

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Briumvi 150 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 150 mg af ublituximabi í 6 ml í styrkleikanum 25 mg/ml. Endanlegur styrkleiki eftir þynningu er u.þ.b. 0,6 mg/ml fyrir fyrsta innrennslið og 1,8 mg/ml fyrir annað innrennslið og öll síðari innrennsli.

Ublituximab er einstofna blendingsmótefni, framleitt í klóni af mergæxlisfrumulínunni YB2/0 úr rottum með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn [sæft þykkni]

Tær eða ópallýsandi, litlaus eða fölgul lausn.

Sýrustig (pH) lausnarinnar er u.þ.b. 6,3 til 6,7 og osmólalstyrkurinn er 340 til 380 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Briumvi er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með heila- og mænusigg með köstum (relapsing multiple sclerosis, RMS), þar sem virkur sjúkdómur er skilgreindur samkvæmt klínískum þáttum eða myndgreiningu (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar með reynslu af greiningu og meðferð taugasjúkdóma og aðgang að viðeigandi stuðningsmeðferð til að bregðast við alvarlegum aukaverkunum, svo sem miklum innrennslitengdum viðbrögðum, eiga að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Lyfjaforgjöf gegn innrennslitengdum viðbrögðum

Gefa á eftirfarandi tvö forlyf (til inntöku, í bláæð, í vöðva eða undir húð) fyrir hvert innrennsli til að draga úr tíðni og alvarleika innrennslitengdra viðbragða (sjá upplýsingar um frekari aðgerðir til að draga úr innrennslitengdum viðbrögðum í kafla 4.4):

- 100 mg af metýlprednisólóni eða 10-20 mg af dexametasóni (eða jafngildum lyfjum) u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli;
- dífenhýdramín u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli;

Auk þess má íhuga lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfi (t.d. parasetamóli).

Skammtar

Fyrsti og annar skammtur

Fyrsti skammturinn er gefinn með 150 mg innrennsli í bláæð (fyrsta innrennsli) og í kjölfarið 450 mg innrennsli í bláæð (annað innrennsli) 2 vikum síðar (sjá töflu 1).

Síðari skammtar

Síðari skammtar eru gefnir með stöku 450 mg innrennsli í bláæð á 24 vikna fresti (tafla 1). Fyrsta 450 mg skammtinn af síðari innrennslum á að gefa 24 vikum eftir fyrsta innrennslið.

Að lágmarki eiga að líða 5 mánuðir á milli hvers skammts af ublituximabi.

Breytingar á innrennsli ef innrennslistengd viðbrögð koma fram

Lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð

Ef fram koma teikn um lífshættuleg eða hamlandi innrennslistengd viðbrögð meðan á innrennsli stendur, á tafarlaust að stöðva innrennslið og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð. Hætta á meðferð fyrir fullt og allt hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Mikil innrennslistengd viðbrögð

Ef sjúklingur fær mikil innrennslistengd viðbrögð, á tafarlaust að stöðva innrennslið og veita honum meðferð samkvæmt einkennum. Aðeins má hefja innrennslið á ný þegar öll einkennin hafa gengið til baka. Þegar innrennslið er hafið á ný, á innrennslishraðinn að vera helmingur þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Ef sjúklingurinn þolir það, má auka innrennslishraðann aftur eins og lýst er í töflu 1.

Væg eða miðlungi mikil innrennslistengd viðbrögð

Ef sjúklingur fær væg eða miðlungi mikil innrennslistengd viðbrögð skal minnka innrennslishraðann í helming þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Halda skal innrennslinu áfram með minnkuðum hraða í að minnsta kosti 30 mínútur. Ef sjúklingur þolir minnkaða innrennslishraðann má auka hann eins og lýst er í töflu 1.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að minnka skammta. Ef gera þarf hlé á skammtagjöf eða minnka innrennslishraða vegna innrennslistengdra viðbragða, lengist heildartími innrennslisins en heildarskammturinn breytist ekki.

Skammtar sem frestast eða gleymast

Ef innrennsli gleymist á að gefa það eins fljótt og kostur er, ekki á að bíða eftir næsta áætlaða skammti ef skammtur frestast eða gleymist. Halda á 24 vikna millibili (að lágmarki 5 mánuðum) á milli skammta (sjá töflu 1).

Sérstakir sjúklingahópar

Fullorðnir eldri en 55 ára og aldraðir

Samkvæmt þeim takmörkuðu gögnum sem tiltæk eru (sjá kafla 5.1 og 5.2) er ekki talið nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum eldri en 55 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er búist við að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er búist við að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Briumvi hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eftir þynningu er Briumvi gefið sem innrennsli í bláæð um slöngu sem ekki er notuð til annarrar lyfjagjafar. Ekki á að gefa innrennsli með hraðri inndælingu í bláæð (e. intravenous push) eða sem stakan skammt (e. bolus).

Tafla 1: Skammtur og skammtaáætlun

	Magn og rúmmál	Innrennslishraði	Tímalengd¹
Fyrsta innrennsli	150 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Gefið fyrst 10 ml á klukkustund fyrstu 30 mínúturnarAukið í 20 ml á klukkustund næstu 30 mínúturnarAukið í 35 ml á klukkustund næstu klukkustundinaAukið í 100 ml á klukkustund síðustu 2 klukkustundirnar	4 klukkustundir
Annað innrennsli (2 vikum síðar)	450 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Gefið fyrst 100 ml á klukkustund fyrstu 30 mínúturnarAukið í 400 ml á klukkustund síðustu 30 mínúturnar	1 klukkustund
Síðari innrennsli (einu sinni á 24 vikna fresti)²	450 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Gefið fyrst 100 ml á klukkustund fyrstu 30 mínúturnarAukið í 400 ml á klukkustund síðustu 30 mínúturnar	1 klukkustund

¹ Innrennslistíminn getur verið lengri ef gert er hlé á innrennslinu eða hraðinn er minnkaður.

² Fyrsta af síðari innrennslum á að gefa 24 vikum eftir fyrsta innrennslið.

Innrennslislausnir til gjafar í bláæð eru útbúnar með því að þynna lyfið í innrennslispoka sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn, þannig að endanlegur styrkleiki verði 0,6 mg/ml fyrir fyrsta innrennslið og 1,8 mg/ml fyrir annað innrennslið og öll síðari innrennsli.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg virk sýking (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með mikla ónæmisbælingu (sjá kafla 4.4).
- Þekktir og virkir illkynja sjúkdómar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslistengd viðbrögð

Einkenni innrennslistengdra viðbragða geta verið hiti, kuldahrollur, höfuðverkur, hraðtaktur, ógleði, kviðverkir, erting í hálsi, roði og bráðaofnæmi (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar eiga að fá lyfjaforgjöf með barksterum og andhistamíni til að draga úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.2). Að auki má íhuga að bæta við hitalækkandi lyfi (t.d. parasetamóli). Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með ublituximabi meðan á innrennsli stendur. Hafa skal eftirlit með sjúklingum í að minnsta kosti eina klukkustund að loknum fyrstu tveimur innrennslunum. Ekki þarf að hafa eftirlit með síðari innrennslum nema ef innrennslistengd viðbrögð og/eða ofnæmi hafi komið fram. Læknar eiga að upplýsa sjúklinga um að innrennslistengd viðbrögð geti komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennslið.

Leiðbeiningar um skammta handa sjúklingum sem fá einkenni innrennslistengdra viðbragða má finna í kafla 4.2.

Sýking

Fresta á gjöf hjá sjúklingum með virka sýkingu þar til sýkingin hefur gengið til baka.

Ráðlagt er að sannreyna ástand ónæmiskerfis sjúklingsins fyrir skömmun, þar sem ekki á að meðhöndla mikið ónæmisbælda sjúklinga (t.d. marktæka daufkyrningafæð eða eitilfrumnafæð) (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Ublituximab getur valdið alvarlegum, stundum lífshættulegum eða banvænum sýkingum (sjá kafla 4.8).

Flestar alvarlegu sýkingarnar sem komu fyrir í klínískum samanburðarrannsóknum á heila- og mænusiggi með köstum gengu til baka. Þrjú sýkingartengd dauðsföll komu fyrir, öll hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ublituximabi; sýkingarnar sem leiddu til dauða voru heilabólga í kjölfar mislinga, lungnabólga og legpípúbólga eftir aðgerð við utanlegsþykkt.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

Sýking af völdum John Cunningham-veiru (JCV) sem leitt hefur til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hefur örsjaldan komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með mótefnum gegn CD20 og einkum í tengslum við aðra áhættuþætti (t.d. sjúklingaþýði, eitilfrumnafæð, hár aldur, meðferð með mörgum ónæmisbælandi lyfjum).

Læknar þurfa að vera á varðbergi gagnvart fyrstu teiknum og einkennum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem geta verið hvers kyns ný eða versnandi teikn og einkenni frá taugakerfi, þar sem þau geta líkst heila- og mænusiggi.

Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á gjöf ublituximabs. Íhuga á rannsóknir, þ.m.t. segulómun (MRI), helst með skuggaefnum (til samanburðar við segulómun fyrir meðferð), staðfestingargreiningu á deoxýríbónsýru (DNA) JC-veiru í heila- og mænurvökva og endurtaka á taugafræðilegar rannsóknir. Ef ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er staðfest á að hætta meðferð fyrir fullt og allt.

Endurvirkjun lifrabólgu B veiru (HBV)

Endurvirkjun lifrabólgu B veiru, sem í sumum tilvikum hefur leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með mótefnum gegn CD20.

Skima á alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B veiru samkvæmt gildandi leiðbeiningum áður en meðferð hefst. Ekki má nota ublituximab handa sjúklingum með virka lifrabólgu B veiru (þ.e. virka sýkingu sem staðfest er með jákvæðum prófum fyrir HBsAg og and-HB mótefni). Sjúklingar með jákvæð sermispróf (þ.e. neikvæð próf fyrir HBsAg en jákvæð fyrir and-HB kjarna mótefni (HBcAb +) og sjúklingar sem bera lifrabólgu B veiruna (jákvæðir fyrir yfirborðsmótefnavaka, HBsAg+) skulu ráðfæra sig við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum áður en meðferð hefst og haga skal meðferðinni og hafa eftirlit með henni samkvæmt gildandi stöðlum til að koma í veg fyrir endurvirkjun lifrabólgu B.

Bólusetningar

Öryggi bólusetninga með lifandi eða lifandi, veikluðum bóluefnum meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð hefur ekki verið rannsakað og ekki er ráðlagt að bólusetja með lifandi eða lifandi, veikluðum bóluefnum meðan á meðferð stendur og ekki fyrr en B-eitilfrumur hafa náð eðlilegum fjölda (sjá kafla 5.1).

Allar bólusetningar skulu gefnar í samræmi við bólusetningaáætlanir a.m.k. 4 vikum áður en meðferð hefst fyrir lifandi eða lifandi, veikluð bóluefni og a.m.k. 2 vikum áður en meðferð hefst fyrir deydd bóluefni.

Bólusetning á ungbörnum mæðra sem fengið hafa ublituximab á meðgöngu

Ekki á að bólusetja ungbörn mæðra sem fengið hafa ublituximab á meðgöngu með lifandi eða lifandi, veikluðum bóluefnum fyrr en staðfest hefur verið að B-frumur hjá ungbarninu hafi náð eðlilegum fjölda. Fækkun B-frumna hjá þessum ungbörnum getur aukið áhættuna í tengslum við lifandi eða lifandi, veikluð bóluefni. Ráðlagt er að mæla fjölda CD19-jákvæðra B-frumna hjá nýburum og ungbörnum fyrir bólusetningu.

Gefa má deydd bóluefni samkvæmt ábendingum áður en B-frumur hafa náð eðlilegum fjölda. Hins vegar á að íhuga mælingu á mótefnasvörum við bólusetningum, þ.m.t. í samráði við viðurkenndan sérfræðing, til að ganga úr skugga um hvort verndandi mótefnasvar hafi myndast.

Ræða á öryggi og tímasetningu bólusetninga við lækni ungbarnsins (sjá kafla 4.6).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Bólusetningar

Öryggi bólusetninga með lifandi eða lifandi, veikluðum bóluefnum eftir meðferð með ublituximabi hefur ekki verið rannsakað og ekki er ráðlagt að bólusetja með lifandi eða lifandi, veikluðum bóluefnum meðan á meðferð stendur eða áður en B-eitilfrumur hafa náð eðlilegum fjölda (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ónæmisbælandi lyf

Ekki er ráðlagt að nota aðra ónæmisbælandi meðferð samhliða ublituximabi að undanskildum barksterum til meðferðar við einkennum kasta.

Þegar meðferð með Briumvi er hafin að lokinni ónæmisbælandi meðferð, eða þegar ónæmisbælandi meðferð er hafin að lokinni meðferð með Briumvi, skal hafa í huga hugsanlega skörun á lyfhrifum (sjá kafla 5.1 Lyfhrif). Gæta skal varúðar við ávísun Briumvi með hliðsjón af lyfhrifum annarra sjúkdómsbreytandi meðferða við heila- og mænisiggi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn á meðan þær fá ublituximab og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta innrennslið (sjá hér fyrir neðan og kafla 5.1 og 5.2).

Meðganga

Ublituximab er einstofna mótefni af undirgerð ónæmisglóbúlíns G1 og þekkt er að ónæmisglóbúlín berast yfir fylgju.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ublituximabs á meðgöngu. Íhuga á að fresta bólusetningu með lifandi eða lifandi, veikluðum bóluefnum hjá nýburum og ungbörnum mæðra sem hafa verið útsettar fyrir ublituximabi á meðgöngu. Engum upplýsingum hefur verið safnað um fjölda B-frumna hjá nýburum eða ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir ublituximabi og ekki er vitað hversu lengi hugsanleg eyðing B-frumna hjá nýburum og ungbörnum stendur yfir (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um skammvinna útlæga eyðingu B-frumna og eitilfrumnafeð hjá ungbörnum mæðra sem útsettar voru fyrir öðrum mótefnum gegn CD20 á meðgöngu.

Eiturverkanir á æxlun komu fram í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Forðast á notkun Briumvi á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ublituximab skilst út í brjóstamjólk. Þekkt er að manna IgG skilst út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu, eftir það dregur fljótlega úr styrk þess; þar af leiðandi er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn á þessu stutta tímabili. Eftir það má nota ublituximab meðan á brjóstagjöf stendur ef þörf krefur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu hvað varðar æxlunarfæri á grundvelli rannsókna á altækum eiturverkunum hjá krabbaloðöpum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Briumvi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mikilvægustu og algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru innrennslistengdar aukaverkanir (45,3%) og sýkingar (55,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 2 eru teknar saman þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við notkun ublituximabs. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks og tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi tíðni.

Tafla 2: Aukaverkanir

MedDRA Flokkun eftir líffærum (SOC)	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarfæra, Sýking í öndunarfærum	Sýkingar af völdum herpesveiru, Sýking í neðri hluta öndunarfæra
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð
Stoðkerfi og bandvefur		Verkur í útlím
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð ¹	

¹ Einkennum sem tilkynnt hefur verið um sem innrennslistengd viðbrögð innan 24 klukkustunda frá innrennslinu er lýst hér að neðan undir „Innrennslistengd viðbrögð“.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslistengd viðbrögð

Meðal einkenna innrennslistengdra viðbragða í rannsóknum á heila- og mænusiggi með köstum með samanburði við virkt lyf voru hiti, kuldahrollur, höfuðverkur, hraðtaktur, ógleði, kviðverkir, erting í hálsi, roði og bráðaofnæmi. Innrennslistengdu viðbrögðin voru yfirleitt væg eða miðlungi mikil. Tíðni innrennslistengdra viðbragða hjá sjúklingum sem fengu ublituximab var 45,3% og var hæst við fyrsta innrennslið (40,4%). Tíðni innrennslistengdra viðbragða var 8,6% við annað innrennslið og lækkaði eftir það. Innrennslistengd viðbrögð sem leiddu til þess að gera þurfti hlé á meðferðinni komu fram hjá 1,7% sjúklinga. Innrennslistengd viðbrögð sem voru alvarleg komu fram hjá 0,4% sjúklinga. Engin banvæn innrennslistengd viðbrögð komu fram.

Sýking

Í rannsóknum á heila- og mænusiggi með köstum með samanburði við virkt lyf var hlutfall sjúklinga sem fengu alvarlega sýkingu í ublituximab hópnum 5,0% samanborið við 2,9% í teriflunomid hópnum. Heildartíðni sýkinga hjá sjúklingum sem fengu ublituximab var svipuð og hjá sjúklingum sem fengu teriflunomid (55,8% á móti 54,4%, talið upp í sömu röð). Sýkingarnar voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar og flestar þeirra voru öndunarferasýkingar (aðallega nefkoksbólga og berkjubólga). Sýkingar í efri hluta öndunarfæra komu fyrir hjá 33,6% sjúklinga sem fengu ublituximab og 31,8% sjúklinga sem fengu teriflunomid. Sýkingar í neðri hluta öndunarfæra komu fyrir hjá 5,1% sjúklinga sem fengu ublituximab og 4,0% sjúklinga sem fengu teriflunomid.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Minnkað magn ónæmisglóbúlína

Í rannsóknum á heila- og mænusiggi með köstum með samanburði við virkt lyf olli meðferð með ublituximabi minnkuðu heildarmagni ónæmisglóbúlína í samanburðarhluta rannsóknanna, aðallega vegna lækkunar á IgM. Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með ublituximabi og voru með IgG, IgA og IgM undir neðri mörkum eðlilegra gilda (lower limit of normal, LLN) í upphafi rannsóknarinnar var 6,3%, 0,6% og 1,1%, talið upp í sömu röð. Eftir meðferð var hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með ublituximabi og voru með IgG, IgA og IgM undir neðri mörkum eðlilegra gilda eftir 96 vikur 6,5%, 2,4% og 20,9%, talið upp í sömu röð.

Eitilfrumur

Í rannsóknum á heila- og mænusiggi með köstum með samanburði við virkt lyf kom skammvinn fækkun eitilfrumna fram hjá 91% sjúklinga sem fengu ublituximab í viku 1. Í meirihluta tilvika sást fækkun eitilfrumna aðeins einu sinni hjá hverjum sjúklingi sem fékk meðferð með ublituximabi og hún gekk til baka fyrir viku 2, en þá tilkynntu aðeins 7,8% sjúklinganna um fækkun eitilfrumna. Öll fækkun eitilfrumna var af alvarleikastigi 1 (< LLN 800 frumur/mm³) eða 2 (á bilinu 500 til 800 frumur/mm³).

Fjöldi daufkyrninga

Í rannsóknum á heila- og mænusiggi með köstum með samanburði við virkt lyf kom fram fækkun daufkyrninga niður fyrir neðri mörk eðlilegra gilda á meðferðartímabilinu hjá 15% sjúklinga sem fengu ublituximab samanborið við 22% sjúklinga sem fengu teriflunomid. Fækkun daufkyrninga var skammvinn í flestum tilvikum (kom aðeins einu sinni fram hjá hverjum sjúklingi sem fékk ublituximab) og af alvarleikastigi 1 (á bilinu < LLN til 1500 frumur/mm³) eða 2 (á bilinu 1.000 til 1.500 frumur/mm³). Um það bil 1% sjúklinga í ublituximab hópnum fékk daufkyrningafæð af alvarleikastigi 4 á móti 0% í teriflunomid hópnum. Einn sjúklingur í ublituximab hópnum með daufkyrningafæð af alvarleikastigi 4 (< 500 frumur/mm³) þurfti að fá sértæka meðferð með kyrningavaxtarþætti.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir af notkun stærri en samþykktra skammta af ublituximabi til gjafar í bláæð við meðferð á heila- og mænusiggi með köstum. Stærsti skammtur sem prófaður hefur verið hjá sjúklingum með heila- og mænusigg með köstum er 600 mg (II. stigs rannsókn á skammtastærðum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg með köstum). Aukaverkanirnar voru í samræmi við öryggissnið fyrir ublituximab í klínísku lykilrannsóknunum.

Ekkert sértækt móteitur er til sem nota mætti við ofskömmun; stöðva á innrennslið tafarlaust og hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AG14.

Verkunarháttur

Ublituximab er einstofna blendingsmótefni sem binst sértækt við frumur sem tjá CD20.

CD20 er mótefnavaki á yfirborði forstigs B-eitilfrumna, fullþroska B-eitilfrumna og B-minnisfrumna, en ekki eitilstofnfrumna eða plasmafrumna. Binding ublituximabs við CD20 veldur sundrun B-eitilfrumna sem tjá CD20+, fyrst og fremst með mótefnaháðu frumumiðluðu drápi (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) og í minna mæli með magnaðarháðu drápi (complement-dependent cytotoxicity, CDC). Vegna sértæks mynsturs glýkósýlunar á Fc-svæðinu sýnir ublituximab aukna sækni í FcγRIIIa (CD16) og mótefnaháða frumueyðingu gegn B-frumum.

Lyfhrif

Eins og búast má við eru lyfjafræðileg áhrif meðferðar með ublituximabi hröð eyðing CD19+ frumna í blóði á fyrsta degi eftir meðferð. Þessi áhrif héldust út meðferðartímabilið. Í prófuninni er CD19 notað við talningu á B-frumum, þar sem ublituximab truflar greiningu á CD20.

Í báðum III. stigs rannsóknunum leiddi meðferð með ublituximabi til fækkunar B-eitilfrumna sem tjá CD19+ frá upphafsgildi sem nam að miðgildi 97% eftir fyrsta innrennslið og hélst á þessu bili meðan á skömmtun stóð.

Í III. stigs rannsóknunum náðu allt að 5,5% sjúklinga að endurheimta eðlilegan fjölda B-eitilfrumna á milli skammta af ublituximabi (> neðri mörk eðlilegra gilda eða upphafsgildi) a.m.k. einu sinni.

Lengsti eftirfylgnitími eftir síðasta innrennsli ublituximabs í III. stigs rannsóknunum benti til þess að miðgildi tímalengdar þangað til eðlilegur fjöldi B-eitilfrumna hafði verið endurheimtur (upphafsgildum/neðri mörkum eðlilegra gilda náð, hvort sem gerðist fyrr) væri 70 vikur.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi ublituximabs voru rannsökuð í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum klínískum rannsóknum með samanburði við virkt lyf og tvenns konar lyfleysu (double-dummy) (ULTIMATE I og ULTIMATE II), sem voru hannaðar með sama hætti og tóku til sjúklinga með heila- og mænusigg með köstum (samkvæmt viðmiðum McDonald 2010) og gögn um sjúkdómsvirkni (skilgreinda samkvæmt klínískum þáttum eða myndgreiningu) á undanförunum tveimur árum. Rannsóknarhönnun og lýðfræðilega eiginleika þýðisins við upphaf rannsóknar má sjá í töflu 3.

Lýðfræðilegir eiginleikar þýðisins og eiginleikar við upphaf rannsóknar voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Sjúklingar fengu annað hvort: (1) ublituximab 450 mg ásamt lyfleysu til inntöku; eða (2) teriflunomid 14 mg ásamt innrennsli með lyfleysu. Meðferð með inntöku (með virku lyfi eða lyfleysu) var hafin á degi 1 í viku 1 og meðferð var haldið áfram að lokadegi í viku 95. Innrennsli (með virku lyfi eða lyfleysu) var hafið á degi 1 í viku 1 með 150 mg, síðan var það aukið í 450 mg á degi 15 í viku 3 og síðan var haldið áfram með 450 mg í viku 24, viku 48 og viku 72.

Tafla 3: Rannsóknarhönnun, lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar við upphaf rannsókna

Heiti rannsókna	Rannsókn 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Rannsókn 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Rannsóknarhönnun				
Rannsóknarþýði	Sjúklingar með heila- og mænisiggi með köstum			
Sjúkdómssaga við skimun	Að minnsta kosti tvö köst á undanförunum tveimur árum, eitt kast á undanförunu ári eða T1-meinsemd sem hleður upp gadólíníum (GD enhancing lesion) á undanförunu ári; stig á EDSS-kvarðanum* á bilinu 0 til 5,5, hvort tveggja meðtalið			
Lengd rannsókna	2 ár			
Meðferðarhópar	Hópur A: Ublituximab 450 mg innrennsli í bláæð + lyfleysa til inntöku Hópur B: Teriflunomid 14 mg til inntöku + lyfleysa með innrennsli í bláæð			
Eiginleikar við upphaf rannsókna	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomide 14 mg (n = 272)
Meðalaldur (ár)	36,2	37,0	34,5	36,2
Aldursbil (ár) við þátttöku	18-55	18-55	18-55	18-55
Kynjaskipting (% karlar/% konur)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Meðaltal/miðgildi sjúkdómslengdar frá greiningu (ár)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið sjúkdómstemplandi meðferð (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Meðalfjöldi kasta á síðasta ári	1,3	1,4	1,3	1,2
Meðaltal á EDSS-kvarðanum*	2,96	2,89	2,80	2,96
Hlutfall sjúklinga með T1-meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum	43,2	42,3	51,8	49,6

* EDSS-fötlunarmælikvarði (Expanded Disability Status Scale)

** Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð við heila- og mænisiggi með köstum síðustu 5 árin fyrir slembiröðun.

Klínískar lykilmáttur og verkunarmáttur úr segulómun eru sýndar í töflu 4.

Niðurstöður rannsókna sýndu að ublituximab hafði marktækt meiri bælandi áhrif á köst og einkennalausán sjúkdóm samkvæmt segulómun samanborið við 14 mg af teriflunomidi sem gefið var með inntöku.

Tafla 4: Lykilendapunktur fyrir klíniska þætti og segulómun úr ULTIMATE I og ULTIMATE II rannsóknunum

Endapunktur	Rannsókn 1 (ULTIMATE I)		Rannsókn 2 (ULTIMATE II)	
	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Klínískir endapunktur¹				
Árleg kastatíðni (ARR) (aðalendapunktur)	0,076	0,188	0,091	0,178
Hlutfallsleg fækkun	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Hlutfall sjúklinga án kasta eftir 96 vikur	86%	74%	87%	72%
Hlutfall sjúklinga með 12 vikna staðfesta versnun fötlunar ^{2,3}	5,2% ublituximab á móti 5,9% teriflunomid			
Minnkun áhættu (samantektargreining) ⁴	16% (p = 0,5099)			
Hlutfall sjúklinga án gagna um sjúkdómsvirkni (NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001)	
Endapunktur fyrir segulómun⁵				
Meðalfjöldi T1-meinsemda sem hlaða upp gadólíníum í hverri segulómun ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Hlutfallsleg fækkun	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Meðalfjöldi nýrra og/eða stækkandi T2-meinsemda með mikið segulskin (hyperintense lesions) í hverri segulómun ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Hlutfallsleg fækkun	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

¹ Byggt á breyttu meðferðar-ákvörðunar þýði (mITT) sem skilgreint er sem allir slembiraðaðir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti eitt innrennsli af rannsóknarlyfi og höfðu fengið eitt mat á verkun í upphafi og að lokinni rannsókn. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 272).

² Gögnum úr rannsóknum 1 og 2 var slegið saman framskyggnt: ublituximab (N = 543), teriflunomid (N = 546).

³ Skilgreind sem hækkun um 1,0 stig eða meira frá upphafi á EDSS-kvarðanum fyrir sjúklinga með stig sem voru 5,5 eða lægri í upphafi, eða hækkun um 0,5 stig eða meira fyrir sjúklinga með stig sem voru hærri en 5,5 í upphafi, Kaplan-Meier mat í viku 96.

⁴ Byggt á áhættuhlutfalli.

⁵ Byggt á segulómun hjá breyttu meðferðar-ákvörðunar þýði (sjúklingar í breyttu meðferðar-ákvörðunar þýði sem fóru í segulómun við upphaf rannsóknarinnar og að henni lokinni). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomid (N = 267).

⁶ Í viku 96.

⁷ P-nafngildi.

Ónæmissvörun

Sermissýni úr sjúklingum með heila- og mænisigg með köstum voru mæld með tilliti til mótefna gegn ublituximabi á meðferðartímabilinu. Í klínískum rannsóknum á verkun og öryggi mældust 81% sjúklinga sem fengu meðferð með ublituximabi jákvæðir fyrir mótefni gegn lyfinu (ADA) á einum eða fleiri tímapunktum á 96 vikna meðferðartímabilinu. Mótefnamyndunin var yfirleitt skammvinn (í viku 96 mældust 18,5% sjúklinga jákvæðir fyrir mótefni gegn lyfinu). Hlutleysandi virkni greindist hjá 6,4% sjúklinga sem fengu ublituximab. Tilvist mótefna gegn lyfinu eða hlutleysandi mótefna hafði engin sýnileg áhrif á öryggi eða verkun ublituximabs.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ublituximabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á heila- og mænusiggi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Í rannsóknum á heila- og mænusiggi með köstum var lyfjahvörfum ublituximabs eftir endurtekin innrennsli í bláæð lýst með tveggja hólfa líkani með fyrsta stigs brotthvarfi og lyfjahvarfabreytum sem eru dæmigerðar fyrir einstofna IgG1-mótefni. Útsetning ublituximabs jókst í réttu hlutfalli við skammta (þ.e. línuleg lyfjahvörf) á skammtabilinu 150 til 450 mg hjá sjúklingum með heila- og mænusigg með köstum. Gjöf 150 mg af ublituximabi með innrennsli í bláæð á degi 1 og síðan 450 mg af ublituximabi með innrennsli í bláæð á einni klukkustund á degi 15, viku 24 og viku 48 leiddi til margfeldismeðaltals AUC við jafnvægi sem var 3.000 µg/ml á dag (CV= 28%) og hámarksþéttni sem var að meðaltali 139 µg/ml (CV= 15%).

Frásög

Ublituximab er gefið með innrennsli í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum ublituximabs var áætlað miðlægt dreifingarrúmmál 3,18 l og áætlað útlægt dreifingarrúmmál 3,6 l.

Umbrot

Umbrot ublituximabs hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega, þar sem mótefni eru yfirleitt fjarlægð með frálífun (catabolism) (í peptíð og amínósýrur).

Brotthvarf

Eftir innrennsli 150 mg af ublituximabi í bláæð á degi 1 og síðan 450 mg af ublituximabi á degi 15, viku 24 og viku 48, var áætlaður lokahelmingunartími brotthvarfs ublituximabs að meðaltali 22 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum ublituximabs hjá börnum og unglingum < 18 ára.

Fullorðnir eldri en 55 ára

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum ublituximabs hjá sjúklingum ≥ 55 ára vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á ublituximabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í klínísku rannsóknunum. Engin reynsla er af meðferð hjá sjúklingum með miðlungi eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ekki búist við að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem ublituximab skilst ekki út með þvagi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á ublituximabi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Þar sem umbrot einstofna mótefna eins og ublituximabs í lifur eru hverfandi, er ekki búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf þess. Því er ekki búist við að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturveikunum eftir endurtekna skammta og *in vitro* rannsókna á stökkbreytandi áhrifum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ublituximabs.

Í endurbættri rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu fengu þungaðir krabballoðapar vikulega 30 mg/kg af ublituximabi í bláæð (sem samsvarar 26-földu AUC hjá sjúklingum við ráðlagðan hámarksskammt) á fyrsta, öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu, sem leiddi til dauðvona móðurdýra og fósturmissis. Meinafræðilegar athuganir hjá útsettum móðurdýrum leiddu í ljós áhrif á mörg líffæraakerfi (blóðsega í fjölda líffæra, æðadrep í þörmum og lifur, bólgu og þjóg í lungum og hjarta) sem og fylgju og þessar niðurstöður voru í samræmi við ónæmismiðlaðar aukaverkanir í kjölfar ónæmissvörunar.

Engin frávik komu fram hjá ungum móðurdýrum sem voru útsett á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Frávik tengd ublituximabi komu fram útvortis, í innnyflum og beinagrind, hjá tveimur ungum móðurdýrum sem fengu meðferð á öðrum þriðjungi meðgöngu. Vefjameinafræðileg greining leiddi í ljós litla eða miðlungi mikla hrörnun/drep í heila. Hjá fósturum kom í ljós kreppa og óeðlileg beyging í mörgum útlimum og rófu, stytting kjálka, ílangt kúpuhvolf, stækkun eyrna og/eða frávik í höfuðkúpu og kjálka sem voru rakin til dreps í heila. Þessar niðurstöður tengdust hugsanlega ónæmisvaldandi svörun við ublituximabi hjá móðurdýrum, sem hafði áhrif á flæði næringarefna í gegnum fylgju.

Ekki var metið hvort ublituximab væri til staðar í móðurmjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumsítrat (E 331)
Pólýsorbit 80 (E 433)
Saltsýra (til að stilla sýrustig) (E 507)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Þynnt lausn til innrennslis í bláæð

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við stofuhita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða innrennislislausn strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C - 8°C og síðan í 8 klukkustundir við stofuhita, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki hrista. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

6 ml af þykki í hettuglasi úr gleri. Pakkningastærð með 1 eða 3 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um þynningu

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa Briumvi að viðhafðri smitgát. Ekki má hrista hettuglasið.

Lyfið er eingöngu einnota.

Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða inniheldur utanaðkomandi agnir.

Þynna á lyfið fyrir gjöf. Innrennislislausn til gjafar í bláæð er útbúin með því að þynna lyfið í innrennislispoka sem inniheldur jafnþrýstið 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn.

Enginn ósamrýmanleiki hefur komið fram á milli ublituximabs og poka úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýólefíni (PO) eða gjafasetta til notkunar í bláæð.

Fyrir fyrsta innrennslið á að þynna eitt hettuglas af lyfinu í innrennislispokanum (150 mg/250 ml) að endanlegum styrkleika sem er u.þ.b. 0,6 mg/ml.

Fyrir síðari innrennsli á að þynna þrjú hettuglös af lyfinu í innrennislispokanum (450 mg/250 ml) að endanlegum styrkleika sem er u.þ.b. 1,8 mg/ml.

Áður en innrennslið í bláæð er hafið, á innihald innrennislispokans að vera við stofuhita (20 °C-25 °C).

Ef ekki er hægt að ljúka innrennslinu í bláæð samdægurs, skal farga afgangslausninni.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1730/001

EU/1/23/1730/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Briumvi 150 mg innrennslisþykkni, lausn
ublituximab
150 mg/6 ml
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 150 mg af ublituximabi í 6 ml (25 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð
Natríumsítrat
Pólýsorbit 80
Saltsýra
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
150 mg/6 ml
1 hettuglas
3 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Ekki má hrista hettuglasið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/23/1730/001 (1 hettuglas)
EU/1/23/1730/002 (3 hettuglös)

13. LOTUNÚMÉR

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Briumvi 150 mg innrennslisþykkni, lausn sæft þykkni
ublituximab
Til notkunar í bláæð i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

150 mg/6 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Briumvi 150 mg innrennslisþykkni, lausn ublituximab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Briumvi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Briumvi
3. Hvernig Briumvi er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Briumvi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Briumvi og við hverju það er notað

Upplýsingar um Briumvi

Briumvi inniheldur virka efnið ublituximab. Það er tegund próteins sem kallast einstofna mótefni. Mótefni virka með því að bindast tilteknum markefnum í líkamanum.

Við hverju Briumvi er notað

Briumvi er notað til meðferðar hjá fullorðnum með heila- og mænusigg með köstum (relapsing multiple sclerosis, RMS), þar sem sjúklingurinn fær köst og í kjölfarið tímabil með vægari eða engum einkennum.

Hvað er heila- og mænusigg

Heila- og mænusigg (multiple sclerosis, MS) leggst á miðtaugakerfið, einkum taugar í heila og mænu. Hjá sjúklingum með heila- og mænusigg starfa hvít blóðkorn sem nefnast B-frumur og eru hluti af ónæmiskerfinu (varnarkerfi líkamans) ekki rétt og ráðast á verndarlag (sem nefnist mýelínslíður) sem umlykur taugafrumur, og valda bólgu og skemmdum. Niðurbrot mýelínslíðursins kemur í veg fyrir að taugarnar starfi eðlilega og veldur einkennum heila- og mænusiggs. Einkenni heila- og mænusiggs ráðast af því í hvaða hluta miðtaugakerfisins sjúkdómurinn kemur fram og meðal þeirra geta verið vandamál við gang og jafnvægi, vöðvaslappleiki, dofi, tvísýni og þokusýn, skert samhæfing og þvagblöðrukvillar.

Sjúklingar með heila- og mænusigg með köstum fá endurtekin sjúkdómsköst með einkennum. Einkennin geta komið skyndilega fram, á nokkrum klukkustundum eða smám saman á mörgum dögum. Einkenni geta horfið eða lagast á milli kasta, en skemmdir geta hlaðist upp og valdið varanlegri fötlun.

Hvernig virkar Briumvi?

Briumvi virkar með því að bindast próteini á yfirborði B-frumna sem kallast CD20. B-frumur er ein tegund hvítra blóðkorna sem eru hluti af ónæmiskerfinu. Hjá sjúklingum með heila- og mænisigg ræðst ónæmiskerfið á verndarlagið sem umlykur taugafrumur. B-frumur taka þátt í þessu ferli. Briumvi binst við og fjarlægir B-frumurnar og minnkar þannig líkurnar á köstum, dregur úr einkennum og hægir á framvindu sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að gefa Briumvi

Ekki má gefa þér Briumvi:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir ublituximabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú ert með alvarlega sýkingu,
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með alvarlega kvilla í ónæmiskerfinu, eða
- ef þú ert með krabbamein.

Ef þú ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið Briumvi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þér er gefið Briumvi ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig. Læknirinn gæti ákveðið að fresta meðferðinni með Briumvi eða ákveðið að þú megir ekki fá Briumvi ef:

- þú ert með **sýkingu**. Læknirinn mun bíða með að gefa þér Briumvi þar til sýkingin hefur gengið til baka.
- þú hefur einhvern tímann fengið **lifrabólgu B** eða berð í þér veiruna sem veldur lifrabólgu B. Þetta er vegna þess að lyf eins og Briumvi geta valdið því að veiran sem veldur lifrabólgu B verði virk á ný. Áður en meðferð með Briumvi er hafin mun læknirinn rannsaka hvort þú eigir á hættu að sýkjast af lifrabólgu B. Sjúklingar sem hafa einhvern tímann fengið lifrabólgu B eða bera í sér veiruna sem veldur lifrabólgu B þurfa að fara í blóðprufu og læknir mun hafa eftirlit með þeim með tilliti til einkenna um lifrabólgu B sýkingu.
- þú hefur nýlega fengið bóluefni eða gætir fengið bóluefni í náinni framtíð.
- þú ert með eða hefur einhvern tímann fengið **krabbamein**. Læknirinn gæti ákveðið að fresta meðferðinni.

Innrennslistengd viðbrögð

- Algengasta aukaverkunin af meðferð með Briumvi er innrennslistengd viðbrögð, sem er ein tegund ofnæmisviðbragða sem kemur fram við lyfjagjöf eða fljótlega eftir að henni er lokið. Þau geta verið alvarleg.
- Einkenni innrennslistengdra viðbragða geta verið:
 - kláði í húð
 - ofsakláði
 - roði í andliti eða húð
 - erting í hálsi
 - öndunarerfiðleikar
 - bólga í tungu eða hálsi
 - önghljóð
 - hrollur
 - hiti

- höfuðverkur
- sundl
- yfirliðstilfinning
- ógleði
- verkur í kvið (maga)
- hraður hjartsláttur.
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú ert með eða heldur að þú gætir verið með innrennslistengd viðbrögð.** Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram meðan á innrennsli stendur eða allt að 24 klukkustundum eftir að því lýkur.
- Læknirinn mun gefa þér önnur lyf fyrir innrennsli Briumvi til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 3) og fylgst verður vandlega með þér meðan á innrennslinu stendur.
- Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð, gæti læknirinn þurft að stöðva innrennslið eða hægja á innrennslishraðanum.

Sýkingar

- Leitaðu ráða hjá læknum áður en þér er gefið Briumvi ef þú heldur að þú sért með sýkingu. Læknirinn mun bíða með að gefa þér Briumvi þar til sýkingin hefur gengið til baka.
- Þú gætir verið viðkvæmari fyrir sýkingum meðan þú notar Briumvi. Þetta er vegna þess að ónæmisfrumurnar sem Briumvi binst við hjálpa einnig til við að berjast gegn sýkingu.
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð sýkingu eða einhver eftirtalinna einkenna sýkingar meðan á meðferð með Briumvi stendur eða eftir að henni lýkur:**
 - hita eða kuldahroll
 - þrálátan hósta
 - herpes-sýkingu (svo sem áblástur, ristil eða sár á kynfærum)
- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þér finnst heila- og mænusiggið vera að versna eða ef þú tekur eftir nýjum einkennum.** Þetta er vegna sýkingar í heila sem kemur örsjaldan fyrir og er lífshættuleg, sem nefnist „ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga“ (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) og getur valdið einkennum sem svipar til einkenna heila- og mænusiggs. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur komið fyrir hjá sjúklingum sem taka lyf eins og Briumvi og önnur lyf sem notuð eru til meðferðar á heila- og mænusiggi.
- **Láttu maka þinn eða umönnunaraðila** vita af meðferðinni með Briumvi. Þau gætu tekið eftir einkennum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem þú tekur ekki eftir, svo sem minnisvandamálum, erfiðleikum við hugsun, erfiðleikum við gang, sjóntapi eða breytingum á tali, sem læknirinn gæti þurft að rannsaka.

Bólusetningar

- Láttu lækinn vita ef þú hefur nýlega fengið bóluefni eða gætir fengið bóluefni í náinni framtíð.
- Læknirinn mun athuga hvort þú þurfir á einhverjum bólusetningum að halda áður en meðferð með Briumvi er hafin. Þú ættir að fá tegund bóluefnis sem kallast lifandi eða lifandi, veikluð bóluefni að minnsta kosti 4 vikum áður en meðferð með Briumvi er hafin. Á meðan þú ert á meðferð með Briumvi má ekki gefa þér lifandi eða lifandi, veikluð bóluefni fyrr en læknirinn segir þér að ónæmiskerfið sé ekki lengur veiklað.
- Ef hægt er átt þú að fá aðrar tegundir bóluefna sem kallast deydd bóluefni að minnsta kosti 2 vikum áður en meðferð með Briumvi er hafin. Láttu lækinn vita ef þú vilt fá deydd bóluefni á meðan þú ert á meðferð með Briumvi.

Börn og unglíngar

Briumvi er ekki ætlað börnum eða unglíngum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki enn verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Briumvi

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einkum er mikilvægt að láta lækninn vita:

- ef þú tekur, hefur nýlega tekið eða gætir tekið lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, svo sem krabbameinslyf, ónæmisbælandi lyf (nema barkstera) eða önnur lyf sem notuð eru til meðferðar á MS. Þetta er vegna þess að þau geta haft aukin áhrif á ónæmiskerfið.
- ef þú hyggst fara í einhverjar bólusetningar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“ hér fyrir ofan).

Ef eitthvað af þessu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið Briumvi.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið Briumvi. Það er vegna þess að Briumvi getur borist yfir fylgju og haft áhrif á barnið.
- Ekki má nota Briumvi á meðgöngu nema ræða það fyrst við lækninn. Læknirinn mun veita og meta ávinning þinn af því að fá Briumvi gegn áhættunni fyrir barnið.
- Ef þú átt barn og þú fékkst Briumvi á meðgöngunni er mikilvægt að segja lækni barnsins frá því að þú hafir fengið Briumvi svo hann geti gefið þér ráðleggingar um hvenær skuli bólusetja barnið.
- Ekki er þekkt hvort Briumvi berst í brjóstamjólki. Leitið ráða hjá læknum um hvernig best sé að gefa barninu næringu ef þú tekur Briumvi.

Getnaðarvörn fyrir konur

Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota getnaðarvörn:

- meðan á meðferð með Briumvi stendur og
- í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta innrennsli Briumvi.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Briumvi hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Briumvi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Briumvi er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sem hafa reynslu af þessari meðferð munu gefa þér Briumvi. Þau munu fylgjast vandlega með þér á meðan þér er gefið lyfið. Þetta er gert til að fylgjast með því hvort þú fáiir einhverjar aukaverkanir. Þú munt alltaf fá Briumvi með dreypi (innrennsli í bláæð).

Lyf sem þér eru gefin áður en þú færð Briumvi

Áður en þú færð Briumvi munt þú fá önnur lyf til að koma í veg fyrir hugsanlegar aukaverkanir eða draga úr þeim, svo sem innrennslistengdum viðbrögðum (sjá upplýsingar um innrennslistengd viðbrögð í köflum 2 og 4).

Þú munt fá barkstera og andhistamín fyrir hvert innrennsli og gætir einnig fengið hitalækkandi lyf.

Hversu mikið þú þarft að fá af Briumvi og hversu oft

- Fyrsti skammturinn af Briumvi verður 150 mg. Þetta innrennsli mun standa yfir í 4 klukkustundir.
- Annar skammturinn af Briumvi verður 450 mg, gefinn 2 vikum eftir fyrsta skammtinn. Þetta innrennsli mun standa yfir í 1 klukkustund.
- Síðari skammtar af Briumvi verða 450 mg, gefnir 24 vikum eftir fyrsta skammtinn og á 24 vikna fresti eftir það. Þessi innrennsli munu standa yfir í 1 klukkustund.

Hvernig Briumvi er gefið

- Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Briumvi. Briumvi þarf að þynna áður en það er gefið. Heilbrigðisstarfsmaður mun sjá um þynningu lyfsins. Það er gefið með innrennsli í æð (innrennsli í bláæð).
- Fylgst verður vandlega með þér meðan þú færð Briumvi og í a.m.k. 1 klukkustund eftir að fyrstu tvö innrennslin hafa verið gefin. Þetta er gert til að fylgjast með því hvort þú fáið einhverjar aukaverkanir, svo sem innrennslistengd viðbrögð. Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð er hægt að hægja á innrennslinu, gera hlé á því eða hætta því fyrir fullt og allt, sem ræðst af því hversu alvarleg viðbrögðin eru (sjá upplýsingar um innrennslistengd viðbrögð í köflum 2 og 4).

Ef þú missir af innrennsli Briumvi

- Ef þú missir af innrennsli Briumvi skaltu ræða við lækinn um að fá það við fyrsta tækifæri. Ekki bíða fram að næsta áætlaða innrennsli.
- Til að þú getir notið ávinningsins af meðferð með Briumvi er mikilvægt að þú fáið hvert innrennsli á réttum tíma.

Ef meðferð með Briumvi er hætt

- Mikilvægt er að halda meðferðinni áfram eins lengi og þú og læknirinn teljið að þú hafir gagn af henni.
- Sumar aukaverkanir geta verið í tengslum við lítinn fjölda B-frumna. Eftir að meðferð með Briumvi er hætt getur þú enn fengið slíkar aukaverkanir þar til fjöldi B-frumna er orðinn eðlilegur á ný.
- Áður en þú byrjar að nota önnur lyf skaltu láta lækinn vita hvenær þú fékkst síðasta innrennslið af Briumvi.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun Briumvi:

Alvarlegar aukaverkanir

Innrennslistengd viðbrögð

- Innrennslistengd viðbrögð eru algengustu aukaverkanirnar af meðferð með Briumvi (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Í flestum tilvikum eru viðbrögðin væg, en þau geta orðið alvarleg.

- **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir teiknum eða einkennum innrennslistengdra viðbragða meðan á innrennslinu stendur eða í allt að 24 klukkustundir eftir að því lýkur.** Einkenni geta m.a. verið, en takmarkast ekki við:
 - kláði í húð
 - ofsakláði
 - roði í andliti eða húð
 - erting í hálsi
 - öndunarerfiðleikar
 - bólga í tungu eða hálsi
 - öngljóð
 - hrollur
 - hiti
 - höfuðverkur
 - sundl
 - yfirliðstilfinning
 - ógleði
 - verkur í kvið (maga)
 - hraður hjartsláttur.
- Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð munt þú fá lyf við þeim og hugsanlega verður nauðsynlegt að hægja á innrennslinu eða gera hlé á því. Halda má innrennslinu áfram þegar viðbrögðin hafa gengið til baka. Ef innrennslistengdu viðbrögðin eru lífshættuleg mun lækirinn hætta meðferð með Briumvi fyrir fullt og allt.

Sýkingar

- Þú gætir verið viðkvæmari fyrir sýkingum meðan þú notar Briumvi. Sumar þeirra geta verið alvarlegar. Eftirtaldir sýkingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Briumvi við heila- og mænisiggi:
 - **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
 - sýkingar í efri hluta öndunarfæra (sýkingar í nefi og hálsi)
 - Sýkingar í öndunarfærum (sýking í öndunarvegum)
 - **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
 - sýkingar í neðri hluta öndunarfæra (sýking í lungum eins og berkjubólga eða lungnabólga)
 - herpes-sýkingar (áblástur eða ristill)
- Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna sýkingar:
 - hita eða kuldahroll
 - þrálátan hósta
 - herpes-sýkingu (svo sem áblástur, ristil eða sár á kynfærum)

Lækirinn mun bíða með að gefa þér Briumvi þar til sýkingin hefur gengið til baka.

Aðrar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- daufkyrningafæð (lítill fjöldi daufkyrninga, einnar tegundar hvítra blóðkorna)
- verkir í útlimum (handleggjum eða fótleggjum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Briumvi

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Heilbrigðisstarfsmenn geyma Briumvi á sjúkrahúsinu eða heilsugæslustöðinni þar sem þú færð meðferð við eftirfarandi aðstæður:

- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og merkimiða á hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Lyfið á að geyma í kæli (2°C - 8°C). Það má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ráðlagt er að nota lyfið strax að lokinni þynningu. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð heilbrigðisstarfsmannsins og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C - 8°C og síðan í 8 klukkustundir við stofuhita.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Briumvi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ublituximab. Hvert hettuglas inniheldur 150 mg af ublituximabi í 6 ml í styrkleikanum 25 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, natríumsítrat, pólýsorbat 80, saltsýra og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Briumvi og pakkningastærðir

- Briumvi er tær eða ópallýsandi, litlaus eða ljósgul lausn.
- Það fæst sem innrennslisþykkni, lausn.
- Lyfið er fánlegt í pakkningum með 1 eða 3 hettuglösum (hettuglas úr gleri með 6 ml af þykkni). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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)

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs.

Skammtar




- Fyrsti og annar skammtur

Fyrsti skammturinn er gefinn með 150 mg innrennsli í bláæð (fyrsta innrennsli), sem fylgt er eftir með 450 mg innrennsli í bláæð 2 vikum síðar (annað innrennsli).

- Síðari skammtar

Síðari skammtar af Briumvi eru gefnir með stöku 450 mg innrennsli í bláæð á 24 vikna fresti (tafla 1). Gefa á þann fyrsta af síðari 450 mg skömmtum 24 vikum eftir fyrsta innrennslið. Að lágmarki eiga að líða 5 mánuðir á milli hvers skammts af Briumvi.

Mynd 1: Skammtur og skammtaáætlun

Fyrsta innrennsli Dagur 1	Annað innrennsli Dagur 15	Síðari innrennsli Á 6 mánaða fresti
		

Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum fyrir innrennsli

- Eingöngu reyndir heilbrigðisstarfsmenn með aðgang að viðeigandi stuðningsmeðferð til að bregðast við alvarlegum aukaverkunum, svo sem alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum, eiga að hefja meðferð með Briumvi og hafa eftirlit með henni.
- Lyfjaforgjöf gegn innrennslistengdum viðbrögðum

Gefa á eftirfarandi tvö forlyf fyrir hvert Briumvi innrennsli til að draga úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða:

- 100 mg af metýlprednisólóni eða 10-20 mg af dexametasóni (eða jafngildum lyfjum) u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert Briumvi innrennsli;
 - dífenhýdramín u.þ.b. 30-60 mínútum fyrir hvert Briumvi innrennsli;
- Auk þess má íhuga lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfi (t.d. parasetamóli).

Leiðbeiningar um þynningu

- Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa Briumvi að viðhafðri smitgát. Ekki má hrista hettuglasið.
- Lyfið er eingöngu einnota.
- Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða ef lausnin inniheldur utanaðkomandi agnir.
- Þynna verður Briumvi lyfið áður en það er gefið. Briumvi innrennsli lausn til gjafar í bláæð er útbúin með því að þynna lyfið í innrennsli spoka sem inniheldur jafnþrýstið 0,9% natríumklóríð. Fyrir fyrsta innrennslið á að þynna eitt hettuglas með lyfinu í innrennsli spokanum (150 mg/250 ml) að endanlegum styrkleika sem er u.þ.b. 0,6 mg/ml. Fyrir síðari innrennsli á að

þynna þrjú hettuglös af lyfinu í innrennslispokanum (450 mg/250 ml) að endanlegum styrkleika sem er u.þ.b. 1,8 mg/ml.

- Áður en innrennslið í bláæð er hafið á innihald innrennslispokans að vera við stofuhita.

Lyfjagjöf

- Eftir þynningu er Briumvi gefið sem innrennsli í bláæð um slöngu sem ekki er notuð til annarrar lyfjagjafar.
- Ekki á að gefa Briumvi innrennsli með hraðri inndælingu í bláæð (e. Intravenous push) eða sem stakan skammt (e. Bolus).

Tafla 1: Skammtur og skammtaáætlun

	Magn og rúmmál	Innrennslisraði	Tímalengd¹
Fyrsta innrennsli	150 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Gefið fyrst 10 ml á klukkustund fyrstu 30 mínúturnar • Aukið í 20 ml á klukkustund næstu 30 mínúturnar • Aukið í 35 ml á klukkustund næstu klukkustundina • Aukið í 100 ml á klukkustund síðustu 2 klukkustundirnar 	4 klukkust undir
Annað innrennsli (2 vikum síðar)	450 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Gefið fyrst 100 ml á klukkustund fyrstu 30 mínúturnar • Aukið í 400 ml á klukkustund síðustu 30 mínúturnar 	1 klukkust und
Síðari innrennsli (einu sinni á 24 vikna fresti) ²	450 mg í 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Gefið fyrst 100 ml á klukkustund fyrstu 30 mínúturnar • Aukið í 400 ml á klukkustund síðustu 30 mínúturnar 	1 klukkust und

¹Innrennslitíminn getur verið lengri ef gert er hlé á innrennslinu eða ef hraðinn er minnkaður.

²Gefa á það fyrsta af síðari innrennslum 24 vikum eftir fyrsta innrennslið.

Meðferð við innrennslitengdum viðbrögðum meðan á innrennsli stendur og eftir það

Hafa skal eftirlit með sjúklingum meðan á innrennslinu stendur og í a.m.k. eina klukkustund eftir að fyrstu tveimur innrennslunum lýkur.

Meðan á innrennsli stendur

- Breytingar á innrennsli ef innrennslitengd viðbrögð koma fram

Ef innrennslitengd viðbrögð koma fram meðan á innrennsli stendur, sjá eftirfarandi breytingar.

Lífshættuleg innrennslitengd viðbrögð

Ef fram koma teikn um lífshættuleg eða hamlandi innrennslitengd viðbrögð meðan á innrennsli stendur, á tafarlaust að stöðva innrennslið og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð. Hætta á meðferð með Briumvi fyrir fullt og allt hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Mikil innrennslitengd viðbrögð

Ef sjúklingur fær mikil innrennslitengd viðbrögð, á tafarlaust að stöðva innrennslið og veita honum meðferð samkvæmt einkennum. Aðeins má hefja innrennslið á ný þegar öll einkennin hafa gengið til

baka. Þegar innrennslið er hafið á ný á innrennslishraðinn að vera helmingur þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Ef sjúklingurinn þolir hraðann á að auka innrennslishraðann eins og lýst er í töflu 1.

Væg eða miðlungi mikil innrennslistengd viðbrögð

Ef sjúklingur fær væg eða miðlungi mikil innrennslistengd viðbrögð skal minnka innrennslishraðann í helming þess sem hann var þegar einkennin komu fram. Halda skal innrennslinu áfram með minnkuðum hraða í að minnsta kosti 30 mínútur. Ef sjúklingur þolir minnkaða innrennslishraðann má auka hann eins og lýst er í töflu 1.

Eftir innrennsli

- Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með Briumvi í a.m.k. eina klukkustund eftir að fyrstu tveimur innrennslnum er lokið, með tilliti til einkenna innrennslistengdra viðbragða.
- Læknar eiga að upplýsa sjúklinga um að innrennslistengd viðbrögð geti komið fram allt að 24 klukkustundum eftir innrennslið.

Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Þynnt lausn til innrennslis í bláæð

- Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 8 klukkustundir við stofuhita.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða innrennslislausn strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C - 8°C og síðan í 8 klukkustundir við stofuhita, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.
- Ef ekki er hægt að ljúka innrennslinu í bláæð samdægurs, skal farga afgangslausninni.