

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briumvi 150 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 150 mg ublituximab i 6 ml ved en koncentration på 25 mg/ml. Den endelige koncentration efter fortynding er ca. 0,6 mg/ml for den første infusion og 1,8 mg/ml for den anden infusion og alle efterfølgende infusioner.

Ublituximab er et kimærisk monoklonalt antistof, der er fremstillet i en klon af myelom-cellelinjen YB2/0 hos rotter ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning [steril opløsning]

Klar til opaliserende, og farveløs til let gul opløsning.

Opløsningens pH er 6,3 til 6,7, og osmolaliteten er 340 til 380 mOsm/kg.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Briumvi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sygdom, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling skal initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnose og behandling af neurologiske sygdomme, og som har adgang til passende medicinsk støtte til håndtering af svære reaktioner, såsom alvorlige infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er).

#### Præmedicinering for infusionsrelaterede reaktioner

Følgende to former for præmedicin skal administreres (oralt, intravenøst, intramuskulært eller subkutant) før hver infusion for at reducere hyppigheden og sværhedsgraden af IRR'er (se pkt. 4.4 for yderligere trin til at reducere IRR'er):

- 100 mg methylprednisolon eller 10-20 mg dexamethason (eller tilsvarende) ca. 30-60 minutter før hver infusion;
- diphenhydramin ca. 30-60 minutter før hver infusion;

Derudover kan præmedicinering med et antipyretikum (f.eks. paracetamol) også overvejes.

## Dosering

### *Første og anden dosis*

Den første dosis administreres som en 150 mg intravenøs infusion (første infusion), efterfulgt af en 450 mg intravenøs infusion (anden infusion) 2 uger senere (se tabel 1).

### *Efterfølgende doser*

Efterfølgende doser administreres som en enkelt 450 mg intravenøs infusion hver 24. uge (tabel 1). Den første efterfølgende dosis på 450 mg skal administreres 24 uger efter den første infusion.

Der bør opretholdes et minimumsinterval på 5 måneder mellem hver dosis ublituximab.

## Infusionsjusteringer i tilfælde af IRR'er

### *Livstruende IRR'er*

Hvis der er tegn på en livstruende eller invaliderende IRR under en infusion, skal infusionen straks stoppes, og passende behandling skal gives til patienten. Behandling skal seponeres permanent hos disse patienter (se pkt. 4.4).

### *Svære IRR'er*

Hvis en patient oplever en svær IRR, skal infusionen straks afbrydes, og patienten skal gives symptomatisk behandling. Infusionen bør kun genstartes, efter alle symptomer er gået væk. Ved genstart skal infusionshastigheden være halvdelen af infusionshastigheden på tidspunktet for debut af IRR. Hvis hastigheden tolereres, skal hastigheden øges som beskrevet i tabel 1.

### *Lette til moderate IRR'er*

Hvis en patient oplever en let til moderat IRR, skal infusionshastigheden reduceres til halvdelen af hastigheden på tidspunktet for hændelsens debut. Denne reducerede hastighed skal opretholdes i mindst 30 minutter. Hvis den reducerede hastighed tolereres, kan infusionshastigheden øges som beskrevet i tabel 1.

## Dosismodifikationer under behandling

Der anbefales ingen dosisreduktioner. I tilfælde af dosisafbrydelse eller reduktion af infusionshastighed på grund af IRR, vil den samlede infusionsvarighed blive øget, men ikke den samlede dosis.

## Forsinkede eller glemte doser

Hvis en infusion glemmes, skal den administreres snarest muligt. Administration efter en forsinket eller glemt dosis må ikke vente indtil den næste planlagte dosis. Behandlingsintervallet på 24 måneder (med et minimum på 5 måneder) skal opretholdes mellem doserne (se tabel 1).

## Særlige populationer

### *Voksne over 55 år og ældre*

Baseret på de begrænsede foreliggende data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2) anses justering af dosis ikke for at være nødvendig hos patienter over 55 år.

### *Nedsat nyrefunktion*

En dosisjustering forventes ikke at være nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

En dosisjustering forventes ikke at være nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Briumvis sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Briumvi administreres efter fortynding som en intravenøs infusion igennem en dedikeret slange. Infusioner må ikke indgives som en intravenøs stød- eller bolusdosis.

**Tabel 1: Dosis og tidsplan**

	<b>Mængde og volumen</b>	<b>Infusionshastighed</b>	<b>Varighed<sup>1</sup></b>
<b>Første infusion</b>	150 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Start med 10 ml pr. time i de første 30 minutter</li><li>• Øg til 20 ml pr. time i de næste 30 minutter</li><li>• Øg til 35 ml pr. time i den næste time</li><li>• Øg til 100 ml pr. time i de resterende 2 timer</li></ul>	4 timer
<b>Anden infusion</b> (2 uger senere)	450 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Start med 100 ml pr. time i de første 30 minutter</li><li>• Øg til 400 ml pr. time i de resterende 30 minutter</li></ul>	1 time
<b>Efterfølgende infusioner</b> (en gang hver 24. uge) <sup>2</sup>	450 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Start med 100 ml pr. time i de første 30 minutter</li><li>• Øg til 400 ml pr. time i de resterende 30 minutter</li></ul>	1 time

<sup>1</sup> Infusionsvarigheden kan være længere, hvis infusionen afbrydes eller hastigheden sænkes.

<sup>2</sup> Den første efterfølgende infusion skal administreres 24 uger efter den første infusion.

Opløsninger til intravenøs infusion klargøres ved at fortynde lægemidlet i en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, til en endelig koncentration på 0,6 mg/ml for den første infusion og 1,8 mg/ml for den anden infusion og alle efterfølgende infusioner.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær aktiv infektion (se pkt. 4.4).
- Patienter i en svært immunkompromitteret tilstand (se pkt. 4.4).
- Kendte aktive maligniteter.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)

Symptomer på IRR kan inkludere pyreksi, kulderystelser, hovedpine, takykardi, kvalme, mavesmerter, halsirritation, erytem og anafylaktisk reaktion (se pkt. 4.8).

Patienter bør præmedicineres med et kortikosteroid og et antihistamin for at reducere hyppigheden og sværhedsgraden af IRR'er (se pkt. 4.2). Derudover kan et antipyretikum (f.eks. paracetamol) også overvejes. Patienter i behandling med ublituximab skal observeres under infusionerne. Patienter skal overvåges i mindst en time efter afslutning af de første to infusioner. Det er ikke nødvendigt at overvåge efterfølgende infusioner efter infusionen, medmindre der er observeret IRR og/eller overfølsomhed. Læger skal informere patienter om, at IRR'er kan forekomme op til 24 timer efter infusionen.

For vejledning vedrørende dosering for patienter, der oplever symptomer på IRR, se pkt. 4.2.

#### Infektion

Administration skal udsættes hos patienter med en aktiv infektion, indtil infektionen er gået væk.

Det anbefales at kontrollere patientens immunstatus inden dosering, da svært immunkompromitterede patienter (f.eks. signifikant neutropeni eller lymfopeni) ikke bør behandles (se pkt. 4.3 og 4.8).

Ublituximab har potentialet for alvorlige, nogle gange livstruende eller dødelige infektioner (se pkt. 4.8).

De fleste af de alvorlige infektioner, som forekom i kontrollerede, kliniske studier af recidiverende former for multipel sklerose (RMS), blev afhjulpel. Der opstod 3 infektionsrelaterede dødsfald, alle hos patienter i behandling med ublituximab; de infektioner, der medførte dødsfald var encefalitis efter mæslinger, pneumoni og postoperativ salpingitis efter en ektopisk graviditet.

#### *Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

Infektion med John Cunningham virus (JCV), der resulterede i PML, er observeret med meget sjælden hyppighed hos patienter i behandling med anti-CD20-antistoffer og er hovedsageligt associeret med risikofaktorer (f.eks. patientpopulation, lymfopeni, fremskreden alder, polyterapi med immunsuppressiva).

Læger skal være meget opmærksomme på de tidlige tegn og symptomer på PML, som kan omfatte debut eller forværring af neurologiske tegn eller symptomer, da disse kan ligne MS-sygdom.

Dosering med ublituximab skal tilbageholdes ved mistanke om PML. Evaluering, inklusive magnetisk resonansscanning (MR-scanning) helst med kontrast (sammenlignet med MR-scanning før

behandling), bekræftende test af cerebrospinalvæske for JCV-deoxyribonukleinsyre (dna) og gentagne neurologiske vurderinger, skal overvejes. Behandling skal seponeres permanent ved bekræftet PML.

#### *Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)*

Der er observeret reaktivering af HBV, i nogle tilfælde resulterende i fulminant hepatitis, leversvigt og død, hos patienter i behandling med anti-CD20-antistoffer.

Screening for HBV bør foretages hos alle patienter før start af behandling i henhold til lokale retningslinjer. Patienter med aktiv HBV (dvs. en aktiv infektion, der er bekræftet med positive resultater for HBsAg- og anti-HB-testning) bør ikke behandles med ublituximab. Patienter med positiv serologi (dvs. negativ for HBsAg og positiv for HB-kerneantistof (HBcAb+), eller som er bærere af HBV (positiv for overfladeantigen, HBsAg+), bør konsultere eksperter i leversygdom inden start af behandling og bør overvåges og behandles i henhold til lokale medicinske standarder for at forhindre reaktivering af hepatitis B.

#### Vaccinationer

Sikkerheden af immunisering med levende eller levende svækkede vacciner under eller efter behandling er ikke undersøgt, og vaccination med levende svækkede eller levende vacciner anbefales ikke under behandling, og ikke før B-cellerne er genvundne (se pkt. 5.1).

Alle immuniseringer bør administreres i overensstemmelse med retningslinjer for immunisering mindst 4 uger før start af behandling for levende eller levende svækkede vacciner, og hvor det er muligt, mindst 2 uger før start af behandling for inaktiverede vacciner.

#### *Vaccination af spædbørn født af mødre behandlet med ublituximab under graviditeten*

Hos spædbørn af mødre behandlet med ublituximab under graviditeten bør levende eller levende svækkede vacciner ikke administreres før genvinding af B-celletal er bekræftet. Reduktion af B-celler hos disse spædbørn kan øge risiciene forbundet med levende eller levende svækkede vacciner. Det anbefales at måle niveauet af CD19-positive B-celler hos nyfødte og spædbørn inden vaccination.

Inaktiverede vacciner kan administreres som angivet inden restitution af reduktionen af B-celler. Vurdering af immunresponser på vaccine, inklusive konsultation med en kvalificeret specialist, bør dog overvejes for at afgøre, om et beskyttende immunrespons blev oprettet.

Vaccinationens sikkerhed og timing bør drøftes med spædbarnets læge (se pkt. 4.6).

#### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

#### Vaccinationer

Sikkerheden af immunisering med levende eller levende svækkede vacciner efter behandling med ublituximab er ikke undersøgt, og vaccination med levende svækkede eller levende vacciner anbefales ikke under behandling eller før antallet af B-celler er genvundet (se pkt. 4.4 og 5.1).

## Immunsuppressiva

Det anbefales ikke at anvende andre immunsuppressiva samtidig med ublituximab, bortset fra kortikosteroider, for symptomatisk behandling af attacker.

Ved initiering af Briumvi efter en immunsuppressiv behandling eller ved initiering af en immunsuppressiv behandling efter Briumvi skal potentialet for overlappende farmakodynamiske virkninger tages i betragtning (se pkt. 5.1 Farmakodynamiske virkninger). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Briumvi, og farmakodynamikken for andre sygdomsmodificerende MS-behandlinger skal tages i betragtning.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception, mens de får ublituximab og i mindst 4 måneder efter den sidste infusion (se herunder og pkt. 5.1 og 5.2).

### Graviditet

Ublituximab er et monoklonalt antistof af en immunglobulin G1-undertype, og det vides, at immunglobuliner krydser placenta.

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ublituximab til gravide kvinder. Udsættelse af vaccination med levende eller levende svækkede vacciner skal overvejes for nyfødte og spædbørn født af mødre, som har været eksponeret for ublituximab under graviditeten. Der er ikke indsamlet B-celletal hos nyfødte og spædbørn eksponeret for ublituximab, og den potentielle varighed af reduktion af B-celletal hos nyfødte og spædbørn er ukendt (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om perifer reduktion af B-celletal og lymfocytopeni hos spædbørn født af mødre eksponeret for andre anti-CD20-antistoffer under graviditeten.

Der blev observeret reproduktionstoksicitet i et præ- og post-natalt udviklingsstudie (se pkt. 5.3).

Briumvi skal undgås under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

### Amning

Det er ukendt, om ublituximab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i modermælk i løbet af de første par dage efter fødslen, hvorefter de hurtigt falder til lave koncentrationer. En risiko for det ammede spædbarn kan derfor ikke udelukkes under denne korte periode. Derefter kan ublituximab anvendes under amning, hvis det er klinisk nødvendigt.

### Fertilitet

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for de reproduktive organer baseret på studier af generel toksicitet hos cynomolgus-aber (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Briumvi påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De vigtigste og hyppigst rapporterede bivirkninger er IRR'er (45,3 %) og infektioner (55,8 %).

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Tabel 2 opsummerer de bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med anvendelsen af ublituximab. Hyppighederne defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt systemorganklasse og hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor hyppige de er. De hyppigste bivirkninger er anført først.

**Tabel 2: Bivirkninger**

MedDRA Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Øvre luftvejsinfektioner, Luftvejsinfektioner	Herpes virusinfektioner, Nedre luftvejsinfektioner
<b>Blod og lymfesystem</b>		Neutropeni
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		Ekstremitetssmerter
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterede reaktioner <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Symptomer, der rapporteres som IRR'er inden for 24 timer fra infusionen, beskrives herunder som 'Infusionsrelaterede reaktioner'.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

I aktivt kontrollerede RMS-studier inkluderede symptomer på IRR pyreksi, kulderystelser, hovedpine, takykardi, kvalme, mavesmerter, halsirritation, erytem og anafylaktisk reaktion. IRR'er var primært lette til moderate i sværhedsgrad. Forekomsten af IRR'er hos patienter i behandling med ublituximab var 45,3 %, med den højeste forekomst ved den første infusion (40,4 %). Forekomsten af IRR'er var 8,6 % ved den anden infusion og faldt derefter. 1,7 % af patienterne oplevede IRR'er, der førte til afbrydelse af behandlingen. 0,4 % af patienterne oplevede IRR'er, der var alvorlige. Der var ingen IRR'er med dødelig udgang.

#### *Infektion*

I aktivt kontrollerede RMS-studier var andelen af patienter, som oplevede en alvorlig infektion med ublituximab 5,0 %, sammenlignet med 2,9 % i teriflunomid-gruppen. Forekomsten af infektioner hos patienter i behandling med ublituximab var tilsvarende den hos patienter, som blev behandlet med teriflunomid (hhv. 55,8 % vs. 54,4 %). Infektionerne var hovedsagelig lette til moderate i sværhedsgrad og bestod primært af infektioner relateret til luftvejene (nasofaryngitis og bronkitis). Øvre luftvejsinfektioner forekom hos 33,6 % af patienter i behandling med ublituximab og hos 31,8 % af patienter i behandling med teriflunomid. Nedre luftvejsinfektioner forekom hos 5,1 % af patienter i behandling med ublituximab og hos 4,0 % af patienter i behandling med teriflunomid.



## *Laboratorieanomalier*

### Fald i immunglobuliner

I aktivt kontrollerede RMS-studier resulterede behandling med ublituximab i et fald i samlede immunglobuliner i løbet af studierne kontrollerede periode, primært drevet af reduktionen i IgM. Andelen af patienter ved *baseline*, som rapporterede IgG, IgA og IgM under den nedre normalgrænse (*lower limit of normal* - LLN) hos patienter i behandling med ublituximab, var hhv. 6,3 %, 0,6 % og 1,1 %. Efter behandling var andelen af patienter i behandling med ublituximab, som rapporterede IgG, IgA og IgM under LLN ved 96 uger, hhv. 6,5 %, 2,4 % og 20,9 %.

### Lymfocytter

I aktivt kontrollerede RMS-studier blev der observeret et forbigående fald i lymfocytter hos 91 % af ublituximab-patienter ved uge 1. Størstedelen af faldet i lymfocytter blev kun observeret en enkelt gang for en given patient i behandling med ublituximab, og det blev afhjulpet ved uge 2, hvor kun 7,8 % af patienterne rapporterede et fald i lymfocytter. Alle fald i lymfocytter var grad 1 (< LLN 800 celler/mm<sup>3</sup>) og 2 (mellem 500 og 800 celler/mm<sup>3</sup>) i sværhedsgrad.

### Neutrofiltal

I aktivt kontrollerede RMS-studier blev der observeret et fald i neutrofiltal < LLN hos 15 % af ublituximab-patienter, sammenlignet med 22 % af patienter i behandling med teriflunomid. Størstedelen af faldene i neutrofiler var forbigående (kun observeret en enkelt gang for en given patient i behandling med ublituximab) og var grad 1 (mellem < LLN og 1 500 celler/mm<sup>3</sup>) og 2 (mellem 1 000 og 1 500 celler/mm<sup>3</sup>) i sværhedsgrad. Ca. 1 % af patienterne i ublituximab-gruppen havde grad 4 neutropeni vs. 0 % i teriflunomid-gruppen. En patient i behandling med ublituximab med grad 4 (< 500 celler/mm<sup>3</sup>) neutropeni havde behov for specifik behandling med granulocyt-kolonistimulerende faktor.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier af RMS med doser, der er højere end den godkendte intravenøse dosis af ublituximab. Den højeste dosis, der er testet til dato hos RMS-patienter, er 600 mg (dosis-findende fase II-studie af RMS). Bivirkningerne var tilsvarende sikkerhedsprofilen for ublituximab i de pivotale kliniske studier.

Der er ingen specifik antidot i tilfælde af en overdosering. Infusionen skal afbrydes straks, og patienten skal observeres for IRR'er (se pkt. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AG14.

### Virkningsmekanisme

Ublituximab er et kimærisk monoklonalt antistof, der er selektivt målrettet CD20-udtrykkende celler.

CD20 er et celleoverfladeantigen, der findes på præ-B-celler, modne celler og hukommelses-B-celler, men det er ikke udtrykt på lymfoide stamceller og plasmaceller. Bindingen af ublituximab til CD20 inducerer lyse af CD20+ B-celler primært gennem antistof-afhængig, cellemedieret cytotoxicitet (ADCC) og i mindre grad gennem komplement-afhængig cytotoxicitet (CDC). På grund af et specifikt glykosyleringsmønster i dets Fc-region udviser ublituximab en øget affinitet for den FcγRIIIa (CD16)- og antistof-afhængige celleytolyse over for B-celler.

#### Farmakodynamisk virkning

Behandling med ublituximab medfører hurtig udtømmning af CD19+-celler i blodet den første dag efter behandlingen som en forventet farmakologisk virkning. Dette blev opretholdt under hele behandlingsperioden. CD19 bruges til at bestemme B-celletallet, da tilstedeværelsen af ublituximab interfererer med analysens genkendelse af CD20.

I fase III-studier resulterede behandling med ublituximab i en median reduktion på 97 % af CD19+ B-celletal fra *baseline*-værdier efter den første infusion i begge studier og forblev udtømt til dette niveau under hele doseringens varighed.

I fase III-studier viste 5,5 % af patienterne B-cellegenvinding (> nedre normalgrænse (LLN) eller *baseline*) på mindst ét tidspunkt mellem hver dosis ublituximab.

Den længste opfølgningstid efter den sidste ublituximab-infusion i fase III-studierne indikerer, at mediantiden til B-cellegenvinding (returnering til *baseline*/LLN, alt efter hver der forekom først) var 70 uger.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Ublituximabs virkning og sikkerhed blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, doubledummy, aktive, komparatorkontrollerede kliniske studier (ULTIMATE I og ULTIMATE II) med identisk design hos patienter med RMS (i overensstemmelse med McDonald-kriterierne 2010) og evidens for sygdomsaktivitet (som defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn) inden for de foregående to år. Studiedesign og *baseline*-karakteristika for studiepopulationen opsummeres i tabel 3.

Demografiske og *baseline*-karakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Patienterne fik enten: (1) ublituximab 450 mg plus oral placebo; eller (2) teriflunomid 14 mg plus placeboinfusion. Oral behandling (aktiv eller placebo) startede uge 1 dag 1, og behandlingen fortsatte indtil den sidste dag i uge 95. Infusioner (aktive eller placebo) startede uge 1 dag 1 ved 150 mg, dernæst øgning til 450 mg i uge 3 dag 15, og fortsatte ved 450 mg i uge 24, uge 48 og uge 72.

**Tabel 3: Studiedesign, demografiske og *baseline*-karakteristika**

Studienavn	Studie 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studie 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Studiedesign				
Studiepopulation	Patienter med RMS			
Anamnese ved screening	Mindst to attacker i løbet af de foregående to år, et attack i løbet af det foregående år eller tilstedeværelse af en T1-gadolinium (Gd)-forstærkende læsion i det foregående år; EDSS* mellem 0 og 5,5, inklusive			
Studievarighed	2 år			
Behandlingsgrupper	Gruppe A: Ublituximab 450 mg i.v. infusion + oral placebo Gruppe B: Teriflunomid 14 mg oral + i.v. infusion placebo			
<i>Baseline</i> -karakteristika	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Gennemsnitlig alder (år)	36,2	37,0	34,5	36,2
Aldersinterval (år) ved inklusion	18-55	18-55	18-55	18-55
Kønsfordeling (% mænd/% kvinder)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Gennemsnitlig/median sygdomsvarighed siden diagnose (år)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Behandlingsnaive patienter over for tidligere sygdomsmodificerende behandling (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Gennemsnitligt antal attacker i det seneste år	1,3	1,4	1,3	1,2
Gennemsnitlig EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Andel patienter med Gd-forstærkende T1-læsioner	43,2	42,3	51,8	49,6

\* *Expanded Disability Status Scale*

\*\* Patienter, som ikke er blevet behandlet med nogen form for RMS-medicin i de foregående 5 år før randomisering.

De vigtigste kliniske og MR-resultater for virkning vises i tabel 4.

Resultaterne af disse studier viser, at ublituximab undertrykker attacker og subklinisk sygdomsaktivitet signifikant målt ved MR-scanning, sammenlignet med oral teriflunomid 14 mg.

**Tabel 4: De vigtigste kliniske og MR-resultater for virkning fra studie ULTIMATE I og ULTIMATE II**

	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
Endepunkter	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Kliniske endepunkter <sup>1</sup>				
Årlig attackrate ( <i>Annualised Relapse Rate (ARR)</i> ) (primært endepunkt)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relativ reduktion	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Andel patienter uden attack ved 96 uger	86 %	74 %	87 %	72 %
Andel patienter med 12-ugers <i>Confirmed Disability Progression</i> <sup>2,3</sup>	5,2 % ublituximab vs. 5,9 % teriflunomid			
Risikoreduktion (samlet analyse) <sup>4</sup>	16 % (p = 0,5099)			
Andel patienter med <i>No Evidence of Disease Activity (NEDA)</i>	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) <sup>7</sup>		(p < 0,0001) <sup>7</sup>	
MR-endepunkter <sup>5</sup>				
Gennemsnitligt antal T1 Gd-forstærkende læsioner pr. MR-scanning <sup>6</sup>	0,016	0,491	0,009	0,250
Relativ reduktion	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Gennemsnitligt antal nye og/eller forstørrende hyperintense T2-læsioner pr. MR-scanning <sup>6</sup>	0,213	2,789	0,282	2,831
Relativ reduktion	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

<sup>1</sup> Baseret på *Modified Intent to Treat (mITT)*-populationen, defineret som alle randomiserede patienter, der fik mindst en infusion med studielægemidlet, og som havde en vurdering af virkning ved *baseline* og efter *baseline*. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 272).

<sup>2</sup> Data prospektivt samlet fra studie 1 og studie 2: ublituximab (N = 543), teriflunomid (N = 546).

<sup>3</sup> Defineret som en stigning på 1,0 point eller mere fra EDSS-score ved *baseline* for patienter med en *baseline*-score på 5,5 eller derunder, eller 0,5 eller mere, når *baseline*-scoren er over 5,5, Kaplan-Meier-estimeret ved uge 96.

<sup>4</sup> Baseret på *Hazard Ratio*.

<sup>5</sup> Baseret på MR-mITT-populationen (mITT-patienter med MR-scanning ved *baseline* og efter *baseline*). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 267).

<sup>6</sup> Ved uge 96.

<sup>7</sup> Nominel p-værdi.

### Immunogenicitet

Serumprøver fra patienter med RMS blev testet for antistoffer mod ublituximab under behandlingsperioden. 81 % af ublituximab-behandlede patienter testede positive for anti-*drug*-antistoffer (ADA) på et eller flere tidspunkter i løbet af den 96-uger lange behandlingsperiode i kliniske studier af virkning og sikkerhed. ADA var generelt forbigående (ved uge 96 var 18,5 % af patienterne positive for ADA). Neutraliserende aktivitet blev påvist hos 6,4 % af ublituximab-behandlede patienter. Tilstedeværelsen af ADA eller neutraliserende antistoffer havde ingen observerbar indvirkning på ublituximabs sikkerhed eller virkning.

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ublituximab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken for ublituximab efter gentagne intravenøse infusioner blev beskrevet i RMS-studier med en to-kompartiment model med førsteordens elimination og med farmakokinetiske parametre, der er typiske for et IgG1 monoklonalt antistof. Eksponeringer for ublituximab steg på en dosis-proportionel måde (dvs. lineær farmakokinetik) over dosisintervallet på 150 til 450 mg hos patienter med RMS. Administration af 150 mg ublituximab gennem intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af 450 mg ublituximab gennem intravenøs infusion over en time på dag 15, uge 24 og uge 48, førte til et geometrisk gennemsnitligt *steady state* AUC på 3 000 µg/ml pr. dag (CV = 28 %) og en gennemsnitlig maksimal koncentration på 139 µg/ml (CV = 15 %).

### Absorption

Ublituximab administreres som en intravenøs infusion. Der er ikke udført studier med andre administrationsveje.

### Fordeling

I den populationsfarmakokinetiske analyse af ublituximab blev det centrale fordelingsvolumen estimeret til at være 3,18 l, og det perifere fordelingsvolumen blev estimeret til at være 3,6 l.

### Biotransformation

Ublituximabs metabolisme er ikke blevet direkte undersøgt, da antistoffer hovedsagelig ryddes gennem katabolisme (dvs. nedbrydning til peptider og aminosyrer).

### Elimination

Efter intravenøs infusion på 150 mg ublituximab på dag 1, efterfulgt af 450 mg ublituximab på dag 15, uge 24 og uge 48, blev den gennemsnitlige terminale halveringstid for elimination af ublituximab estimeret til at være 22 dage.

### Særlige populationer

#### *Pædiatrisk population*

Der er ikke udført studier af farmakokinetikken for ublituximab hos børn og unge i alderen < 18 år.

#### *Voksne over 55 år*

Der er ingen dedikerede studier af farmakokinetikken for ublituximab hos patienter ≥ 55 år på grund af begrænset klinisk erfaring (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført specifikke studier af ublituximab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med let nedsat nyrefunktion var inkluderet i de kliniske studier. Erfaring savnes hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion. Da ublituximab ikke udskilles via urin, forventes det imidlertid ikke, at patienter med nedsat nyrefunktion har behov for dosismodifikation.

### Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier af ublituximab hos patienter med nedsat leverfunktion.

Da levermetabolisme for monoklonale antistoffer såsom ublituximab er ubetydelig, forventes nedsat leverfunktion ikke at have indvirkning på farmakokinetikken. Det forventes derfor ikke, at patienter med nedsat leverfunktion har behov for dosismodifikation.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker baseret på studier af toksicitet efter gentagne doser og *in vitro* mutagenicitetsstudier. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ublituximab.

I et forstærket præ- og post-natalt udviklingsstudie fik drægtige cynomolgus-aber administreret ugentlige intravenøse doser på 30 mg/kg ublituximab (svarende til AUC 26 gange AUC hos patienter ved den maksimalt anbefalede dosis) i løbet af enten det første, andet eller tredje trimester af graviditet, hvilket resulterede i maternel dødsfald og fostertab. Patologiske observationer hos eksponerede moderdyr involverede mange organsystemer (tromber i mange organer, vaskulær nekrose i tarmen og leveren, inflammation og ødemer i lungerne og hjertet) samt placenta, og disse fund stemte overens med immunmedierede bivirkninger sekundært til immungenicitet.

Abnormaliteter hos nyfødte unger var fraværende hos afkom, der blev eksponeret i løbet af graviditetens første trimester. Ublituximab-relaterede eksterne, viscerale og skeletale abnormaliteter blev bemærket hos to nyfødte unger fra moderdyr, der blev behandlet i løbet af graviditetens andet trimester. Histopatologiske evalueringer viste minimal til moderat degenerering/nekrose i hjernen. Føtale fund inkluderede kontrakturer og unormal fleksion af mange lemmer og hale, forkortet mandibel, forlænget hjernehvælvning, forstørrede ører og /eller kranie-mandibulære abnormaliteter, som bidrog til hjernenekrose. Disse fund var potentielt relateret til det immungenetiske respons på ublituximab hos moderdyrene, hvilket havde indvirkning på næringsudvekslingen i placenta.

Tilstedeværelsen af ublituximab i modermælken blev ikke vurderet.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid  
Natriumcitrat (E 331)  
Polysorbat 80 (E 433)  
Saltsyre (til pH-justering) (E 507)  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### 6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

### Fortyndet opløsning til intravenøs infusion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og derefter i 8 timer ved stuetemperatur.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og betingelser inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C- 8 °C, og derefter i 8 timer ved stuetemperatur, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Må ikke omrystes eller nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

6 ml koncentrat i et hætteglas (glas). Pakningsstørrelser på 1 eller 3 hætteglas.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

##### Instruktioner i fortynding

Briumvi skal klargøres af en sundhedsperson ved hjælp af aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke omrystes.

Dette produkt er kun beregnet til engangsbrug.

Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet, eller hvis den indeholder fremmedlegemer.

Dette lægemiddel skal fortyndes inden administration. Opløsningen til intravenøs administration klargøres ved fortynding af produktet ind i en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk injektionsvæske, opløsning.

Der er ikke observeret uforligneligheder mellem ublituximab og poser og intravenøse administrationsæt af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO).

Fortynd et hætteglas af produktet i infusionsposen (150 mg/250 ml) til den første infusion, så der opnås en endelig koncentration på ca. 0,6 mg/ml.

Fortynd tre hætteglas af produktet i infusionsposen (450 mg/250 ml) til de efterfølgende infusioner, så der opnås en endelig koncentration på ca. 1,8 mg/ml.

Indholdet af infusionsposen skal have stuetemperatur (20 °C- 25 °C) inden start af den intravenøse infusion.

Hvis en intravenøs infusion ikke kan afsluttes den samme dag, skal den resterende opløsning bortskaffes.

## Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. maj 2023

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER  
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG  
ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG  
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Briumvi 150 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Ublituximab  
150 mg/6 ml  
Til intravenøs anvendelse efter fortynding

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 150 mg ublituximab i 6 ml (25 mg/ml)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid  
Natriumcitrat  
Polysorbat 80  
Saltsyre  
Vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
150 mg/6 ml  
1 hætteglas  
3 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs anvendelse efter fortynding.  
Hætteglasset må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1730/001 (pakning med 1 hætteglas)

EU/1/23/1730/002 (pakning med 3 hætteglas)

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR– MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Briumvi 150 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, sterilt koncentrat  
ublituximab  
Til intravenøs i.v. anvendelse efter fortynding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

150 mg/6 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Briumvi 150 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ublituximab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Briumvi
3. Sådan gives Briumvi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Virkning

Briumvi indeholder det aktive stof ublituximab. Det er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof. Antistoffer virker ved at sætte sig fast på specifikke mål i din krop.

##### Anvendelse

Briumvi anvendes til at behandle voksne med recidiverende former for multipel sklerose (RMS), hvor patienten har opblussen af symptomer (attakker) efterfulgt af perioder med lettere eller ingen symptomer.

##### Hvad er multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) påvirker centralnervesystemet, især nerverne i hjernen og rygsøjlen. Ved MS fungerer hvide blodlegemer, kaldet B-celler, ikke korrekt. Disse celler er en del af immunsystemet (kroppens forsvarssystem), og de angriber et beskyttelseslag (kaldet myelinskeden) omkring nervecellerne, hvilket forårsager betændelse og skade. Nedbrydning af myelinskeden forhindrer nerverne i at fungere korrekt og giver symptomer på MS. Symptomerne på MS afhænger af, hvilken del af centralnervesystemet, der påvirkes, og kan inkludere problemer med gang og balance, muskelsvækkelse, følelsesløshed, dobbeltsyn og sløret syn, ringe koordination og blæreproblemer.

Ved recidiverende former for MS har patienten gentagne anfald af symptomer (attakker), som kan opstå pludseligt inden for få timer, eller langsomt i løbet af flere dage. Symptomerne forsvinder eller forbedres mellem attakker, men skader kan akkumulere og føre til permanent invaliditet.

## Hvordan virker Briumvi?

Briumvi virker ved at sætte sig fast på et mål, kaldet CD20, på overfladen af B-celler. B-celler er en type hvide blodlegemer, som er en del af immunsystemet. Ved multipel sklerose angriber immunsystemet beskyttelseslaget omkring nervecellerne. B-cellerne er involveret i denne proces. Briumvi sigter efter B-celler og fjerner dem, og dermed reduceres risikoen for et angreb, symptomer lindres og forsinkes forværringen af sygdommen.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at få Briumvi

### Du må ikke få Briumvi:

- hvis du er **allergisk** over for ublituximab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Briumvi (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig infektion,
- hvis du fået at vide, at du har svære problemer med dit immunsystem, eller
- hvis du har kræft.

Er du i tvivl, så kontakt din læge, inden du får Briumvi.

### Advarsler og forsigtighedsregler

**Kontakt lægen, før du får Briumvi**, hvis noget af følgende gælder for dig. Din læge kan beslutte at udsætte din behandling med Briumvi eller beslutte, at du ikke kan få Briumvi, hvis:

- du har en **infektion**. Din læge vil vente med at give dig Briumvi, indtil infektionen er forsvundet.
- du nogen sinde har haft **hepatitis B** eller er bærer af hepatitis B-virussen. Det er fordi, at lægemidler som Briumvi kan forårsage, at hepatitis B-virussen bliver aktiv igen. Din læge vil kontrollere, om du er i risiko for en hepatitis B-infektion, inden du får behandling med Briumvi. Patienter, som har haft hepatitis B, eller som er bærere af hepatitis B-virussen, vil få taget en blodprøve og vil blive overvåget af en læge for tegn på hepatitis B-infektion.
- du for nylig har fået en vaccine eller planlægger at få en vaccine i den nærmeste fremtid.
- du har **kræft**, eller hvis du har haft kræft tidligere. Din læge kan beslutte at udsætte din behandling.

### Infusionsrelaterede reaktioner

- De mest almindelige bivirkninger ved behandling med Briumvi er infusionsrelaterede reaktioner, allergiske reaktionstyper, der opstår under eller kort tid efter indgivelse af et lægemiddel. Disse kan være alvorlige.
- Symptomer på en infusionsrelateret reaktion kan omfatte:
  - kløende hud
  - nældefeber
  - rødme i ansigt eller hud
  - halsirritation
  - vejrtrækningsbesvær
  - hævelse af tunge eller hals
  - hvæsen
  - kulderystelser
  - feber
  - hovedpine
  - svimmelhed

- følelse af svaghed
- kvalme
- mavesmerter
- hurtig puls.
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du har eller tror du har en infusionsrelateret reaktion.** Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen.
- For at reducere risikoen for en infusionsrelateret reaktion vil din læge give dig andre lægemidler inden hver infusion af Briumvi (se punkt 3), og du vil blive nøje overvåget under infusionen.
- Hvis du får en infusionsreaktion, vil din læge muligvis stoppe infusionen eller sænke infusionshastigheden.

### **Infektioner**

- Kontakt lægen, før du får Briumvi, hvis du har eller tror du har en infektion. Din læge vil vente med at give dig Briumvi, indtil infektionen er forsvundet.
- Du vil muligvis lettere få infektioner med Briumvi. Det er fordi de immunceller, som Briumvi sigter mod, også hjælper med at bekæmpe infektion.
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du har en infektion eller nogle af følgende tegn på infektion under eller efter behandling med Briumvi:**
  - feber eller kulderystelser
  - hoste, der ikke forsvinder
  - herpes (såsom forkølelsessår, helvedesild eller herpes på kønsdelene)
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du mener, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer.** Det er på grund af en meget sjælden og livstruende hjerneinfektion, kaldet ”progressiv multifokal leukoencefalopati” (PML), som kan give symptomer, der ligner symptomer på MS. PML kan forekomme hos patienter, som tager lægemidler som Briumvi, og andre lægemidler til behandling af MS.
- **Fortæl din partner eller omsorgsgiver** om din behandling med Briumvi. De kan muligvis bemærke symptomer på PML, som du ikke selv bemærker, f.eks. hukommelsessvigt, tankebesvær, gangbesvær, synstab, ændringer i din talemåde, som din læge muligvis skal undersøge.

### **Vaccinationer**

- Fortæl det til din læge, hvis du har fået en vaccine for nylig eller planlægger at få en vaccine i den nærmeste fremtid.
- Din læge vil kontrollere, om du har behov for eventuelle vaccinationer, inden du starter din behandling med Briumvi. Du bør få en type vaccination kaldet en levende eller levende svækket vaccine mindst 4 uger, inden du starter behandling med Briumvi. Mens du er i behandling med Briumvi, bør du ikke få levende eller levende svækkede vacciner, før din læge fortæller dig, at dit immunsystem ikke længere er svækket.
- Når det er muligt, bør du få andre typer vacciner kaldet inaktiverede vacciner mindst 2 uger, inden du starter behandling med Briumvi. Kontakt lægen, hvis du ønsker at få inaktiverede vacciner, mens du er i behandling med Briumvi.

### **Børn og unge**

Briumvi er ikke beregnet til anvendelse til børn og unge under 18 år. Det er, fordi det endnu ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

## Brug af andre lægemidler sammen med Briumvi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Fortæl især din læge:

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, som påvirker dit immunsystem, såsom kemoterapi, lægemidler, der svækker dit immunsystem (bortset fra kortikosteroider) eller andre lægemidler, der anvendes til at behandle MS. Det skyldes, at disse lægemidler kan have en forøget virkning på immunsystemet.
- hvis du planlægger at få vaccinationer (se ”Advarsler og forsigtighedsregler” ovenfor).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen, inden du får Briumvi.

## Graviditet og amning

- Fortæl det til din læge, inden du får Briumvi, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Dette skyldes, at Briumvi kan krydse placenta (moderkagen) og påvirke fosteret.
- Brug ikke Briumvi, hvis du er gravid, medmindre du har talt med din læge om det. Din læge vil overveje fordelene for dig ved at tage Briumvi i forhold til risikoen for dit barn.
- Hvis du får et barn, og du fik Briumvi under din graviditet, er det vigtigt at fortælle dit barns læge, at du fik Briumvi, så lægen kan anbefale, hvornår dit barn skal vaccineres.
- Det er ukendt ikke, om Briumvi udskilles i modermælken. Kontakt lægen om, hvordan du bedst giver dit barn mad, hvis du tager Briumvi.

## Prævention til kvinder

Du skal bruge prævention, hvis du er i stand til at blive gravid:

- under behandling med Briumvi og
- i mindst 4 måneder efter din sidste infusion med Briumvi.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Briumvi påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## Briumvi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan gives Briumvi

Du vil få Briumvi af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring i at bruge behandlingen. De vil observere dig nøje, mens du får dette lægemiddel. Det er i tilfælde af, at du får bivirkninger. Du vil altid få Briumvi som et drop (intravenøs infusion).

## Lægemidler, du vil få, før du begynder at få Briumvi

Du vil få andre lægemidler, før du begynder at få Briumvi, for at forhindre eller reducere mulige bivirkninger, såsom infusionsrelaterede reaktioner (se punkt 2 og 4 for oplysninger om infusionsrelaterede reaktioner).

Du vil få et kortikosteroid og et antihistamin før hver infusion, og du vil muligvis også få andre lægemidler til at reducere feber.

### **Hvor meget Briumvi vil du få og hvor ofte**

- Den første dosis af Briumvi vil være 150 mg. Denne infusion vil vare 4 timer.
- Den anden dosis af Briumvi vil være 450 mg givet 2 uger efter den første dosis. Denne infusion vil vare 1 time.
- Efterfølgende dosering af Briumvi vil være 450 mg givet 24 timer efter den første dosis og hver 24. uge derefter. Disse infusioner vil vare 1 time.

### **Sådan gives Briumvi**

- Du vil få Briumvi af en læge eller sygeplejerske. Briumvi skal fortyndes, før det gives til dig. Fortyndingen vil blive foretaget af en sundhedsperson. Det vil blive givet som en infusion i en vene (intravenøs infusion).
- Du vil blive nøje overvåget, mens du får Briumvi, og i mindst 1 time efter de første to infusioner er blevet givet. Det er i tilfælde af, at du får bivirkninger, såsom infusionsrelaterede reaktioner. Hastigheden af infusionen kan blive sænket, midlertidigt stoppet eller permanent stoppet, hvis du får en infusionsrelateret infektion, afhængigt af hvor alvorlig den er (se punkt 2 og 4 for oplysninger om infusionsrelaterede reaktioner).

### **Hvis du har glemt en infusion med Briumvi**

- Hvis du har glemt en infusion med Briumvi, skal du kontakte lægen for at aftale en ny tid snarest muligt. Du må ikke vente, indtil din næste planlagte infusion.
- Det er vigtigt, at du får hver infusion, når den er planlagt, for at få den fulde fordel ved Briumvi.

### **Hvis du holder op med at få behandling med Briumvi**

- Det er vigtigt at fortsætte din behandling, så længe du og din læge afgør, at det hjælper dig.
- Nogle bivirkninger kan være forbundet med lave niveauer af B-celler. Du kan stadig opleve disse bivirkninger, efter du er holdt med at få behandling med Briumvi, indtil dine B-celler vender tilbage til normale niveauer.
- Fortæl din læge, hvornår du fik din sidste infusion med Briumvi, inden du starter andre lægemidler.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er blevet indberettet med Briumvi:

### **Alvorlige bivirkninger**

#### ***Infusionsrelaterede reaktioner***

- Infusionsrelaterede reaktioner er den mest almindelig bivirkning ved behandling med Briumvi (meget almindelig: kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer). I de fleste tilfælde er disse lette reaktioner, men nogle alvorlige reaktioner kan forekomme.
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever tegn eller symptomer på en infusionsrelateret reaktion under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen.** Symptomer kan omfatte, men er ikke begrænset til:
  - kløende hud
  - nældefeber

- rødme i ansigt eller hud
- halsirritation
- vejrtrækningsbesvær
- hævelse af tunge eller hals
- hvæsen
- kulderystelser
- feber
- hovedpine
- svimmelhed
- følelse af svaghed
- kvalme
- mavesmerter
- hurtig puls.
- Hvis du har en infusionsrelateret reaktion, vil du få lægemidler til at behandle den, og hastigheden af infusionen vil muligvis blive sænket eller stoppet. Når reaktionen er stoppet, vil infusionen muligvis fortsætte. Hvis den infusionsrelaterede reaktion er livstruende, vil din læge stoppe din behandling med Briumvi permanent.

### **Infektioner**

- Du vil muligvis lettere få infektioner med Briumvi. Nogle af dem kan være alvorlige. Følgende infektioner er set hos patienter i behandling med Briumvi ved MS:
  - **Meget almindelig** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)
    - øvre luftvejsinfektioner (infektioner i næse og hals)
    - luftvejsinfektioner (infektioner i luftvejene)
  - **Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
    - nedre luftvejsinfektioner (infektioner i lungerne, såsom bronkitis og lungebetændelse)
    - herpes-infektioner (forkølelsessår eller helvedesild)
- Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogle af følgende tegn på infektion:
  - feber eller kulderystelser
  - hoste, der ikke forsvinder
  - herpes (såsom forkølelsessår, helvedesild eller herpes på kønsdelene)

Din læge vil vente med at give dig Briumvi, indtil infektionen er forsvundet.

### **Andre bivirkninger**

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- neutropeni (lavt niveau af neutrofiler, en type hvide blodlegemer)
- ekstremitetssmerter (arme eller ben)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Briumvi skal opbevares af sundhedspersoner på hospitalet eller klinikken under følgende betingelser:

- Lægemidlet må ikke bruges efter den udløbsdato, der står på den ydre æske og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Lægemidlet skal opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Det må ikke nedfryses. Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Det anbefales at bruge produktet umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og betingelser inden anvendelse sundhedspersonens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, og derefter i 8 timer ved stuetemperatur.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Briumvi indeholder:**

- Aktivt stof: ublituximab. Hvert hætteglas indeholder 150 mg ublituximab i 6 ml ved en koncentration på 25 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, natriumcitrat, polysorbat 80, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

- Briumvi er en klar til opaliserende, og farveløs til let gul opløsning.
  - Det leveres som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
  - Lægemidlet fås i pakninger indeholdende 1 eller 3 hætteglas (hætteglas (glas) med 6 ml koncentrat).
- Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**España**

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

**France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Neuraxpharm Hungary Kft.  
Tel.: +3630 464 6834

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



(Ruotsi/Sverige)

**Κύπρος**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Læs produktresuméet for yderligere oplysninger.

### Dosering




- Første og anden dosis

Den første dosis administreres som en 150 mg intravenøs infusion (første infusion), efterfulgt af en 450 mg intravenøs infusion 2 uger senere (anden infusion).

- Efterfølgende doser

Efterfølgende doser af Briumvi administreres som en enkelt 450 mg intravenøs infusion hver 24. uge (tabel 1). Den første efterfølgende dosis på 450 mg skal administreres 24 uger efter den første infusion. Der bør opretholdes et minimumsinterval på 5 måneder mellem hver dosis af Briumvi.

**Figur 1: Dosis og tidsplan for Briumvi**

Første infusion	Anden infusion	Efterfølgende infusioner
Dag 1	Dag 15	Hver 6. måned
		

### Håndtering af IRR'er før infusionen

- Behandling med Briumvi skal initieres og overvåges af en erfaren sundhedsperson med adgang til passende medicinsk støtte til håndtering af svære reaktioner, såsom alvorlige infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er).
- Præmedicinering for IRR'er

Følgende to former for præmedicin skal administreres før hver infusion med Briumvi for at reducere hyppigheden og sværhedsgraden af IRR'er:

- 100 mg methylprednisolon eller 10-20 mg dexamethason (eller tilsvarende) ca. 30-60 minutter før hver infusion med Briumvi;
  - diphenhydramin ca. 30-60 minutter før hver infusion med Briumvi;
- Derudover kan præmedicinering med et antipyretikum (f.eks. paracetamol) også overvejes.

### Instruktioner i fortynding

- Briumvi skal klargøres af en sundhedsperson ved hjælp af aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke omrystes.
- Dette produkt er kun beregnet til engangsbrug.
- Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet, eller hvis opløsningen indeholder fremmedlegemer.
- Briumvi skal fortyndes inden administration. Opløsninger af Briumvi til intravenøs administration klargøres ved fortynding af produktet i en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 0,9 %, isotonisk. Fortynd et hætteglas af produktet i infusionsposen (150 mg/250 ml) til den første infusion, så der opnås en endelig koncentration på ca. 0,6 mg/ml.

Fortynd tre hætteglas af produktet ind i infusionsposen (450 mg/250 ml) til de efterfølgende infusioner, så der opnås en endelig koncentration på ca. 1,8 mg/ml.

- Indholdet af infusionsposen skal have stuetemperatur inden start af den intravenøse infusion.

### **Administration**

- Briumvi administreres efter fortynding som en intravenøs infusion igennem en dedikeret slange.
- Infusioner med Briumvi må ikke indgives som en intravenøs stød- eller bolusdosis.

**Tabel 1: Dosis og tidsplan for Briumvi**

	<b>Mængde og volumen</b>	<b>Infusionshastighed</b>	<b>Varighed<sup>1</sup></b>
<b>Første infusion</b>	150 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start med 10 ml pr. time i de første 30 minutter</li> <li>• Øg til 20 ml pr. time i de næste 30 minutter</li> <li>• Øg til 35 ml pr. time i den næste time</li> <li>• Øg til 100 ml pr. time i de resterende 2 timer</li> </ul>	4 timer
<b>Anden infusion</b> (2 uger senere)	450 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start med 100 ml pr. time i de første 30 minutter</li> <li>• Øg til 400 ml pr. time i de resterende 30 minutter</li> </ul>	1 time
<b>Efterfølgende infusioner</b> (en gang hver 24. uge) <sup>2</sup>	450 mg i 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start med 100 ml pr. time i de første 30 minutter</li> <li>• Øg til 400 ml pr. time i de resterende 30 minutter</li> </ul>	1 time

<sup>1</sup>Infusionsvarighed kan være længere, hvis infusionen afbrydes eller hastigheden sænkes.

<sup>2</sup>Den første efterfølgende infusion skal administreres 24 uger efter den første infusion.

### **Håndtering af IRR'er under og efter infusionen**

Patienter skal overvåges under infusionen og i mindst en time efter afslutning af de første to infusioner.

#### **Under infusionen**

- Infusionsjusteringer i tilfælde af IRR'er

Se følgende justeringer i tilfælde af IRR'er.

#### **Livstruende IRR'er**

Hvis der er tegn på en livstruende eller invaliderende IRR under en infusion, skal infusionen straks stoppes, og passende behandling skal gives til patienten. Briumvi skal seponeres permanent hos disse patienter (se pkt. 4.3).

#### **Svære IRR'er**

Hvis en patient oplever en svær IRR, skal infusionen straks afbrydes, og patienten skal gives symptomatisk behandling. Infusionen bør kun genstartes, efter alle symptomer er gået væk. Ved genstart skal der startes med halvdelen af infusionshastigheden på tidspunktet for debut af IRR'en. Hvis hastigheden tolereres, øges hastigheden som beskrevet i tabel 1.

### Lette til moderate IRR'er

Hvis en patient oplever en let til moderat IRR, skal infusionshastigheden reduceres til halvdelen af hastigheden på tidspunktet for hændelsens debut. Denne reducerede hastighed skal opretholdes i mindst 30 minutter. Hvis den reducerede hastighed tolereres, kan infusionshastigheden øges som beskrevet i tabel 1.

### **Efter infusionen**

- Patienter i behandling med Briumvi skal overvåges i mindst en time efter afslutning af de første to infusioner for eventuelle symptomer på en IRR.
- Læger skal gøre patienter opmærksomme på, at en IRR kan forekomme op til 24 timer efter infusionen.

### **Opbevaringstid**

#### Uåbnet hætteglas

3 år

#### Fortyndet opløsning til intravenøs infusion

- Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og derefter i 8 timer ved stuetemperatur.
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og betingelser inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, og derefter i 8 timer ved stuetemperatur, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.
- Hvis en intravenøs infusion ikke kan afsluttes den samme dag, skal den resterende opløsning bortskaffes.