner.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig aktiv infeksjon (se pkt. 4.4).
- Pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.4).
- Kjente aktive maligniteter.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR-er)

Symptomer på IRR kan være pyreksi, frysninger, hodepine, takykardi, kvalme, abdominalsmerter, irritasjon i halsen, erytem og anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.8).

Pasienter skal premedisineres med et kortikosteroid og et antihistamin for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av IRR-er (se pkt. 4.2). Tilføyelse av et antipyretikum (f.eks. paracetamol) kan også vurderes. Pasienter som behandles med ublituksimab skal være under observasjon under infusjonene. Pasienter skal overvåkes i minst én time etter at de første to infusjonene er fullført. Etterfølgende infusjoner krever ikke overvåkning etter infusjonen med mindre det har blitt observert IRR og/eller overfølsomhet. Leger skal informere pasienter om at det kan oppstå IRR-er i opptil 24 timer etter infusjonen.

Se pkt. 4.2 for veiledning om dosering for pasienter som opplever IRR-symptomer.

Infeksjon

Administrasjon må utsettes hos pasienter med en aktiv infeksjon, inntil infeksjonen har gått over.

Det anbefales å verifisere pasientens immunstatus før dosering ettersom pasienter med svært nedsatt immunforsvar (f.eks. signifikant nøytrofopeni eller lymfopeni) ikke skal behandles (se pkt. 4.3 og 4.8).

Ublituksimab har potensial for alvorlige, noen ganger livstruende eller dødelige, infeksjoner (se pkt. 4.8).

De fleste av de alvorlige infeksjonene som oppsto i kontrollerte kliniske studier med relapserende former for multippel sklerose (RMS), gikk over. Det oppsto 3 infeksjonsrelaterte dødsfall, som alle var pasienter behandlet med ublituksimab. Infeksjonene som førte til dødsfall, var encefalitt etter meslinger, lungebetennelse og postoperativ salpingitt etter en ektopisk graviditet.

Progressiv multifokal levkoencefalopati (PML)

I svært sjeldne tilfeller har JC-virusinfeksjon (John Cunningham) som har resultert i PML, blitt observert hos pasienter behandlet med anti-CD20-antistoffer, og er som regel knyttet til risikofaktorer (f.eks. pasientpopulasjon, lymfopeni, høy alder og behandling med flere immunsuppressive midler samtidig).

Leger skal være årvåkne for tidlige tegn og symptomer på PML, som kan omfatte enhver ny debut eller forverring av nevrologiske tegn eller symptomer, da disse kan ligne på MS-sykdom.

Hvis PML mistenkes, må dosering med ublituksimab ikke gis. Det bør også vurderes evaluering som inkluderer MR-skanning (magnetresonanstomografi), fortrinnsvis med kontrastvæske (sammenlignet med MR før behandling), bekreftende testing av cerebrospinalvæske (CSF) for JC-virus-DNA (deoksyribonukleinsyre) og gjentatte nevrologiske vurderinger. Hvis PML bekreftes, må behandlingen seponeres permanent.

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

HBV-reaktivering, som i noen tilfeller resulterer i fulminant hepatitt, leversvikt og død, har blitt observert hos pasienter behandlet med anti-CD20-antistoffer.

Det skal utføres HBV-screening hos alle pasienter før igangsetting av behandling, i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv HBV (dvs. en aktiv infeksjon bekreftet av positive resultater for HBsAg- og anti-HB-testing) skal ikke behandles med ublituksimab. Pasienter med positiv serologi (dvs. negative for HBsAG og positive for HB-kjerneantistoff (HBcAb+) eller som er bærere av HBV (positive for overflateantigen, HBsAg+), skal rådføre seg med leversykdomsspesialister før oppstart av behandling, og skal overvåkes og behandles i henhold til lokale medisinske standarder for å forhindre reaktivering av hepatitt B.

Vaksinasjoner

Sikkerheten av immunisering med levende eller svekkede vaksiner under eller etter behandling, har ikke blitt undersøkt, og vaksinasjon med svekkede eller levende vaksiner anbefales ikke under behandling og ikke før B-celler er fulltallige igjen (se pkt. 5.1).

Når det gjelder levende eller svekkede vaksiner, skal all immunisering administreres i henhold til retningslinjene for immunisering minst 4 uker før behandlingsoppstart, og minst 2 uker før behandlingsoppstart for inaktiverede vaksiner.

Vaksinasjon av spedbarn født av mødre behandlet med ublituksimab under graviditeten

Hos spedbarn født av mødre behandlet med ublituksimab under graviditeten, skal levende eller svekkede vaksiner ikke administreres før det har blitt bekreftet at B-celle-tallene er gjenopprettet. B-celle-deplesjon hos disse spedbarna kan øke risikoene assosiert med levende eller svekkede vaksiner. Det anbefales å måle verdiene for CD19-positive B-celler hos nyfødte og spedbarn før vaksinasjon.

Inaktiverede vaksiner kan administreres som indisert før tilfriskning etter B-celle-deplesjon. Det bør imidlertid vurderes å evaluere vaksineimmunrespons, inkludert konsultasjon med en kvalifisert spesialist, for å fastslå om det ble utløst en beskyttende immunrespons.

Vaksinasjonens sikkerhet og timing bør drøftes med spedbarnets lege (se pkt. 4.6).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Vaksinasjoner

Sikkerheten av immunisering med levende eller svekkede vaksiner etter behandling, har ikke blitt undersøkt, og vaksinasjon med svekkede eller levende vaksiner anbefales ikke under behandling eller før B-celler er fulltallige igjen (se pkt. 4.4 og 5.1).

Immunsuppressive midler

Det anbefales ikke å bruke andre immunsuppressive midler samtidig med ublituksimab bortsett fra kortikosteroider for symptomatisk behandling av angrep.

Ved oppstart av Briumvi etter en immunsuppressiv behandling, eller ved oppstart av immunsuppressiv behandling etter Briumvi, bør potensialet for overlappende farmakodynamiske effekter tas i betraktning (se pkt. 5.1, Farmakodynamiske effekter). Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av Briumvi der farmakodynamikken av andre sykdomsmodifiserende MS-behandlinger tas i betraktning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon mens de får ublituksimab og i minst 4 måneder etter den siste infusjonen (se under og pkt. 5.1 og 5.2).

Graviditet

Ublituksimab er et monoklonalt antistoff av en undertype av immunglobulin G1 og immunglobuliner er kjent for krysse placentabarrieren.

Det er begrenset mengde data på bruk av ublituksimab hos gravide kvinner. Det bør vurderes å utsette vaksinasjon med levende eller svekkede vaksiner for nyfødte og spedbarn født av mødre som har blitt eksponert for ublituksimab under graviditet. Det har ikke blitt samlet inn data om B-celletall hos nyfødte og spedbarn eksponert for ublituksimab, og den potensielle varigheten av B-celledepleksjon hos nyfødte og spedbarn er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Forbigående perifer B-celledepleksjon og lymfocytopeni har blitt rapportert hos spedbarn født av mødre eksponert for andre anti-CD20 antistoffer under graviditet.

Reproduksjonstoksisitet ble observert i studier om pre- og postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Briumvi skal unngås under graviditet med mindre den potensielle fordelen for moren veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om ublituksimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humane IgG-er skilles ut i morsmelk de første dagene etter fødselen og reduseres til lave konsentrasjoner kort tid etterpå. En risiko for spedbarn som ammes kan derfor ikke utelukkes i denne korte perioden. Etter denne perioden kan ublituksimab brukes under amming hvis det er klinisk nødvendig.

Fertilitet

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for reproduksjonsorganer basert på studier av generell toksisitet hos krabbemakaker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Briumvi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De viktigste og oftest rapporterte bivirkningene er IRR-er (45,3 %) og infeksjoner (55,8 %).

Bivirkningstabell

Tabell 2 sammenfatter bivirkningene som har blitt rapportert i tilknytning med bruken av ublituksimab. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært vanlige ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkningene er angitt med synkende frekvens i hvert organklasser- og frekvensgruppe.

Tabell 2: Bivirkninger

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon i øvre luftveier Luftveisinfeksjoner	Herpesvirusinfeksjoner Infeksjon i nedre luftveier	Encefalitt, meningitt Meningoencefalitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i ekstremiteter	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner ¹		

¹ Symptomer rapportert som IRR-er innen 24 timer etter infusjonen, er beskrevet nedenfor under «Infusjonsrelaterte reaksjoner».

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I aktiv-kontrollerte RMS-studier inkluderte symptomene på IRR pyreksi, frysninger, hodepine, takykardi, kvalme, abdominalsmerter, irritasjon i halsen, erytem og anafylaktisk reaksjon. Alvorlighetsgraden av IRR-er var hovedsakelig mild til moderat. Forekomsten av IRR-er hos pasienter behandlet med ublituksimab var 45,3 %, der den høyeste forekomsten var i forbindelse med den første infusjonen (40,4 %). Forekomsten av IRR-er var 8,6 % med den andre infusjonen og deretter redusert. 1,7 % av pasienter opplevde IRR-er som førte til avbrudd i behandlingen. 0,4 % av pasienter opplevde alvorlige IRR-er. Det var ingen dødelige IRR-er.

Infeksjon

I aktiv-kontrollerte RMS-studier var andelen av pasienter som opplevde en alvorlig infeksjon med ublituksimab, 5,0 % sammenlignet med 2,9 % i teriflunomidgruppen. Den samlede forekomsten av infeksjoner hos pasienter behandlet med ublituksimab var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med teriflunomid (henholdsvis 55,8 % kontra 54,4 %). Alvorlighetsgraden av infeksjonene var hovedsakelig mild til moderat og besto primært av luftveisrelaterte infeksjoner (for det meste nasofaryngitt og bronkitt). Infeksjoner i øvre luftveier oppsto hos 33,6 % av pasienter behandlet med ublituksimab og 31,8 % av pasienter behandlet med teriflunomid. Infeksjoner i nedre luftveier oppsto hos 5,1 % av pasienter behandlet med ublituksimab og 4,0 % av pasienter behandlet med teriflunomid.

Avvik i laboratorieprøver

Reduksjon i immunglobulin

I aktiv-kontrollerte RMS-studier resulterte behandling med ublituksimab i en reduksjon i totale immunglobuliner over den kontrollerte perioden av studiene, hovedsakelig drevet av en reduksjon i IgM. Andelen av pasienter som ved baseline rapporterte IgG, IgA og IgM under den nedre normalgrensen (LLN) hos pasienter behandlet med ublituksimab, var henholdsvis 6,3 %, 0,6 % og 1,1 %. Etter behandling var andelen av pasienter behandlet med ublituksimab, som rapporterte IgG, IgA og IgM under nedre normalgrense ved 96 uker, henholdsvis 6,5 %, 2,4 % og 20,9 %.

Lymfocytter

I aktiv-kontrollerte RMS-studier ble det observert en forbigående reduksjon i lymfocytter hos 91 % av ublituksimabpasienter ved uke 1. De fleste av lymfocyttereduksjonene ble kun observert én gang for en gitt pasient behandlet med ublituksimab og gikk over innen uke 2. På det tidspunktet rapporterte bare

7,8 % av pasientene en reduksjon i lymfocytter. Alle reduksjoner i lymfocytter hadde alvorlighetsgrad grad 1 ($< \text{LLN } 800 \text{ celler/mm}^3$) og 2 (mellom 500 og 800 celler/mm^3).

Nøytrofiltall

I aktiv-kontrollerte RMS-studier ble det observert en reduksjon i nøytrofiltall $< \text{LLN}$ hos 15 % av ublituksimabpasienter sammenlignet med 22 % av pasienter behandlet med teriflunomid. De fleste nøtrophilreduksjonene var forbigående (kun én gang for en gitt pasient behandlet med ublituksimab) og var grad 1 (mellom $< \text{LLN}$ og $1\,500 \text{ celler/mm}^3$) og 2 (mellom $1\,000$ og $1\,500 \text{ celler/mm}^3$) i alvorlighetsgrad. Omkring 1 % av pasientene i ublituksimabgruppen hadde nøytropeni av grad 4 kontra 0 % i teriflunomidgruppen. En pasient behandlet med ublituksimab med nøytropeni av grad 4 ($< 500 \text{ celler/mm}^3$) trengte spesifikk behandling med granulocyttekolonistimulerende faktor.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier av RMS med doser som er høyere enn den godkjente intravenøse dosen av ublituksimab. Den høyeste dosen som har blitt testet til dags dato hos RMS-pasienter, er 600 mg (fase II terapeutisk eksplorative studie med RMS). Bivirkningene var i samsvar med sikkerhetsprofilen for ublituksimab i de pivotale kliniske studiene.

Det finnes ingen spesifikk antidot i tilfelle av en overdose. Infusjonen må avbrytes umiddelbart, og pasienten skal observeres for IRR-er (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AG14.

Virkningsmekanisme

Ublituksimab er et kimært monoklonalt antistoff som selektivt retter seg mot CD20-uttrykkende celler.

CD20 er et celleoverflateantigen som finnes på pre-B-celler, modne celler og hukommelses-B-celler, men som ikke uttrykkes på lymfoide stamceller eller plasmaceller. Når ublituksimab binder seg til CD20, induseres lyses av CD20⁺-B-celler primært gjennom antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC) og i mindre grad gjennom komplementavhengig cytotoxicitet (CDC). På grunn av et spesifikt glykosyleringsmønster i Fc-regionen viser ublituksimab en økt affinitet overfor FcγRIIIa (CD16) og antistoffavhengig cellulær cytolyse mot B-celler.

Farmakodynamiske effekter

Behandling med ublituksimab fører til rask depleksjon av CD19⁺-celler i blodet innen første dag etter behandling som en forventet farmakologisk effekt. Dette ble opprettholdt gjennom hele behandlingsperioden. I forbindelse med B-celletall brukes CD19 ettersom tilstedeværelsen av ublituksimab forstyrrer assayets gjenkjennelse av CD20.

I fase III-studiene resulterte behandling med ublituksimab i en median reduksjon på 97 % av CD19+ B-celletall fra baselineverdier etter første infusjon i begge studiene og forble tørt ved dette nivået så lenge doseringen varte.

I fase III-studiene viste 5,5 % av pasientene B-cellereplesjon mellom hver dose av ublituksimab (> nedre normalgrense (LLN) eller baseline) på minst ett tidspunkt.

Den lengste oppfølgingstiden etter siste ublituksimabinfusjon i fase III-studiene indikerte at median tid til B-cellereplesjon (retur til baseline/LLN, det som kom først) var 70 uker.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av ublituksimab ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, dobbel-dummy, aktiv komparator-kontrollerte kliniske studier (ULTIMATE I og ULTIMATE II), med identiske design, hos pasienter med RMS (i henhold til McDonald-kriterier 2010) og bevis på sykdomsaktivitet (som definert av kliniske funn eller bildefunn) innen de to foregående årene. Studiedesign og baselinekarakteristikker for studiepopulasjonen er oppsummert i tabell 3.

Demografiske karakteristikker og baselinekarakteristikker var velbalansert over de to behandlingsgruppene. Pasienter skulle motta enten: (1) ublituksimab 450 mg pluss oral placebo; eller (2) teriflunomid 14 mg pluss placeboinfusjon. Oral behandling (aktiv eller placebo) skulle starte på uke 1, dag 1, og behandlingen skulle fortsette til siste dag av uke 95. Infusjoner (aktive eller placebo) skulle begynne på uke 1, dag 1 ved 150 mg og deretter øke til 450 mg på uke 3, dag 15, og fortsette ved 450 mg på uke 24, uke 48 og uke 72.

Tabell 3: Studiedesign, demografiske karakteristikk og baselinekarakteristikk

Studienavn	Studie 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studie 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Studiedesign				
Pasientpopulasjon	Pasienter med RMS			
Sykdomshistorikk ved screening	Minst to angrep i de foregående to årene, ett angrep innen det foregående året eller tilstedeværelse av en T1-gadolinium-forsterkende (Gd) lesjon i det foregående året. EDSS* mellom 0 og 5,5, inklusiv			
Studievarighet	2 år			
Behandlingsgrupper	Gruppe A: Ublituximab 450 mg i.v.-infusjon + oral placebo Gruppe B: Teriflunomid 14 mg oral + i.v.-infusjon placebo			
Baselinekarakteristikker	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Gjennomsnittlig alder (år)	36,2	37,0	34,5	36,2
Aldersområde (år) ved innmelding	18-55	18-55	18-55	18-55
Kjønnsfordeling (% menn / % kvinner)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet siden diagnose (år)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pasienter som er naive for tidligere sykdomsmodifiserende behandling (%)**	59,8	59,1	50,7	57,0
Gjennomsnittlig antall angrep i det foregående året	1,3	1,4	1,3	1,2
Gjennomsnittlig EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Proporsjon av pasienter med Gd-forsterkende T1-lesjoner	43,2	42,3	51,8	49,6

* Expanded Disability Status Scale (Skala for utvidet uførhetsstatus)

** Pasienter som ikke hadde vært behandlet med noen RMS-medisin i de 5 årene før randomisering.

Viktige kliniske og MR-effekterresultater er angitt i tabell 4.

Resultatene av disse studiene viser at ublituximab undertrykket angrep og subklinisk sykdomsaktivitet målt ved hjelp av MR, signifikant, sammenlignet med oral teriflunomid 14 mg.

Tabell 4: Viktige kliniske endepunkter og MR-endepunkter fra studiene ULTIMATE I og ULTIMATE II

	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
Endepunkter	Ublituksimab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituksimab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Kliniske endepunkter ¹				
Årlig attackforekomst (ARR, Annualised Relapse Rate) (primært endepunkt)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relativ reduksjon	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Andel av pasienter som var attackfrie ved 96 uker	86 %	74 %	87 %	72 %
Andel av pasienter med 12-ukers bekreftet progresjon av uførhet ^{2,3}	5,2 % ublituksimab kontra 5,9 % teriflunomid			
Risikoreduksjon (samlet analyse) ⁴	16 % (p = 0,5099)			
Andel av pasienter uten sykdomsaktivitet av noe slag (NEDA, No Evidence of Disease Activity)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
MR-endepunkter ⁵				
Gjennomsnittlig antall T1 Gd-forsterkende lesjoner per MR-skanning ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Relativ reduksjon	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Gjennomsnittlig antall nye og/eller voksende T2 hyperintense lesjoner per MR-skanning ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Relativ reduksjon	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

¹ Basert på modifisert intent to treat-populasjon (mITT), definert som alle randomiserte pasienter som mottok minst én infusjon av studielegemidlet og hadde én effektvurdering ved baseline og etter baseline. ULTIMATE I: ublituksimab (N = 271), teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomid (N = 272).

² Data prospektivt samlet fra studie 1 og studie 2: ublituksimab (N = 543), teriflunomid (N = 546).

³ Definert som en økning på 1,0 poeng eller mer fra baseline EDSS-score for pasienter med baselinescore på 5,5 eller mindre eller 0,5 eller mer når baselinescoren er mer enn 5,5, Kaplan-Meier-estimer ved uke 96.

⁴ Basert på hazard ratio.

⁵ Basert på MR-mITT-populasjon (mITT-pasienter som har fått utført MR ved baseline og etter baseline). ULTIMATE I: ublituksimab (N = 265), teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: ublituksimab (N = 272), teriflunomid (N = 267).

⁶ Ved uke 96.

⁷ Nominell p-verdi

Immunogenisitet

Serumprøver fra pasienter med RMS ble testet for antistoffer mot ublituksimab under behandlingsperioden. 81 % av pasienter behandlet med ublituksimab, testet positivt for anti-legemiddel-antistoffer (ADA) på ett eller flere tidspunkter i løpet av den 96 uker lange behandlingsperioden i kliniske studier av effekt og sikkerhet. ADA var generelt sett forbigående (ved uke 96 var 18,5 % av pasientene ADA-positive). Nøytraliserende aktivitet ble påvist hos 6,4 % av pasienter behandlet med ublituksimab. Tilstedeværelsen av ADA eller nøytraliserende antistoffer hadde ingen observerbar innvirkning på sikkerhet eller effekt av ublituksimab.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ublituksimab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av multipl sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I RMS-studiene ble farmakokinetikken (PK) til ublituksimab etter gjentatte intravenøse infusjoner, beskrevet ved hjelp av en todelt modell med førsteordens eliminering og med PK-parametre som er vanlige for et IgG1-monoklonalt antistoff. Ublituksimabesponeringer økte på en doseproporsjonal måte (dvs. lineær farmakokinetikk) over doseområdet 150 til 450 mg hos pasienter med RMS. Administrasjon av 150 mg ublituksimab ved hjelp av intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av 450 mg ublituksimab ved hjelp av intravenøs infusjon over én time på dag 15, uke 24 og uke 48 førte til en geometrisk gjennomsnittlig steady-state AUC på 3 000 mikrog/ml per dag (CV = 28 %) og en gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon på 139 mikrog/ml (CV = 15 %).

Absorpsjon

Ublituksimab administreres som en intravenøs infusjon. Det har ikke blitt utført noen studier med andre administrasjonsveier.

Distribusjon

I den farmakokinetiske populasjonsanalysen av ublituksimab ble det sentrale distribusjonsvolumet estimert til å være 3,18 l, og det perifere distribusjonsvolumet var estimert til å være 3,6 l.

Biotransformasjon

Metabolismen til ublituksimab har ikke blitt undersøkt direkte ettersom antistoffer hovedsakelig fjernes ved hjelp av katabolisme (dvs. nedbrytning til peptider og aminosyrer).

Eliminasjon

Etter intravenøs infusjon av 150 mg ublituksimab på dag 1 etterfulgt av 450 mg ublituksimab på dag 15, uke 24 og uke 48, ble det estimert at den gjennomsnittlige terminale halveringstiden for ublituksimab er 22 dager.

Spesielle populasjoner

Pediatrici

Det har ikke blitt utført noen studier for å undersøke farmakokinetikken til ublituksimab hos barn og ungdom < 18 år.

Voksne over 55 år

Det finnes ingen egne PK-studier om ublituksimab hos pasienter ≥ 55 år på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt utført noen bestemte studier om ublituksimab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i de kliniske studiene. Det finnes ingen erfaring med pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ettersom ublituksimab ikke utskilles via urin, er det imidlertid ikke forventet at pasienter med nedsatt nyrefunksjon trenger dosejustering.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført noen bestemte studier om ublituksimab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Ettersom levermetabolismen til monoklonale antistoffer som ublituksimab er ubetydelig, forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon skal ha noen innvirkning på farmakokinetikken. Det forventes derfor ikke at pasienter med nedsatt leverfunksjon trenger dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og *in vitro* mutagenitet. Det har ikke blitt utført studier av karsinogenitet med ublituksimab.

I en forbedret studie av pre- og postnatal utvikling ble drektige krabbemakaker administrert ukentlige intravenøse doser med ublituksimab på 30 mg/kg (korresponderer til AUC 26 ganger AUC hos pasienter ved maksimal anbefalt dose) under enten første, andre eller tredje trimester av drektigheten, noe som resulterte i nær død for mor og fostertap. Patologisk observasjon hos eksponerte hunner involverte flere organsystemer (tromber i flere organer, vaskulær nekrose i tarmen og lever, betennelse og ødem i lunger og hjertet) samt i placenta, og disse funnene var i samsvar med immunmedierte bivirkninger sekundært for immunogenisitet.

Det var fravær av fødselsmisdannelser hos hunner eksponert under første trimester av drektigheten. Ublituksimabrelaterte eksterne, viscerale og skjelettrelaterte misdannelser ble notert hos to unger fra hunner behandlet under drektighetens andre trimester. Evalueringer av histopatologi avdekket minimal til moderat degenerering/nekrose i hjernen. Funn hos fostre omfattet kontrakturer og unormal fleksjon av flere lemmer og hale, forkortet kjevebein, forlenget calvarium, forstørrede ører og/eller kranio-mandibulære misdannelser som ble tilskrevet hjernenekrose. Disse funnene var potensielt relatert til den immungene responsen til ublituksimab hos hunnene, noe som påvirket utvekslingen av næringsstoffer gjennom placenta.

Det ble ikke vurdert om ublituksimab var til stede i morsmelken.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Natriumsitrat (E 331)
Polysorbat 80 (E 433)
Saltsyre (for justering av pH) (E 507)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Fortynnet oppløsning til intravenøs infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og betingelsene før bruk ansvaret til brukeren og bør normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur, med mindre fortynningen finner sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke ristes eller fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 ml konsentrat i et hetteglass av glass. Pakningsstørrelser på 1 eller 3 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for fortynning

Briumvi skal klargjøres av helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk. Hetteglasset skal ikke ristes.

Produktet er kun tiltenkt for engangsbruk.

Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller hvis den inneholder fremmedlegemer.

Dette legemidlet må fortynnes før administrasjon. Oppløsningen for intravenøs administrasjon klargjøres ved at produktet fortynnes i en infusjonspose med isotonisk natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det har ikke blitt observert noen uforlikeligheter mellom ublituksimab og poser og i.v.-administrasjonssett av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO).

For den første infusjonen skal ett hetteglass av produktet fortynnes i en infusjonspose (150 mg/250 ml) til en endelig konsentrasjon på omkring 0,6 mg/ml.

For etterfølgende infusjoner skal tre hetteglass av produktet fortynnes i en infusjonspose (450 mg/250 ml) til en endelig konsentrasjon på omkring 1,8 mg/ml.

Innholdet i infusjonsposen skal være ved romtemperatur (20 °C-25 °C) før infusjonen starter.

Hvis en intravenøs infusjon ikke kan fullføres på samme dag, skal den gjenværende oppløsningen kastes.

Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Briumvi 150 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ublituksimab
150 mg/6 ml
Til intravenøs bruk etter fortynning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 150 mg ublituksimab i 6 ml (25 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Natriumsitrat
Polysorbat 80
Saltsyre
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
150 mg/6 ml
1 hetteglass
3 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning.
Hetteglasset skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1730/001 (pakning med 1 hetteglass)
EU/1/23/1730/002 (pakning med 3 hetteglass)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Briumvi 150 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, sterilt konsentrat
ublituksimab
Til intravenøs i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

150 mg/6 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Briumvi 150 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ublituksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Briumvi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Briumvi
3. Hvordan Briumvi gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Briumvi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Briumvi er og hva det brukes mot

Hva Briumvi er

Briumvi inneholder virkestoffet ublituksimab. Det er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff. Antistoff virker ved at det fester seg til bestemte mål i kroppen din.

Hva Briumvi brukes mot

Briumvi brukes til å behandle voksne med relapserende former for multippel sklerose (RMS) der pasienter har attacker (relaps) etterfulgt av perioder med mildere symptomer eller uten symptomer.

Hva er multippel sklerose

Multippel sklerose (MS) berører sentralnervesystemet, spesielt nervene i hjernen og ryggraden. Når man har MS, virker ikke de hvite blodcellene som kalles B-celler og er en del av immunforsvaret (kroppens forsvarssystem), som de skal, og angriper et beskyttende lag (som kalles myelinskjeden) rundt nerveceller, noe som forårsaker betennelse og skade. Når myelinskjeden brytes ned, slutter nervene å virke som de skal, og det fører til symptomene på MS. MS-symptomene avhenger av hvilken del av sentralnervesystemet som er berørt, og kan inkludere problemer med gange og balanse, muskelsvakhet, nummenhet, dobbelt- og tåkesyn, dårlig koordinasjonsevne og blæreproblemer.

Ved relapserende former for MS har pasienten gjentatte attacker av symptomer (relaps) som kan dukke opp plutselig på noen få timer eller langsomt over flere dager. Symptomene går over eller forbedres mellom attackene, men skade kan bygges opp og føre til permanent uførhet.

Hvordan Briumvi virker

Briumvi virker ved at det fester seg til et mål som heter CD20 på overflaten av B-celler. B-celler er en type hvit blodcelle som er en del av immunforsvaret. Ved multippel sklerose angriper immunforsvaret det beskyttende laget rundt nervecellene. B-celler er involvert i denne prosessen. Briumvi tar sikte på og fjerner B-celler og reduserer dermed sjansen for et angrep, demper symptomer og bremser progresjonen av sykdommen.

2. Hva du må vite før du får Briumvi

Du må ikke få Briumvi:

- dersom du er **allergisk** overfor ublituksimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du lider av en alvorlig infeksjon
- dersom du har blitt fortalt at det er et alvorlig problem med immunforsvaret ditt eller
- dersom du har kreft

Snakk med lege hvis du er usikker før du får Briumvi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Briumvi dersom noe av det følgende gjelder deg. Det kan hende legen din velger å utsette behandlingen din med Briumvi eller bestemmer at du ikke kan få Briumvi dersom:

- du har en **infeksjon**. Legen venter til infeksjonen går over før du får Briumvi.
- du noen gang har hatt **hepatitt B** eller er en bærer av hepatitt B-viruset. Dette er fordi medisiner som Briumvi kan få hepatitt-viruset til å bli aktivt igjen. Før behandlingen med Briumvi kommer legen til å sjekke om du er i risikozonen for hepatitt-B-infeksjon. Pasienter som har hatt hepatitt B eller er bærere av hepatitt B må ta en blodprøve og blir overvåket av en lege for tegn på hepatitt B-infeksjon.
- du nylig har fått en vaksine eller kan bli gitt en vaksine i nær framtid.
- dersom du har **kreft**, eller dersom du har hatt kreft tidligere. Det kan hende legen din velger å utsette behandlingen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

- De vanligste bivirkningene med Briumvi-behandling er infusjonsrelaterte reaksjoner, typer av allergiske reaksjoner som utvikler seg under eller kort tid etter at du har fått medisinen. Disse kan være alvorlige.
- Symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon kan være:
 - hud som klør
 - elveblest
 - rødhet i ansiktet eller huden
 - irritasjon i halsen
 - pustevansker
 - hevelse i tunge eller hals
 - hvesing
 - frysninger
 - feber
 - hodepine
 - svimmelhet
 - en følelse av å nesten besvime
 - kvalme

- magesmerter (buksmerter)
- rask hjerterytme
- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får eller tror du får en hvilken som helst infusjonsrelatert reaksjon.** Infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå i løpet av infusjonen eller i inntil 24 timer etter infusjonen.
- For å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner kommer legen til å gi deg andre legemidler før hver infusjon av Briumvi (se avsnitt 3), og du blir nøye overvåket under den første infusjonen.
- Dersom du får en infusjonsrelatert reaksjon, kan det hende legen må stoppe infusjonen eller bremse infusjonshastigheten.

Infeksjoner

- Snakk med legen din før du får Briumvi dersom du har eller tror du har en infeksjon. Legen venter til infeksjonen går over før du får Briumvi.
- Det kan hende du lettere får infeksjoner med Briumvi. Dette er fordi immuncellene som Briumvi tar sikte på, også bidrar til å bekjempe infeksjoner.
- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du har en infeksjon eller noen av de følgende tegnene på infeksjon under eller etter behandling med Briumvi:**
 - feber eller frysninger
 - hoste som ikke går over
 - herpes (for eksempel munnsår, helvetesild eller sår på kjønnsorganene)
- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du tror MS-en din blir verre eller hvis du merker noen nye symptomer.** Dette er på grunn av en veldig sjelden og livstruende infeksjon på hjernen som heter «progressiv multifokal levkoencefalopati» (PML), som kan gi symptomer som ligner på MS-symptomer. PML kan oppstå hos pasienter som tar legemidler som Briumvi og andre legemidler som brukes til å behandle MS.
- **Fortell partneren eller omsorgspersonen din** om Briumvi-behandlingen din. Det kan hende de legger merke til symptomer på PML som du ikke legger merke til, for eksempel hukommelsessvikt, problemer med å tenke, problemer med å gå, synstap, endringer i måten du snakker på. Dette er ting legen din kanskje må undersøke.

Vaksinasjoner

- Snakk med lege dersom du har nylig har fått en vaksine eller kan bli gitt en vaksine i nær framtid.
- Legen kommer til å undersøke om du trenger noen vaksinasjoner før du starter behandlingen med Briumvi. Du skal få en type vaksine som kalles en levende eller svekket vaksine, minst 4 uker før du starter behandlingen med Briumvi. Mens du blir behandlet med Briumvi, skal du ikke få noen levende eller svekkede vaksiner før legen din forteller deg at immunforsvaret ditt ikke lenger er nedsatt.
- Når det er mulig, bør du få andre typer vaksiner som kalles inaktiverede vaksiner, minst 2 uker før du starter behandlingen med Briumvi. Snakk med legen din dersom du vil ta noen inaktiverede vaksiner mens du blir behandlet med Briumvi.

Barn og ungdom

Briumvi er ikke tiltenkt for bruk hos barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke ennå har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Briumvi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du snakker med legen din:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller kan komme til å bruke legemidler som berører immunforsvaret, for eksempel kjemoterapi, immunsuppressive midler (bortsett fra kortikosteroider) eller andre legemidler som brukes til å behandle MS. Dette er fordi de kan ha en ekstra virkning på immunforsvaret.
- dersom du planlegger å ta noen vaksiner (se «Advarsler og forsiktighetsregler» over).

Snakk med legen din før du får Briumvi dersom noe av det ovenstående gjelder deg (eller du ikke er sikker).

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du får Briumvi dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi Briumvi kan gå over i morkaken og ha innvirkning på fosteret.
- Ikke bruk Briumvi dersom du er gravid, med mindre du har snakket med legen din om det. Legen din kommer til å veie opp fordelene ved at du tar Briumvi mot risikoen for barnet.
- Dersom du får et barn og du fikk Briumvi under graviditeten, er det viktig at du forteller barnets lege om at du fikk Briumvi, slik at legen kan anbefale når barnet bør vaksineres.
- Det er ikke kjent om Briumvi skilles ut i morsmelk. Snakk med legen din om den beste måten å mate barnet ditt på dersom du får Briumvi.

Prevensjon for kvinner

Dersom du kan bli gravid (unntatt), må du bruke prevensjon:

- under behandling med Briumvi og
- i minst 4 måneder etter den siste infusjonen med Briumvi.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at Briumvi påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Briumvi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Briumvi gis

Du får Briumvi av en lege eller sykepleier som har erfaring i bruken av denne behandlingen. De kommer til å følge nøye med på deg mens du får dette legemidlet. Det er i tilfelle du får noen bivirkninger. Du kommer alltid til å få Briumvi intravenøst (intravenøs infusjon).

Legemidler du får før du gis Briumvi

Før du gis Briumvi, kommer du til å få andre legemidler for å forhindre eller redusere mulige bivirkninger, for eksempel infusjonsrelaterte reaksjoner (se avsnittene 2 og 4 for informasjon om infusjonsrelaterte reaksjoner).

Du får et kortikosteroid og et antihistamin før hver infusjon, og det kan også hende du får andre legemidler for å redusere feber.

Hvor mye og hvor ofte du får Briumvi

- Den første dosen av Briumvi er på 150 mg. Denne infusjonen kommer til å ta 4 timer.
- Den andre dosen av Briumvi er på 450 mg og blir gitt 2 uker etter den første dosen. Denne infusjonen kommer til å ta 1 time.
- Etterfølgende doser av Briumvi er på 450 mg gitt 24 uker etter den første dosen og hver 24. uke etter. Disse infusjonene kommer til å ta 1 time.

Hvordan Briumvi gis

- Du får Briumvi av en lege eller sykepleier. Briumvi må fortynnes før du får det. Fortynningen utføres av helsepersonell. Du får en infusjon i en blodåre (intravenøs infusjon).
- Du blir nøye overvåket mens du får Briumvi og i minst 1 time etter de to første infusjonene har blitt gitt. Dette er i tilfelle du får noen bivirkninger, for eksempel infusjonsrelaterte reaksjoner. Infusjonen kan bremses, stoppes midlertidig eller stoppes permanent hvis du får noen infusjonsrelaterte reaksjoner, avhengig av hvor alvorlig den er (se avsnittene 2 og 4 for informasjon om infusjonsrelaterte reaksjoner).

Dersom du går glipp av en infusjon med Briumvi

- Hvis du går glipp av en infusjon med Briumvi, må du snakke med legen og avtale å ta den så fort som mulig. Ikke vent til neste planlagte infusjon.
- For å dra full nytte av Briumvi er det viktig at du får hver infusjon til riktig tid.

Dersom du avbryter behandling med Briumvi

- Det er viktig at du fortsetter behandlingen så lenge du og legen din fastslår at den hjelper deg.
- Noen bivirkninger kan være knyttet til å ha et lavt nivå av B-celler. Når du stopper Briumvi-behandlingen, kan du fortsette å oppleve slike bivirkninger inntil B-cellene dine er tilbake på et normalt nivå.
- Du må fortelle legen din når du fikk siste Briumvi-infusjon før du begynner å ta noen andre legemidler.

Spør lege hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert med Briumvi:

Alvorlige bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

- Infusjonsrelaterte reaksjoner er den vanligste bivirkningen ved Briumvi-behandling (svært vanlig: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer). I de fleste tilfellene er det milde reaksjoner, men noen alvorlige reaksjoner kan oppstå.
- **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen tegn eller symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon under infusjonen eller inntil 24 timer etter infusjonen.** Symptomer kan omfatte, men er ikke begrenset til:
 - hud som klør
 - elveblest
 - rødhet i ansiktet eller huden

- irritasjon i halsen
- pustevansker
- hevelse i tunge eller hals
- hvesing
- frysninger
- feber
- hodepine
- svimmelhet
- en følelse av å nesten besvime
- kvalme
- magesmerter (buxmerter)
- rask hjerterytme
- Hvis du har en infusjonsrelatert reaksjon, får du legemidler for å behandle den, og det kan hende infusjonen må bremses eller stoppes. Når reaksjonen har stoppet, kan det hende at infusjonen kan fortsette. Hvis den infusjonsrelaterte reaksjonen er livstruende, kommer legen til å stoppe behandlingen med Briumvi permanent.

Infeksjoner

- Det kan hende du lettere får infeksjoner med Briumvi. Noen av dem kan være alvorlige. De følgende infeksjonene har blitt sett hos pasienter behandlet med Briumvi ved MS:
 - **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
 - infeksjoner i øvre luftveier (infeksjoner i nese og hals)
 - luftveisinfeksjoner
 - **Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)
 - infeksjoner i nedre luftveier (infeksjon i lungene, for eksempel bronkitt eller lungebetennelse)
 - herpesinfeksjoner (munnsår eller helvetesild)
 - **Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)
 - infeksjoner i den tynne hinnen rundt hjernen og ryggraden (meningitt), infeksjoner i hjernen (encefalitt) eller begge (meningoencefalitt)
- Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du merker noen av disse tegnene på infeksjon:
 - feber eller frysninger
 - hoste som ikke går over
 - herpes (for eksempel munnsår, helvetesild eller sår på kjønnsorganene)
 - hodepine med feber, nakkestivhet, lysskyhet, kvalme, forvirring, kramper, personlighetsendring, manglende koordinasjon (ataksi), endret bevissthet og/eller koma. Disse symptomene kan skyldes en infeksjon i hinnen rundt hjernen og ryggraden (meningitt), en infeksjon i hjernen (encefalitt) eller begge (meningoencefalitt), og som potensielt kan være dødelig.

Legen venter til infeksjonen går over før du får Briumvi.

Andre bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- nøyтроpeni (lave nivåer av nøyтроfiler, en type hvit blodcelle)
- smerter i ekstremitet (armer eller bein)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Briumvi

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Briumvi oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller klinikken under følgende forhold:

- Dette legemidlet skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken og hetteglassets etikett etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet skal oppbevares i et kjøleskap (2-8 °C). Det skal ikke fryses. Hetteglasset skal oppbevares i ytteresken for å beskytte mot sollys.

Det anbefales at produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og betingelsene før bruk ansvaret til helsepersonellet og bør normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2-8 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Briumvi

- Virkestoffet er ublituksimab. Hvert hetteglass inneholder 150 mg ublituksimab i 6 ml i en konsentrasjon på 25 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, natriumsitrat, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Briumvi ser ut og innholdet i pakningen

- Briumvi er en gjennomsiktig til opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning.
- Den leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Dette legemidlet er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 3 hetteglass (hetteglass av glass med 6 ml konsentrat). Ikke alle pakningsstørrelser blir nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +36 (30) 542 2071

Malta

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

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel.: +31 85 4891 608

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

(Ruotsi/Sverige)

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Sverige

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

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Les preparatomtalen for mer informasjon.

Dosering

- Første og andre dose

Den første dosen administreres som en 150 mg intravenøs infusjon (første infusjon) etterfulgt av en 450 mg intravenøs infusjon 2 uker senere (andre infusjon).

- Etterfølgende doser

Etterfølgende doser av Briumvi administreres som én 450 mg intravenøs infusjon hver 24. uke (tabell 1). Den første etterfølgende dosen på 450 mg skal administreres 24 uker etter første infusjon. Det skal være et intervall på minst 5 måneder mellom hver dose med Briumvi.

Figur 1: Dose og tidsplan for Briumvi

Første infusjon	Andre infusjon	Etterfølgende infusjoner
Dag 1	Dag 15	Hver 24. uke
		

Behandling av IRR-er før infusjonen

- Briumvi-behandling skal igangsettes og føres tilsyn med av erfarent helsepersonell med tilgang til passende medisinsk støtte for håndtering av kraftige reaksjoner, for eksempel infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR-er).
- Premedisinering for IRR-er

De følgende to premedisinene må administreres før hver Briumvi-infusjon for å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av IRR-er:

- 100 mg metylprednisolon eller 10-20 mg deksametason (eller tilsvarende) omkring 30-60 minutter før hver Briumvi-infusjon.
 - Antihistamin (f.eks. difenydramin) omkring 30-60 minutter før hver Briumvi-infusjon.
- I tillegg kan premedisinering med et antipyretikum (f.eks. paracetamol) også vurderes.

Instruksjoner for fortynning

- Briumvi skal klargjøres av helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk. Hetteglasset skal ikke ristes.
- Produktet er kun tiltenkt for engangsbruk.
- Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller hvis oppløsningen inneholder fremmedlegemer.
- Briumvi må fortynnes før administrasjon. Oppløsninger av Briumvi for intravenøs administrasjon klargjøres ved at produktet fortynnes i en infusjonspose med isotonisk 0,9 % natriumklorid. For den første infusjonen skal ett hetteglass av produktet fortynnes i en infusjonspose (150 mg/250 ml) til en endelig konsentrasjon på omkring 0,6 mg/ml. For

etterfølgende infusjoner skal tre hetteglass av produktet fortynnes i en infusjonspose (450 mg/250 ml) til en endelig konsentrasjon på omkring 1,8 mg/ml.

- Innholdet i infusjonsposen skal være ved romtemperatur før infusjonen starter.

Administrasjonsmåte

- Etter fortynning administreres Briumvi som en intravenøs infusjon gjennom en egen slange.
- Briumvi-infusjoner skal ikke administreres som et intravenøst «push» eller bolus.

Tabell 1: Dose og tidsplan for Briumvi

	Mengde og volum	Infusjonshastighet	Varighet¹
Første infusjon	150 mg i 250 ml	• Start med 10 ml per time i de første 30 minuttene • Øk til 20 ml per time i de neste 30 minuttene • Øk til 35 ml per time i den neste timen • Øk til 100 ml per time i de gjenværende 2 timene	4 timer
Andre infusjon (2 uker senere)	450 mg i 250 ml	• Start med 100 ml per time i de første 30 minuttene • Øk til 400 ml per time i de gjenværende 30 minuttene	1 time
Etterfølgende infusjoner (én gang hver 24. uke) ²	450 mg i 250 ml	• Start med 100 ml per time i de første 30 minuttene • Øk til 400 ml per time i de gjenværende 30 minuttene	1 time

¹Infusjonen kan ta lenger tid hvis infusjonen avbrytes eller hastigheten reduseres.

²Den første etterfølgende infusjonen skal administreres 24 uker etter den første infusjonen.

Behandling av IRR-er under og etter infusjonen

Pasienter skal overvåkes under infusjonen og i minst én time etter at de første to infusjonene er fullført.

Under infusjonen

- Justeringer i infusjon ved IRR-er

Se de følgende justeringene i tilfelle IRR-er oppstår under en infusjon.

Livstruende IRR-er

Hvis det er tegn på en livstruende eller invalidiserende IRR under en infusjon, må infusjonen stoppes umiddelbart og pasienten må få passende behandling. Briumvi må seponeres permanent hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Alvorlige IRR-er

Hvis en pasient opplever en alvorlig IRR, må infusjonen avbrytes umiddelbart og pasienten må få symptomatisk behandling. Infusjonen skal bare startes igjen når alle symptomer har gått over. Når infusjonen starter igjen, skal infusjonshastigheten være halvparten av det den var på tidspunktet for IRR-en. Hvis hastigheten tolereres, økes hastigheten som beskrevet i tabell 1.

Milde til moderate IRR-er

Hvis en pasient opplever en mild til moderat IRR, må infusjonen reduseres til halvparten av hastigheten som var da hendelsen oppsto. Denne reduserte hastigheten skal beholdes i minst 30 minutter. Hvis den reduserte hastigheten tolereres, kan infusjonshastigheten så økes som beskrevet i tabell 1.

Etter infusjonen

- Pasienter behandlet med Briumvi, skal være under observasjon i minst én time etter hver av de første to infusjonene er fullført, for å se etter symptomer på en IRR.
- Leger skal informere pasienter om at en IRR kan oppstå innen 24 timer av infusjonen.

Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Fortynnet oppløsning til intravenøs infusjon

- Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C-8 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og betingelsene før bruk ansvaret til brukeren og bør normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C-8 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur, med mindre fortynningen finner sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Hvis en intravenøs infusjon ikke kan fullføres på samme dag, skal den gjenværende oppløsningen kastes.