

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Briumvi 150 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg ublituximab i 6 ml med en koncentration på 25 mg/ml. Den slutliga koncentrationen efter spädning är cirka 0,6 mg/ml för den första infusionen och 1,8 mg/ml för den andra infusionen och alla efterföljande infusioner.

Ublituximab är en chimär monoklonal antikropp som produceras i en klon av cellinjen YB2/0 från myelom hos råtta genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning [sterilt koncentrat]

Klar till opalescent och färglös till svagt gul lösning.

Lösningens pH är 6,3 till 6,7 och osmolaliteten är 340 till 380 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Briumvi är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom definierad med kliniska eller bilddiagnostiska fynd (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar och som har tillgång till lämpliga medicinska resurser för att hantera svåra reaktioner såsom allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (IRR).

Premedicinering mot infusionsrelaterade reaktioner

Följande två premedicineringar ska administreras (oralt, intravenöst, intramuskulärt eller subkutant) före varje infusion för att minska frekvensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt 4.4 för ytterligare åtgärder för att minska IRR):

- 100 mg metylprednisolon eller 10-20 mg dexametason (eller motsvarande) cirka 30-60 minuter före varje infusion
- Antihistamin (t.ex. difenhydramin) cirka 30-60 minuter före varje infusion.

Dessutom kan premedicinering med ett antipyretikum (t.ex. paracetamol) övervägas.

Dosering

Första och andra dosen

Den första dosen administreras som en 150 mg intravenös infusion (första infusionen) följt av en 450 mg intravenös infusion (andra infusionen) 2 veckor senare (se tabell 1).

Efterföljande doser

Efterföljande doser administreras som en 450 mg intravenös engångsinfusion var 24:e vecka (tabell 1). Den första efterföljande dosen på 450 mg ska administreras 24 veckor efter den första infusionen.

Ett minsta intervall om 5 månader ska bibehållas mellan varje dos av ublituximab.

Infusionsjusteringar vid IRR

Livshotande IRR

Vid tecken på livshotande eller invalidiserande IRR under pågående infusion, måste infusionen omedelbart stoppas och patienten få lämplig behandling. Behandlingen måste sättas ut permanent hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Svår IRR

Om patienten drabbas av svår IRR ska infusionen omedelbart avbrytas och patienten få symtomatisk behandling. Infusionen ska endast påbörjas igen efter att alla symtom har försvunnit. När infusionen påbörjas igen, bör infusionshastigheten vara hälften av den infusionshastighet som användes vid tidpunkten för uppkomsten av IRR. Om hastigheten tolereras, bör den ökas enligt beskrivningen i tabell 1.

Mild till måttlig IRR

Om en patient drabbas av en mild till måttlig IRR, bör infusionshastigheten reduceras till hälften av hastigheten som användes vid uppkomsten av händelsen. Den reducerade hastigheten bör bibehållas under minst 30 minuter. Om den reducerade hastigheten tolereras, kan infusionshastigheten ökas enligt beskrivningen i tabell 1.

Dosjusteringar under behandling

Inga dosreduktioner rekommenderas. Vid ett dosavbrott eller en reduktion av infusionshastigheten på grund av IRR, ökar den totala infusionstiden men inte den totala dosen.

Försenade eller missade doser

Om en infusion missas, ska den administreras så snart som möjligt. Vänta inte med att administrera en fördröjd eller missad dos till nästa planerade dos. Behandlingsintervallet på 24 veckor (med ett minsta intervall på 5 månader) ska bibehållas mellan doserna (se tabell 1).

Särskilda populationer

Vuxna över 55 år samt äldre patienter

Baserat på de begränsade data som finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2) anses ingen dosjustering vara nödvändig hos patienter över 55 år.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion förväntas inte behöva dosjustering (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion förväntas inte behöva dosjustering (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Briumvi för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Efter spädning administreras Briumvi som en intravenös infusion genom en därför avsedd slang. Infusionerna ska inte administreras som snabb intravenös infusion (push) eller bolusinfusion.

Tabell 1: Dos och doseringsschema

	Mängd och volym	Infusionshastighet	Varaktighet ¹
Första infusion	150 mg i 250 ml	- Börja vid 10 ml per timme de första 30 minuterna - Öka till 20 ml per timme de följande 30 minuterna - Öka till 35 ml per timme den följande timmen - Öka till 100 ml per timme de kvarvarande 2 timmarna	4 timmar
Andra infusion (2 veckor senare)	450 mg i 250 ml	- Börja vid 100 ml per timme de första 30 minuterna - Öka till 400 ml per timme de kvarvarande 30 minuterna	1 timme
Efterföljande infusioner (en gång var 24:e vecka) ²	450 mg i 250 ml	- Börja vid 100 ml per timme de första 30 minuterna - Öka till 400 ml per timme de kvarvarande 30 minuterna	1 timme

¹ Infusionen kan ta längre tid om den avbryts eller om hastigheten sänks.

² Den första efterföljande infusionen ska administreras 24 veckor efter den första infusionen.

Lösningar för intravenös infusion bereds genom spädning av läkemedlet i en infusionspåse som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 0,6 mg/ml för den första infusionen och 1,8 mg/ml för den andra infusionen och alla efterföljande infusioner.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Svår aktiv infektion (se avsnitt 4.4).
- Patienter med svår immunsuppression (se avsnitt 4.4).
- Kända aktiva maligniteter.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Symtom på IRR kan inkludera feber, frossa, huvudvärk, takykardi, illamående, buksmärta, halsirritation, erytem och anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska premedicinera med en kortikosteroid och ett antihistamin för att minska frekvensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt 4.2). Tillägg av ett antipyretikum (t.ex. paracetamol) kan också övervägas. Patienter som behandlas med ublituximab ska observeras under infusionerna. Patienterna ska övervakas under minst en timme efter att de första två infusionerna är avslutade. Vid efterföljande infusioner krävs ingen övervakning efter avslutad infusion, såvida inte IRR och/eller överkänslighet har observerats. Läkare ska informera patienterna om att IRR kan uppkomma upp till 24 timmar efter infusionen.

Riktlinjer med avseende på dosering till patienter som upplever IRR-symtom finns i avsnitt 4.2.

Infektion

Hos patienter med aktiv infektion, ska administreringen skjutas upp tills infektionen har gått över.

Patientens immunstatus bör kontrolleras före dosering, eftersom patienter med svår immunsuppression (t.ex. svår neutropeni eller lymfopeni) inte ska behandlas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Ublituximab kan orsaka allvarliga, ibland livshotande eller dödliga, infektioner (se avsnitt 4.8).

De flesta allvarliga infektioner som uppkom i kontrollerade kliniska studier av skovvis multipel skleros (RMS) gick tillbaka. Tre infektionsrelaterade dödsfall inträffade, samtliga bland patienter behandlade med ublituximab. Infektionerna som ledde till dödsfall var encefalit efter mässling, pneumoni och postoperativ salpingit efter en ektopisk graviditet.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Infektion med JC-virus (John Cunningham-virus) som leder till PML har i mycket sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med anti-CD20-antikroppar och var i de flesta fall associerad med riskfaktorer (t.ex. patientpopulation, lymfopeni, hög ålder, samtidig behandling med flera immunsuppressiva läkemedel).

Läkare ska vara vaksamma på tidiga tecken och symtom på PML, vilka kan inkludera ny uppkomst av eller försämring av neurologiska tecken eller symtom, eftersom dessa kan likna MS-sjukdom.

Vid misstanke om PML får ublituximab inte ges. Utvärdering som inkluderar undersökning med magnetisk resonanstomografi (MR), företrädesvis med kontrast (jämfört med MR före behandling), analys av JCV-DNA i cerebrospinalvätska (CSF) samt upprepade neurologiska bedömningar ska övervägas. Om PML bekräftas måste behandlingen sättas ut permanent.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Reaktivering av HBV, som i vissa fall resulterat i fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall, har observerats hos patienter som behandlats med anti-CD20-antikroppar.

Screening för HBV ska utföras hos alla patienter enligt lokala riktlinjer innan behandling sätts in. Patienter med aktiv HBV-infektion (dvs. en aktiv infektion som bekräftats med positiva testresultat för HBsAg och anti-HB) ska inte behandlas med ublituximab. Patienter med positiv serologi (dvs. negativa för HBsAg och positiva för HB kärnantikropp [HBcAb +] eller som är bärare av HBV [positiva för ytantigen, HBsAg +]) ska remitteras till en specialist på leversjukdomar innan behandlingen påbörjas och ska övervakas och behandlas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra reaktivering av hepatit B.

Vaccinationer

Säkerheten vid immunisering med levande eller levande försvagade vacciner, under eller efter behandling, har inte studerats. Vaccination med levande försvagade eller levande vaccin rekommenderas inte under behandling och fram till dess att B-cellerna har återhämtat sig (se avsnitt 5.1).

Alla vaccinationer bör administreras enligt riktlinjerna för vaccinationer. Levande eller levande försvagade vacciner bör administreras minst 4 veckor före initiering av behandling med ublituximab, och inaktiverade vacciner bör, om möjligt, administreras minst 2 veckor före initiering av behandling med ublituximab.

Vaccination av spädbarn vars mödrar behandlats med ublituximab under graviditeten

Levande eller levande försvagade vacciner ska inte administreras till spädbarn vars mödrar har behandlats med ublituximab under graviditeten, förrän en återhämtning av antalet B-celler har bekräftats. Brist på B-celler hos dessa spädbarn kan öka de risker som är associerade med levande eller levande försvagade vacciner. Mätning av halterna CD19-positiva B-celler hos nyfödda och spädbarn före vaccination rekommenderas.

Inaktiverade vacciner kan vid behov administreras före återhämtning från brist på B-celler. Bedömning av immunsvaret på vaccin, inklusive konsultation med en kvalificerad specialist, ska dock övervägas för att fastställa om ett skyddande immunsvaret har byggts upp.

Säkerhet och tidpunkt för vaccination ska diskuteras med spädbarnets läkare (se avsnitt 4.6).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vaccinationer

Säkerheten vid immunisering med levande eller levande försvagade vaccin efter behandling med ublituximab har inte studerats. Vaccination med levande försvagade eller levande vacciner rekommenderas inte under behandling och fram till dess att B-cellerna har återhämtat sig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Immunsuppressiva läkemedel

Andra immunsuppressiva läkemedel bör inte användas samtidigt med ublituximab, med undantag för kortikosteroider för symtomatisk behandling av skov.

När Briumvi sätts in efter behandling med andra immunsuppressiva läkemedel, liksom vid insättning av andra immunsuppressiva läkemedel efter behandling med Briumvi, ska risken för överlappande farmakodynamiska effekter beaktas (se avsnitt 5.1, Farmakodynamiska effekter). Försiktighet ska iakttagas vid förskrivning av Briumvi och farmakodynamiken för andra sjukdomsmodifierande MS-behandlingar ska beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under minst 4 månader efter den sista infusionen (se nedan och avsnitt 5.1 och 5.2).

Graviditet

Ublituximab är en monoklonal antikropp av en subtyp av immunglobulin G1 och immunglobuliner är kända för att passera placentabarriären.

Det finns begränsade data från användning av ublituximab hos gravida kvinnor. Man bör överväga att skjuta upp en vaccination med levande eller levande försvagade vacciner till nyfödda och spädbarn, vars mödrar har exponerats för ublituximab under graviditeten. Inga data avseende antalet B-celler hos nyfödda och spädbarn som exponerats för ublituximab har samlats in, och det är okänt hur länge brist på B-celler hos nyfödda och spädbarn eventuellt varar (se avsnitt 4.4).

Övergående perifer brist på B-celler samt lymfocytopeni har rapporterats hos spädbarn, vars mödrar exponerats för andra antikroppar mot CD20 under graviditeten.

Reproduktionstoxicitet observerades i pre- och postnatale utvecklingsstudier (se avsnitt 5.3).

Användning av Briumvi ska undvikas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om ublituximab utsöndras i bröstmjolk. Det är känt att humana IgG-antikroppar utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter förlossningen och att utsöndringen minskar till låga koncentrationer strax därefter. En risk för det ammade spädbarnet kan således inte uteslutas under denna korta period. Därefter kan ublituximab användas under amning, om det är kliniskt motiverat.

Fertilitet

Data från prekliniska studier visar ingen särskild risk för reproduktionsorgan, baserat på studier av allmäntoxicitet hos cynomolgusapor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Briumvi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste och vanligaste rapporterade biverkningarna är IRR (45,3 %) och infektioner (55,8 %).

Biverkningar i tabellform

I tabell 2 sammanfattas de biverkningar som har rapporterats i samband med användningen av ublituximab. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem och frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande frekvens.

Tabell 2: Biverkningar

MedDRA klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektioner Luftvägsinfektioner	Herpesvirusinfektioner Nedre luftvägsinfektioner	Encefalit, meningit, meningoencefalit
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremitet	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner ¹		

¹ Symtom rapporterade som IRR inom 24 timmar efter infusion beskrivs nedan i "Infusionsrelaterade reaktioner".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I aktivt kontrollerade RMS-studier inkluderade symtom på IRR feber, frossa, huvudvärk, takykardi, illamående, buksmärta, halsirritation, erytem och anafylaktisk reaktion. IRR var i första hand milda till måttliga i svårighetsgrad. Incidensen av IRR hos patienter behandlade med ublituximab var 45,3 %, med den högsta incidensen vid den första infusionen (40,4 %). Incidensen av IRR var 8,6 % vid den andra infusionen och minskade därefter. 1,7 % av patienterna upplevde IRR som ledde till behandlingsavbrott. 0,4 % av patienterna upplevde IRR som var allvarliga. Inga dödliga fall av IRR noterades.

Infektion

I aktivt kontrollerade RMS-studier var andelen patienter som upplevde en allvarlig infektion med ublituximab 5,0 % jämfört med 2,9 % i teriflunomidgruppen. Den totala infektionsfrekvensen hos patienter behandlade med ublituximab liknade den hos patienter som fick behandling med teriflunomid (55,8 % respektive 54,4 %). Infektionerna var i huvudsak milda till måttliga i intensitet och bestod främst av luftvägsrelaterade infektioner (framför allt nasofaryngit och bronkit). Övre luftvägsinfektioner uppkom hos 33,6 % av patienterna behandlade med ublituximab och 31,8 % av patienterna behandlade med teriflunomid. Nedre luftvägsinfektioner uppkom hos 5,1 % av patienterna behandlade med ublituximab och 4,0 % av patienterna behandlade med teriflunomid.

Laboratorieavvikelser

Minskat antal immunglobuliner

I aktivt kontrollerade RMS-studier resulterade behandling med ublituximab i en minskning av totalt antal immunglobuliner under studiernas kontrollerade period, i huvudsak på grund av minskning av IgM. Andelen patienter i ublituximab-gruppen som rapporterade IgG-, IgA- och IgM-nivåer under den nedre normalgränsen (LLN) vid studiestart (baseline) var 6,3 %, 0,6 % respektive 1,1 %. Efter behandlingen var andelen patienter behandlade med ublituximab som rapporterade IgG, IgA och IgM under LLN efter 96 veckor 6,5 %, 2,4 %, respektive 20,9 %.

Lymfocyter

I aktivt kontrollerade RMS-studier observerades en övergående minskning av antalet lymfocyter hos 91 % av patienterna behandlade med ublituximab vid vecka 1. Majoriteten av lymfocytminskningarna observerades endast en gång för en given patient som behandlades med ublituximab och hade gått tillbaka vid vecka 2, då endast 7,8 % av patienterna rapporterade en minskning av lymfocyter. Alla minskningar av antalet lymfocyter var av svårighetsgrad 1 ($< \text{LLN } 800 \text{ celler/mm}^3$) och 2 (mellan 500 och 800 celler/mm³).

Neutrofilantal

I aktivt kontrollerade RMS-studier observerades en minskning av neutrofilantal $< \text{LLN}$ hos 15 % av patienterna behandlade med ublituximab jämfört med 22 % av patienterna behandlade med teriflunomid. Majoriteten av neutrofilminskningarna var övergående (observerades endast en gång för en given patient behandlad med ublituximab) och var av svårighetsgrad 1 (mellan $< \text{LLN}$ och 1 500 celler/mm³) och 2 (mellan 1 000 och 1 500 celler/mm³). Cirka 1 % av patienterna i ublituximabgruppen hade neutropeni av grad 4 mot 0 % i teriflunomidgruppen. En patient som behandlades med ublituximab och som hade neutropeni av grad 4 ($< 500 \text{ celler/mm}^3$) krävde specifik behandling med granulocytkolonistimulerande faktor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska prövningar med patienter med RMS vid doser högre än den godkända intravenösa dosen av ublituximab. Den hittills högsta testade dosen hos RMS-patienter är 600 mg (läkemedelsdosstudie i fas II vid RMS). Biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen för ublituximab i de pivotala kliniska studierna.

Det finns ingen specifik antidot vid en överdosering; infusionen ska avbrytas omedelbart och patienten ska observeras för IRR (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AG14.

Verkningsmekanism

Ublituximab är en chimär monoklonal antikropp som selektivt binder till celler som uttrycker CD20.

CD20 är ett antigen på cellytan på pre-B-celler, mogna B-celler och minnes-B-celler men som inte uttrycks på lymfoida stamceller och plasmaceller. Bindningen av ublituximab till CD20 inducerar lys av CD20-positiva B-celler primärt genom antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC) och, i mindre omfattning genom komplementberoende cytotoxicitet (CDC). På grund av ett specifikt glykosyleringsmönster av dess Fc-region uppvisar ublituximab en ökad affinitet för FcγRIIIa (CD16) och antikroppsberoende cellulär cytolyt mot B-celler.

Farmakodynamisk effekt

Behandling med ublituximab leder till snabb brist på CD19-positiva celler i blod vid den första dagen efter behandling som en förväntad farmakologisk effekt. Denna brist kvarstod under hela behandlingsperioden. För bestämning av antalet B-celler används CD19, eftersom förekomsten av ublituximab påverkar identifieringen av CD20 vid analysen.

I fas III-studierna resulterade behandling med ublituximab i en medianminskning på 97 % av CD19+ B-cellsantal från baseline-värden efter den första infusionen i båda studierna, och bristen kvarstod på denna nivå under hela doseringsperioden.

I fas III-studierna uppvisade 5,5 % av patienterna en ökning av B-cellsnivåerna (> den undre normala gränsen [LLN] eller baseline) mellan varje dos vid minst ett tillfälle.

Den längsta uppföljningstiden efter sista infusionen av ublituximab i fas III-studierna indikerar att mediantiden till återhämtning av B-cellsnivåerna (återgång till baseline/LLN, det som inträffade först) var 70 veckor.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för ublituximab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, dubbeldummy, kontrollerade kliniska studier med aktivt jämförelseläkemedel (ULTIMATE I och ULTIMATE II), med identisk design, hos patienter med RMS (i enlighet med McDonald-kriterierna 2010) och bevis på sjukdomsaktivitet (definierad med kliniska eller bilddiagnostiska fynd) under de föregående två åren. Studiedesign och studiepopulationens egenskaper vid baseline sammanfattas i tabell 3.

Demografiska egenskaper och egenskaper vid baseline är väl balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Patienterna skulle få antingen: (1) ublituximab 450 mg plus oral placebo eller (2) teriflunomid 14 mg plus placeboinfusion. Oral behandling (aktiv eller placebo) skulle påbörjas vecka 1 dag 1 och behandlingen skulle pågå till den sista dagen i vecka 95. Infusionerna (aktiva eller placebo) skulle påbörjas vecka 1 dag 1 vid 150 mg och därefter öka till 450 mg vecka 3 dag 15 och fortsätta vid 450 mg vecka 24, vecka 48 och vecka 72.

Tabell 3: Studiedesign, demografiska egenskaper och egenskaper vid baseline

Studienamn	Studie 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studie 2 (ULTIMATE I) (n = 544)	
Studiedesign				
Studiepopulation	Patienter med RMS			
Anamnes vid screening	Minst två skov under de föregående två åren, ett skov under det föregående året eller förekomst av en gadolinium (Gd)-förstärkande T1-lesion under det föregående året; EDSS* från 0 till och med 5,5			
Studielängd	2 år			
Behandlingsgrupper	Grupp A Ublituximab 450 mg i.v. infusion + oral placebo Grupp B Teriflunomid 14 mg oralt + i.v. infusion placebo			
Egenskaper vid baseline	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Genomsnittlig ålder (år)	36,2	37,0	34,5	36,2
Åldersintervall (år) vid inklusion	18-55	18-55	18-55	18-55
Könsfördelning (% män/% kvinnor)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Genomsnitt/median för sjukdomen sedan diagnos (år)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Andel patienter naiva för tidigare sjukdomsmodifierande behandling (%)**	59,8	59,1	50,7	57,0
Genomsnittligt antal skov under det senaste året	1,3	1,4	1,3	1,2
Genomsnittlig EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Andel patienter med Gd-förstärkande T1-lesioner	43,2	42,3	51,8	49,6

* Expanded Disability Status Scale

** Patienter som inte har behandlats med något RMS-läkemedel under 5 år före randomisering.

Viktiga kliniska resultat och MR-resultat med avseende på effekt presenteras i tabell 4.

Resultaten från dessa studier visar att ublituximab signifikant minskade antalet skov och subklinisk sjukdomsaktivitet mätt med MR jämfört med oralt teriflunomid 14 mg.

Tabell 4: Viktiga kliniska effektmått och MR-effektmått från studierna ULTIMATE I och ULTIMATE II

	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
Effektmått	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Kliniska effektmått ¹				
Årlig skovfrekvens (Annualised Relapse Rate, ARR) (primärt effektmått)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relativ reduktion	59 % (p< 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Andel patienter utan skov vid vecka 96	86 %	74 %	87 %	72 %
Andel patienter med 12 veckors bekräftad sjukdomsprogression ^{2,3}	5,2 % ublituximab mot 5,9 % teriflunomid			
Riskreduktion (poolad analys) ⁴	16 %(p = 0,5099)			
Andel patienter utan tecken på sjukdomsaktivitet (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	
MR-effektmått ⁵				
Genomsnittligt antal Gd-förstärkande T1-lesioner per MR-undersökning ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Relativ reduktion	97 %(p< 0,0001) ⁷		97 %(p< 0,0001) ⁷	
Genomsnittligt antal nya och/eller förstörade hyperintensiva T2-lesioner per MR-undersökning ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Relativ reduktion	92 % (p< 0.0001)		90 % (p< 0.0001)	

¹ Baserad på mITT-population (Modified Intent to Treat Population) definierad som alla randomiserade patienter som fått minst en infusion av studieläkemedel och hade en effektbedömning före och efter baseline. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 272).

² Data prospektivt poolade från studie 1 och studie 2: ublituximab (N = 543), teriflunomid (N = 546).

³ Definierad som en ökning på 1,0 poäng eller fler från EDSS-poäng vid baseline för patienter med baseline-poäng på 5,5 eller lägre eller 0,5 eller mer när baseline-poäng är högre än 5,5, Kaplan-Meier-estimat vid vecka 96.

⁴ Baserat på riskkvot.

⁵ Baserat på MR-mITT-population (mITT-patienter med MR vid och efter baseline). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 267).

⁶ Vid vecka 96.

⁷ Nominellt p-värde.

Immunogenicitet

Serumprover från patienter med RMS testades för antikroppar mot ublituximab under behandlingsperioden. 81 % av patienterna som behandlades med ublituximab testade positivt för antikroppar mot läkemedlet (ADA) vid en eller flera tidpunkter under behandlingsperioden på 96 veckor i kliniska effekt- och säkerhetsstudier. ADA var generellt övergående (vid vecka 96 var 18,5 % av patienterna positiva för ADA). Neutraliserande aktivitet identifierades hos 6,4 % av patienterna behandlade med ublituximab. Förekomsten av ADA eller neutraliserande antikroppar hade ingen noterbar påverkan på säkerhet och effekt för ublituximab.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ublituximab för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av multipel skleros (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I RMS-studierna beskrivs farmakokinetiken för ublituximab efter upprepade intravenösa infusioner med en tvåkompartiment-modell med första ordningens eliminering och med farmakokinetiska parametrar som är typiska för en monoklonal IgG1-antikropp. Ublituximab-exponeringarna ökade på ett dosproportionellt sätt (dvs. linjär farmakokinetik) över dosintervallet 150 till 450 mg hos patienter med RMS. Administrering av 150 mg ublituximab som intravenös infusion dag 1 följt av 450 mg ublituximab som intravenös infusion under en timme dag 15, vecka 24 och vecka 48 ledde till en genomsnittlig steady-state-exponering (AUC_{ss}) på 3 000 $\mu\text{g/ml}$ per dag ($CV=28\%$) och en genomsnittlig maximal koncentration (C_{max}) på 139 $\mu\text{g/ml}$ ($CV=15\%$).

Absorption

Ublituximab administreras som en intravenös infusion. Inga studier har utförts med andra administreringsvägar.

Distribution

I den populationsfarmakokinetiska analysen av ublituximab uppskattades den centrala distributionsvolymen vara 3,18 liter och den perifera distributionsvolymen uppskattades vara 3,6 liter.

Metabolism

Metabolismen för ublituximab har inte direkt studerats, eftersom antikroppar i princip elimineras via katabolism (dvs. nedbrytning till peptider och aminosyror).

Eliminering

Efter en intravenös infusion av 150 mg ublituximab dag 1 följt av 450 mg ublituximab dag 15, vecka 24 och vecka 48 uppskattades den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden för ublituximab vara 22 dagar.

Särskilda populationer

Pediatriisk population

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för ublituximab hos barn och ungdomar < 18 år.

Vuxna över 55 år

Det finns inga dedikerade farmakokinetiska studier av ublituximab hos patienter ≥ 55 år på grund av begränsad klinisk erfarenhet (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier av ublituximab hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts. Patienter med lätt nedsatt njurfunktion inkluderades i kliniska studier. Det saknas erfarenhet avseende patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion förväntas dock inte behöva dosjustering, eftersom ublituximab inte utsöndras via urinen.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier av ublituximab hos patienter med nedsatt leverfunktion har utförts.

Eftersom levermetabolism av monoklonala antikroppar såsom ublituximab är försumbar förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka dess farmakokinetik. Patienter med nedsatt leverfunktion förväntas således inte behöva dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och mutagenicitetsstudier *in vitro* visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ublituximab.

I en förstärkt pre-och postnatal utvecklingsstudie fick dräktiga cynomolgusapor intravenösa doser om 30 mg/kg ublituximab varje vecka (motsvarande AUC 26 gånger större än AUC hos patienter vid den maximala rekommenderade dosen) under dräktighetens första, andra eller tredje trimester, vilket ledde till allvarlig sjuklighet/död hos moderdjuren samt missfall. Patologiska observationer hos exponerade moderdjur omfattade flera organsystem (tromboser i flera organ, vaskulär nekros i tarmarna och levern, inflammation och ödem i lungor och hjärta) samt placenta och dessa fynd överensstämde med immunmedierade biverkningar sekundära till immunogenicitet.

Avvikelse hos avkomman saknades om moderdjuret exponerades under dräktighetens första trimester. Ublituximabrelaterade externa, visceral och skeletala avvikelser noterades hos två avkomor till moderdjur behandlade under dräktighetens andra trimester. Histopatologiska utvärderingar visade minimal till måttlig degeneration/nekros i hjärnan. Fetala fynd inkluderade kontrakturer och avvikande flexion i flera extremiteter och svans, förkortad underkäke, förlängd skalle, förstörade öron och/eller kraniomandibulära avvikelser som kan tillskrivas hjärnnekros. Dessa fynd var eventuellt relaterade till det immunogena svaret på ublituximab hos moderdjuren, vilket påverkade utbytet av näringsämnen i placenta.

Förekomsten av ublituximab i modersmjölken bedömdes inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumcitrat (E 331)
Polysorbat 80 (E 433)
Saltsyra (för pH-justering) (E 507)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Spädd lösning för intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C och därefter i 8 timmar vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda infusionen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning, och förvaringen ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C-8 °C och därefter i 8 timmar vid rumstemperatur, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej skakas eller frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6 ml koncentrat i en injektionsflaska av glas.

Förpackningsstorlek: 1 eller 3 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för spädning

Briumvi ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk.

Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om den innehåller främmande partiklar.

Detta läkemedel måste spädas före administrering. Lösningen för intravenös administrering bereds genom spädning av läkemedlet i en infusionspåse innehållande isoton natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Inga inkompatibiliteter mellan ublituximab och påsar av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO) och infusionsaggregat för intravenös administrering har observerats.

För den första infusionen, späd läkemedel från en injektionsflaska i infusionspåsen (150 mg/250 ml) till en slutlig koncentration på cirka 0,6 mg/ml.

För de efterföljande infusionerna, späd läkemedel från tre injektionsflaskor i infusionspåsen (450 mg/250 ml) till en slutlig koncentration på cirka 1,8 mg/ml.

Innan den intravenösa infusionen påbörjas ska innehållet i infusionspåsen ha uppnått rumstemperatur (20 °C-25 °C).

Om en intravenös infusion inte kan avslutas samma dag, ska kvarvarande lösning kasseras.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Briumvi 150 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ublituximab
150 mg/6 ml
För intravenös användning efter spädning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 150 mg ublituximab i 6 ml (25 mg/ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
6 ml = 150 mg
1 injektionsflaska
3 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.
Skaka inte injektionsflaskan.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1730/001 (förpackning med 1 injektionsflaska)
EU/1/23/1730/002 (förpackning med 3 injektionsflaskor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Briumvi 150 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, sterilt koncentrat
ublituximab
För intravenös (i.v.) användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6 ml = 150 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Briumvi 150 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning ublituximab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Briumvi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Briumvi
3. Hur Briumvi ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Briumvi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Briumvi är och vad det används för

Vad Briumvi är

Briumvi innehåller den aktiva substansen ublituximab. Det är en typ av protein som kallas monoklonal antikropp. Antikroppar verkar genom att binda till specifika mål i kroppen.

Vad Briumvi används för

Briumvi används för att behandla vuxna med skovvis multipel skleros (RMS), vilket innebär att patienten har skov följt av perioder med mildare eller inga symtom.

Vad är multipel skleros?

Multipel skleros (MS) påverkar det centrala nervsystemet, framför allt nerverna i hjärnan och ryggmärgen. Vid MS fungerar de vita blodkroppar som kallas B-celler och som är en del av immunsystemet (kroppens försvarssystem) på fel sätt och attackerar ett skyddslager (kallad myelinskida) runt nervcellerna, vilket orsakar inflammation och skada. Nedbrytning av myelinskidan förhindrar nerverna att fungera på rätt sätt och leder till symtom på MS. Symtomen på MS beror på vilken del av det centrala nervsystemet som är påverkat och kan inkludera problem med gång och balans, muskelsvaghet, domning, dubbelseende och dimsyn, dålig koordination och blåsproblem.

Vid skovvis MS har patienten upprepade attacker av symtom (skov) som kan uppkomma plötsligt inom några timmar eller långsamt under flera dagar. Symtomen försvinner eller förbättras mellan skoven, men skador kan byggas upp och leda till bestående funktionsnedsättning.

Hur fungerar Briumvi?

Briumvi fungerar genom att binda till ett mål som kallas CD20 på ytan av B-cellerna. B-celler är en typ av vita blodkroppar som är en del av immunsystemet. Vid multipel skleros attackerar immunsystemet det skyddande lagret runt nervcellerna. B-celler är inblandade i denna process. Briumvi riktar in sig på och avlägsnar B-cellerna och minskar därmed risken för ett skov, lindrar symtom och fördröjer utvecklingen av sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du ges Briumvi

Du ska inte ges Briumvi:

- om du är **allergisk** mot ublituximab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du lider av en svår infektion
- om du har fått veta att du har svåra problem med ditt immunsystem
- om du har cancer.

Om du är osäker, tala med läkaren innan du ges Briumvi.

Varningar och försiktighet

Tala om för läkaren innan du får Briumvi om något av följande gäller dig. Läkaren kan besluta att skjuta upp behandlingen med Briumvi eller besluta att du inte kan få Briumvi om:

- du har en **infektion**. Läkaren kommer att vänta tills infektionen har gått över innan du ges Briumvi.
- du någon gång har haft **hepatit B** eller är bärare av hepatit B-virus. Detta beror på att läkemedel som Briumvi kan leda till att hepatit B-viruset blir aktivt igen. Innan du får behandling med Briumvi, kommer läkaren att kontrollera om du löper risk att få hepatit B-infektion. Patienter som har haft hepatit B eller som är bärare av hepatit B-viruset får lämna ett blodprov och kommer att kontrolleras av en läkare för tecken på hepatit B-infektion.
- du nyligen har fått ett vaccin eller kanske ska få ett vaccin inom den närmsta tiden.
- du har **cancer** eller om du tidigare har haft cancer. Läkaren kan besluta att skjuta upp din behandling.

Infusionsrelaterade reaktioner

- De vanligaste biverkningarna av behandling med Briumvi är infusionsrelaterade reaktioner, d.v.s. olika typer av allergiska reaktioner som utvecklas under eller strax efter att ett läkemedel har getts. Dessa kan vara allvarliga.
- Symtom på en infusionsrelaterad reaktion kan inkludera:
 - hudklåda
 - nässelfeber
 - ansikts- eller hudrodnad
 - halsirritation
 - andningsbesvär
 - svullnad av tunga eller svalg
 - väsande andning
 - frossa
 - feber
 - huvudvärk
 - yrsel
 - svimningskänsla

- illamående
- magont
- snabba hjärtslag.
- **Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du har eller tror du kan ha en infusionsrelaterad reaktion.** Infusionsrelaterade reaktioner kan uppkomma upp till 24 timmar efter infusionen.
- För att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner kommer läkaren att ge dig andra läkemedel före varje infusion av Briumvi (se avsnitt 3) och övervaka dig noggrant under infusionen.
- Om du får en infusionsrelaterad reaktion kan läkaren behöva avbryta infusionen eller sänka infusionshastigheten.

Infektioner

- Tala med läkaren innan du får Briumvi, om du har eller tror att du har en infektion. Läkaren kommer att vänta tills infektionen har gått över, innan du ges Briumvi.
- Du kan få infektioner lättare om du får Briumvi. Detta beror på att immuncellerna som är Briumvis mål också hjälper till att bekämpa infektioner.
- **Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du har en infektion eller upplever något av följande tecken på infektion under behandling med Briumvi:**
 - feber eller frossa
 - hosta som inte försvinner
 - herpes (t.ex. munsår, bältros eller sår på könsorgan).
- **Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du tror att din MS försämras eller om du noterar några nya symtom.** Anledningen till detta är en mycket sällsynt och livshotande hjärninfection som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som kan orsaka symtom som liknar dem vid MS. PML kan uppkomma hos patienter som tar läkemedel som Briumvi och andra läkemedel som används för behandling av MS.
- **Tala om för din partner eller vårdare** att du får behandling med Briumvi. De kan notera symtom på PML som inte du gör, t.ex. minnesluckor, problem att tänka, svårigheter att gå, synbortfall eller förändringar i ditt sätt att tala. Läkaren kan behöva undersöka dessa symtom.

Vaccinationer

- Tala om för läkaren om du nyligen har fått ett vaccin eller kanske ska få ett vaccin inom den närmsta tiden.
- Läkaren kommer att kontrollera om du behöver något vaccin innan du påbörjar behandlingen med Briumvi. Du ska få vacciner som kallas levande eller levande försvagade vacciner minst 4 veckor innan du påbörjar behandlingen med Briumvi. Under den tid du får behandling med Briumvi ska du inte ges levande eller levande försvagade vacciner, förrän läkaren talar om för dig att ditt immunförsvar inte längre är försvagat.
- Om möjligt kan du få andra typer av vacciner, så kallade inaktiverade vacciner, fram till minst 2 veckor innan du påbörjar behandlingen med Briumvi. Om du skulle vilja ta ett inaktiverat vaccin under tiden du får behandling med Briumvi, tala med läkaren.

Barn och ungdomar

Briumvi är inte avsett för användning till barn och ungdomar under 18 år. Detta beror på att det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Briumvi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala särskilt om för läkaren:

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel som påverkar immunsystemet, t.ex. kemoterapi, immunsuppressiva medel (förutom kortikosteroider) eller andra läkemedel för att behandla MS. Det beror på att dessa läkemedel kan bidra till att immunsystemet försvagas ytterligare.
- om du planerar att få något vaccin (se ”Varningar och försiktighet” ovan).

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du inte är säker), tala med läkaren innan du ges Briumvi.

Graviditet och amning

- Tala med läkaren innan du ges Briumvi om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Anledningen till detta är att Briumvi kan passera moderkakan och påverka ditt barn.
- Använd inte Briumvi om du är gravid, om du inte har diskuterat detta med läkaren. Läkaren kommer att väga nyttan av att du tar Briumvi mot risken för ditt barn.
- Om du får barn och du har fått Briumvi under graviditeten, är det viktigt att du talar om för barnets läkare att du har fått Briumvi, så att läkaren kan avgöra när ditt barn ska vaccineras.
- Det är okänt om Briumvi passerar över i bröstmjölken. Tala med läkaren om det bästa sättet att mata ditt barn, medan du behandlas med Briumvi.

Preventivmedel för kvinnor

Om du kan bli gravid (med barn) måste du använda preventivmedel:

- under behandling med Briumvi och
- under minst 4 månader efter din sista infusion av Briumvi.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Briumvi påverkar din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Briumvi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Briumvi ges

Du kommer att ges Briumvi av en läkare eller en sjuksköterska som har erfarenhet av denna behandling. De kommer att övervaka dig noggrant när du ges detta läkemedel. Detta görs utifall du skulle få några biverkningar. Du får alltid Briumvi som ett dropp (intravenös infusion).

Läkemedel du får innan du ges Briumvi

Innan du ges Briumvi kommer du att få andra läkemedel för att förhindra eller minska risken för eventuella biverkningar såsom infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 2 och 4 för mer information om infusionsrelaterade reaktioner).

Du kommer att få en kortikosteroid och ett antihistamin före varje infusion. Du kan också få andra läkemedel för att minska feber.

Hur mycket och hur ofta kommer du att ges Briumvi

- Den första dosen Briumvi kommer att vara 150 mg. Infusionen kommer att pågå i 4 timmar.
- Den andra dosen Briumvi kommer att vara 450 mg och ges 2 veckor efter den första dosen. Infusionen kommer att pågå i 1 timme.
- Efterföljande doser Briumvi kommer att vara 450 mg och ges 24 veckor efter den första dosen och var 24:e vecka därefter. Dessa infusioner kommer att pågå i 1 timme.

Hur Briumvi ges

- Briumvi kommer att ges av en läkare eller en sjuksköterska. Briumvi måste spädas innan det ges till dig. Spädning kommer att utföras av hälso- och sjukvårdspersonal. Läkemedlet kommer att ges som en infusion i en ven (intravenös infusion).
- Du kommer att övervakas noggrant när du ges Briumvi och under minst 1 timme efter att du har fått de första två infusionerna. Detta görs utifall du skulle få några biverkningar, t.ex. infusionsrelaterade reaktioner. Infusionen kan komma att ges med lägre hastighet, tillfälligt avbrytas eller stoppas permanent om du får en infusionsrelaterad reaktion, beroende på hur allvarlig den är (se avsnitt 2 och 4 för information om infusionsrelaterade reaktioner).

Om du missar en infusion av Briumvi

- Om du missar en infusion av Briumvi, tala med läkaren så att du kan få din infusion så snart som möjligt. Vänta inte till nästa planerade infusion.
- För att få fullständig nytta av Briumvi är det viktigt att du får varje infusion när den är planerad.

Om du avbryter behandling med Briumvi

- Det är viktigt att du fortsätter med behandlingen så länge som du och läkaren anser att den hjälper dig.
- Vissa biverkningar kan vara relaterade till att du har låga nivåer av B-celler. Efter att du har avslutat behandlingen med Briumvi kan du fortfarande drabbas av sådana biverkningar, tills dina B-celler har återgått till normala nivåer.
- Innan du påbörjar behandling med andra läkemedel, berätta för läkaren när du fick din sista infusion av Briumvi.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med Briumvi:

Allvarliga biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

- Infusionsrelaterade reaktioner är de vanligaste biverkningarna av Briumvi (mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare). I de flesta fall är dessa reaktioner milda, men ibland kan allvarliga reaktioner uppkomma.

- **Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du får tecken och symtom på en infusionsrelaterad reaktion under infusionen och upp till 24 timmar efter infusionen.**
Symtomen kan inkludera (men är inte begränsade till):
 - hudklåda
 - nässelfeber
 - ansikts- eller hudrodnad
 - halsirritation
 - andningsbesvär
 - svullnad av tunga och/eller svalg
 - väsande andning
 - frossa
 - feber
 - huvudvärk
 - yrsel
 - svimningskänsla
 - illamående
 - magont
 - snabba hjärtslag.
- Om du får en infusionsrelaterad reaktion kommer du att få läkemedel för att behandla den och infusionshastigheten kan behöva sänkas eller infusionen avbrytas. När reaktionen har upphört kan infusionen fortsätta. Om den infusionsrelaterade reaktionen är livshotande kommer läkaren permanent att stoppa behandlingen med Briumvi.

Infektioner

- Du kan drabbas lättare av infektioner när du får Briumvi. Vissa av dem kan vara allvarliga. Följande infektioner har noterats hos patienter som behandlats med Briumvi vid MS:
 - **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
 - övre luftvägsinfektioner (infektion i näsa och hals)
 - luftvägsinfektioner (infektion i luftvägarna).
 - **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
 - nedre luftvägsinfektioner (infektion i lungorna som luftrörskatarr eller lunginflammation)
 - herpesinfektioner (munsår eller bältros).
 - **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
 - infektion i hinnorna runt hjärnan och ryggraden (meningit), inflammation i hjärnan (encefalit) eller både och (meningoencefalit).
- Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du noterar något av dessa tecken på infektion:
 - feber eller frossa
 - hosta som inte försvinner
 - herpes (t.ex. munsår, bältros eller sår på könsorgan)
 - huvudvärk med feber, stel nacke, ljuskänslighet, illamående, förvirring, anfall, personlighetsförändring, koordinationssvårigheter (ataxi), förändrat medvetande och/eller koma. Detta kan vara symtom på en infektion i hinnorna runt hjärnan och ryggraden (meningit), en inflammation i hjärnan (encefalit) eller både och (meningoencefalit), vilket kan vara dödligt.

Läkaren kommer att vänta tills infektionen har gått över, innan du ges Briumvi.

Övriga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- neutropeni (låg antal neutrofiler, en typ av vita blodkroppar)

- smärta i extremiteter (armar och ben).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Briumvi ska förvaras

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Briumvi kommer att förvaras av hälso- och sjukvårdspersonalen på sjukhuset eller kliniken under följande förhållanden:

- Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen eller injektionsflaskans etikett efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Detta läkemedel ska förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet bör användas omedelbart efter spädning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden efter spädning hälso-och sjukvårdspersonalens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C-8 °C följt av 8 timmar vid rumstemperatur.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Briumvi är

- Den aktiva substansen är ublituximab. Varje injektionsflaska innehåller 150 mg ublituximab i 6 ml med en koncentration på 25 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumcitrat, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Briumvi är en klar till opalescent och färglös till svagt gul lösning.
- Den tillhandahålls som koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Detta läkemedel finns i förpackningar som innehåller 1 eller 3 injektionsflaskor (injektionsflaska av glas med 6 ml koncentrat). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Läs produktresumén före användning.

Dosering

- Första och andra dosen

Den första dosen administreras som en 150 mg intravenös infusion (första infusionen), följt en 450 mg intravenös infusion 2 veckor senare (andra infusionen).

- Efterföljande doser

Efterföljande doser av Briumvi administreras som en 450 mg intravenös engångsinfusion var 24:e vecka (tabell 1). Den första efterföljande dosen på 450 mg ska administreras 24 veckor efter den första infusionen. Ett minsta intervall om 5 månader ska bibehållas mellan varje dos av Briumvi.

Figur 1: Dos och doseringsschema för Briumvi

Första infusionen	Andra infusionen	Efterföljande infusioner
Dag 1	Dag 15	Var 24:e vecka
		

Behandling av IRR före infusionen

- Behandling med Briumvi ska initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med tillgång till lämpliga medicinska resurser för att hantera svåra reaktioner såsom allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (IRR).

- Premedicinering för IRR

Följande två premedicineringar måste administreras före varje infusion av Briumvi för att minska frekvensen och svårighetsgraden av IRR:

- 100 mg metylprednisolon eller 10-20 mg dexametason (eller motsvarande) cirka 30-60 minuter före varje infusion av Briumvi.
 - Antihistamin (t.ex. difenhydramin) cirka 30-60 minuter före varje infusion av Briumvi.
- Dessutom kan premedicinering med ett antipyretikum (t.ex. paracetamol) övervägas.

Anvisningar för spädning

- Briumvi ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan.
- Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk.
- Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om den innehåller främmande partiklar.
- Briumvi måste spädas före administrering. Lösningar av Briumvi för intravenös administrering bereds genom spädning av läkemedlet i en infusionspåse innehållande isoton natriumklorid 0,9 %. För den första infusionen, späd läkemedel från en injektionsflaska i infusionspåsen (150 mg/250 ml) till en slutlig koncentration på cirka 0,6 mg/ml. För de efterföljande

infusionerna, späd läkemedel från tre injektionsflaskor i infusionspåsen (450 mg/250 ml) till en slutlig koncentration på cirka 1,8 mg/ml.

- Innan den intravenösa infusionen påbörjas ska innehållet i infusionspåsen ha uppnått rumstemperatur.

Administreringssätt

- Efter spädning administreras Briumvi som en intravenös infusion genom en därför avsedd slang.
- Infusioner av Briumvi ska inte administreras som snabb intravenös infusion (push) eller bolusinfusion.

Tabell 1: Dos och doseringsschema för Briumvi

	Mängd och volym	Infusionshastighet	Varaktighet¹
Första infusion	150 mg i 250 ml	• Börja vid 10 ml per timme de första 30 minuterna • Öka till 20 ml per timme de följande 30 minuterna • Öka till 35 ml per timme den följande timmen • Öka till 100 ml per timme de kvarvarande 2 timmarna	4 timmar
Andra infusion (2 veckor senare)	450 mg i 250 ml	• Börja vid 100 ml per timme de första 30 minuterna • Öka till 400 ml per timme de kvarvarande 30 minuterna	1 timme
Efterföljande infusioner (en gång var 24:e vecka) ²	450 mg i 250 ml	• Börja vid 100 ml per timme de första 30 minuterna • Öka till 400 ml per timme de kvarvarande 30 minuterna	1 timme

¹ Infusion kan ta längre tid om den avbryts eller saktas ned.

² Den första efterföljande infusionen ska administreras 24 veckor efter den första infusionen.

Behandling av IRR under och efter infusionen

Patienterna ska övervakas under infusionen och under minst en timme efter att de första två infusionerna är avslutade.

Under infusionen

- Infusionsjusteringar vid IRR

Om IRR uppkommer under infusionen, se följande justeringar.

Livshotande IRR

Vid tecken på livshotande eller invalidiserande IRR under pågående infusion, måste infusionen omedelbart stoppas och patienten få lämplig behandling. Briumvi måste sättas ut permanent hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Svår IRR

Om patienten drabbas av svår IRR ska infusionen omedelbart avbrytas och patienten få symtomatisk behandling. Infusionen ska endast påbörjas igen efter att alla symtom har försvunnit. När infusionen

påbörjas igen, bör infusionshastigheten vara hälften av den infusionshastighet som användes vid uppkomsten av IRR. Om hastigheten tolereras, bör den ökas enligt beskrivningen i tabell 1.

Mild till måttlig IRR

Om en patient drabbas av en mild till måttlig IRR, bör infusionshastigheten reduceras till hälften av hastigheten som användes vid uppkomsten av händelsen. Den reducerade hastigheten bör bibehållas under minst 30 minuter. Om den reducerade hastigheten tolereras, kan infusionshastigheten ökas enligt beskrivningen i tabell 1.

Efter infusionen

- Patienter som behandlas med Briumvi ska övervakas avseende tecken och symtom på IRR under minst en timme efter att de första två infusionerna är avslutade.
- Läkare ska informera patienterna om att IRR kan uppkomma upp till 24 timmar efter infusionen.

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Spädd lösning för intravenös infusion

- Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C och därefter i 8 timmar vid rumstemperatur.
- Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda infusionen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning, och förvaringen ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C-8 °C och därefter i 8 timmar vid rumstemperatur, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.
- Om en intravenös infusion inte kan avslutas samma dag, ska kvarvarande lösning kasseras.