

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briumvi 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 150 mg ublituximab in 6 ml bij een concentratie van 25 mg/ml. De uiteindelijke concentratie na verdunning is ongeveer 0,6 mg/ml voor de eerste infusie en 1,8 mg/ml voor de tweede infusie en alle daaropvolgende infusies.

Ublituximab is een chimeer monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-techniek wordt geproduceerd in een kloon van de myeloomcellijn YB2/0 van ratten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie [steriele oplossing]

Heldere tot melkachtige en kleurloze tot lichtgele oplossing.

De pH van de oplossing is 6,3 tot 6,7 en de osmolaliteit is 340 tot 380 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Briumvi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met *relapsing* vormen van multiple sclerose (RMS) met actieve ziekte, gedefinieerd met behulp van klinische of beeldvormingskenmerken (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en onder toezicht staan van gespecialiseerde artsen die ervaring hebben in de diagnose en behandeling van neurologische aandoeningen en die toegang hebben tot gepaste medische ondersteuning voor de behandeling van ernstige reacties zoals ernstige infusiegerelateerde reacties (IRR's).

Premedicatie voor infusiegerelateerde reacties

Vóór elke infusie moeten de volgende twee premedicaties worden toegediend (oraal, intraveneus, intramusculair of subcutaan) om de frequentie en ernst van IRR's te verminderen (zie rubriek 4.4 voor aanvullende stappen om IRR's te verminderen):

- 100 mg methylprednisolon of 10-20 mg dexamethason (of een equivalent) ongeveer 30-60 minuten vóór elke infusie;
- difenhydramine ongeveer 30-60 minuten vóór elke infusie.

Verder kan ook premedicatie met een antipyreticum (bijv. paracetamol) worden overwogen.

Dosering

Eerste en tweede dosis

De eerste dosis wordt toegediend als een intraveneuze infusie van 150 mg (eerste infusie), 2 weken later gevolgd door een intraveneuze infusie van 450 mg (tweede infusie) (zie tabel 1).

Daaropvolgende doses

Daaropvolgende doses worden toegediend als een enkele intraveneuze infusie van 450 mg om de 24 weken (tabel 1). De eerste daaropvolgende dosis van 450 mg moet 24 weken na de eerste infusie worden toegediend.

De tussenperiode tussen twee doses ublituximab moet minimaal 5 maanden zijn.

Aanpassingen van de infusie in geval van IRR's

Levensbedreigende IRR's

Als er tijdens een infusie verschijnselen van een levensbedreigende of invaliderende IRR zijn, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt op afdoende wijze worden behandeld. Bij deze patiënten moet de behandeling definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Ernstige IRR's

Als een patiënt een ernstige IRR heeft, moet de infusie onmiddellijk worden onderbroken en moet de patiënt symptomatisch worden behandeld. De infusie mag pas worden hervat als alle symptomen zijn verdwenen. Wanneer de infusie wordt hervat, moet de infusiesnelheid de helft zijn van de infusiesnelheid van het moment waarop de IRR zich voordeed. Als de snelheid wordt verdragen, moet de snelheid worden verhoogd zoals beschreven in tabel 1.

Lichte tot matig ernstige IRR's

Als een patiënt een lichte tot matig ernstige IRR heeft, moet de infusiesnelheid worden verlaagd tot de helft van de snelheid van het moment waarop de reactie zich voordeed. Deze verlaagde snelheid moet gedurende ten minste 30 minuten worden gehandhaafd. Als de verlaagde snelheid wordt verdragen, kan de infusiesnelheid vervolgens worden verhoogd zoals beschreven in tabel 1.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Er worden geen dosisverlagingen aanbevolen. In geval van een onderbreking van de dosis of een verlaging van de infusiesnelheid vanwege een IRR zou de totale duur van de infusie worden verlengd maar wordt niet de totale dosis verhoogd.

Uitgestelde of overgeslagen doses

Als een infusie is overgeslagen, moet die zo snel mogelijk worden toegediend; er mag niet worden gewacht tot de volgende geplande dosis om een uitgestelde of overgeslagen dosis toe te dienen. Tussen twee doses moet de tussenperiode van 24 weken (met een minimum van 5 maanden) worden gehandhaafd (zie tabel 1).

Speciale populaties

Volwassenen ouder dan 55 jaar en ouderen

Op basis van de beperkte gegevens die beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2), wordt een dosisaanpassing niet nodig geacht voor patiënten ouder dan 55 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er is naar verwachting geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is naar verwachting geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Briumvi bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Na verdunning wordt Briumvi toegediend als een intraveneuze infusie via een daartoe bestemde infuuslijn. Infusies mogen niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusdosis.

Tabel 1: Dosis en schema

	Hoeveelheid en volume	Infusiesnelheid	Duur¹
Eerste infusie	150 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Starten met 10 ml per uur gedurende de eerste 30 minuten• Verhogen tot 20 ml per uur gedurende de volgende 30 minuten• Verhogen tot 35 ml per uur gedurende het volgende uur• Verhogen tot 100 ml per uur gedurende de resterende 2 uur	4 uur
Tweede infusie (2 weken later)	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Starten met 100 ml per uur gedurende de eerste 30 minuten• Verhogen tot 400 ml per uur gedurende de resterende 30 minuten	1 uur
Daaropvolgende infusies (om de 24 weken) ²	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Starten met 100 ml per uur gedurende de eerste 30 minuten• Verhogen tot 400 ml per uur gedurende de resterende 30 minuten	1 uur

¹ De duur van de infusie kan langer zijn als de infusie wordt onderbroken of de infusiesnelheid wordt verlaagd.

² De eerste daaropvolgende infusie moet 24 weken na de eerste infusie worden toegediend.

Oplossingen voor intraveneuze infusie worden bereid door verdunning van het geneesmiddel in een infuuszak met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie, tot een uiteindelijke concentratie van 0,6 mg/ml voor de eerste infusie en 1,8 mg/ml voor de tweede infusie en alle daaropvolgende infusies.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Ernstige actieve infectie (zie rubriek 4.4.).
- Patiënten met een ernstig immuungecompromiteerde toestand (zie rubriek 4.4).
- Bekende actieve maligniteiten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Symptomen van een IRR kunnen zijn: pyrexie, koude rillingen, hoofdpijn, tachycardie, nausea, buikpijn, keelirritatie, erytheem en anafylactische reactie (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten als premedicatie een corticosteroid en een antihistaminicum krijgen om de frequentie en ernst van IRR's te verminderen (zie rubriek 4.2). De toevoeging van een antipyreticum (bijv. paracetamol) kan ook worden overwogen. Patiënten die met ublituximab worden behandeld, moeten tijdens de infusies worden geobserveerd. Patiënten moeten gedurende ten minste één uur na de voltooiing van de eerste twee infusies worden gemonitord. Daaropvolgende infusies hoeven na de infusie niet te worden gemonitord, tenzij een IRR en/of overgevoeligheid is waargenomen. Artsen moeten patiënten informeren dat IRR's zich kunnen voordoen tot 24 uur na de infusie.

Voor richtlijnen voor de dosering voor patiënten die symptomen van een IRR hebben, zie rubriek 4.2.

Infectie

Bij patiënten met een actieve infectie moet de toediening worden uitgesteld tot de infectie verdwenen is.

Het wordt aanbevolen om vóór toediening de immuunstatus van de patiënt te controleren omdat ernstig immuungecompromiteerde patiënten (bijv. significante neutropenie of lymfopenie) niet mogen worden behandeld (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Ublituximab kan leiden tot ernstige, soms levensbedreigende of fatale, infecties (zie rubriek 4.8).

De meeste van de ernstige infecties die zich voordeden in gecontroleerde klinische onderzoeken bij *relapsing* vormen van multiple sclerose (RMS) verdwenen. Er waren 3 sterfgevallen die verband hielden met een infectie, waarbij alle 3 de patiënten werden behandeld met ublituximab; de infecties die leidden tot overlijden waren encefalitis na mazelen, pneumonie en postoperatieve salpingitis na een ectopische zwangerschap.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Infectie met het JC-virus (JCV) die leidde tot PML is in zeer zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met anti-CD20-antilichamen en doorgaans in verband met risicofactoren (bijv. patiëntenpopulatie, lymfopenie, gevorderde leeftijd, polytherapie met immunosuppressiva).

Artsen moeten alert zijn op de vroege klachten en verschijnselen van PML, waarbij er sprake kan zijn van nieuwe of ergere neurologische klachten of verschijnselen, omdat deze kunnen lijken op de ziekte MS.

Bij een vermoeden van PML moet de toediening van ublituximab worden onderbroken. Evaluatie met een MRI-scan (magnetische kernspinresonantie), bij voorkeur met contrastmiddel (vergeleken met de MRI-scan van vóór de behandeling), bevestigend onderzoek van cerebrospinaal vocht (CSV) op desoxyribonucleïnezuur (DNA) van het JCV en herhaalde neurologische beoordelingen, moet worden overwogen. Als PML wordt bevestigd, moet de behandeling definitief worden gestaakt.

Reactivatie van hepatitis B-virus (HBV)

Reactivatie van HBV, die in sommige gevallen leidde tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met anti-CD20-antilichamen.

Voorafgaand aan het instellen van een behandeling moeten alle patiënten in overeenstemming met de lokale richtlijnen worden gescreend op HBV. Patiënten met actieve HBV (d.w.z. een actieve infectie die is bevestigd met positieve onderzoeksresultaten voor HBsAg en anti-HB) mogen niet worden behandeld met ublituximab. Patiënten met positieve serologie (d.w.z. negatief voor HBsAg en positief voor HB-kernantilichaam (HBcAb+) of patiënten die drager zijn van HBV (positief voor oppervlakteantigeen, HBsAg+), moeten deskundigen op het gebied van leveraandoeningen raadplegen voordat zij starten met de behandeling en moeten worden gemonitord en behandeld in overeenstemming met de lokale professionele praktijk om reactivatie van hepatitis B te voorkomen.

Vaccinaties

De veiligheid van immunisatie met levende of levende verzwakte vaccins, tijdens of na therapie is niet onderzocht en vaccinatie met levende verzwakte of levende vaccins wordt niet aanbevolen tijdens behandeling en tot repletie van de B-cellen (zie rubriek 5.1).

Alle immunisaties moeten worden toegediend in overeenstemming met de richtlijnen voor immunisatie: voor levende of levende verzwakte vaccins ten minste 4 weken voordat de behandeling wordt ingesteld en voor geïnactiveerde vaccins, indien mogelijk, ten minste 2 weken voordat de behandeling wordt ingesteld.

Vaccinatie van zuigelingen met een moeder die tijdens de zwangerschap is behandeld met ublituximab

Bij zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap zijn behandeld met ublituximab, mogen levende of levende verzwakte vaccins niet worden toegediend voordat het herstel van het aantal B-cellen is bevestigd. Depletie van de B-cellen bij deze zuigelingen kan leiden tot verhoogde risico's als gevolg van levende of levende verzwakte vaccins. Het wordt aanbevolen om bij neonaten en zuigelingen voorafgaand aan vaccinatie de CD19-positieve B-celwaarden te meten.

Indien geïndiceerd, kunnen geïnactiveerde vaccins vóór het herstel van B-celdepletie worden toegediend. Een beoordeling van de immunrespons van een vaccin, waaronder een consult bij een gekwalificeerde specialist, moet overwogen worden om vast te stellen of een beschermende immunrespons is opgebouwd.

De veiligheid van en het tijdstip voor vaccinatie moeten met de arts van de zuigeling worden besproken (zie rubriek 4.6).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vaccinaties

De veiligheid van immunisatie met levende of levende verzwakte vaccins na therapie met ublituximab is niet onderzocht; vaccinatie met levende verzwakte of levende vaccins wordt niet aanbevolen tijdens behandeling en tot repletie van de B-cellen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Immunosuppressiva

Het wordt niet aanbevolen om gelijktijdig met ublituximab andere immunosuppressiva te gebruiken, met uitzondering van corticosteroiden voor symptomatische behandeling van relapsen.

Wanneer een behandeling met Briumvi wordt ingesteld na een immunosuppressieve therapie, of wanneer een immunosuppressieve therapie wordt ingesteld na Briumvi, moet rekening worden gehouden met de kans op overlappende farmacodynamische effecten (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische effecten). De farmacodynamiek van andere ziektemodificerende therapieën voor MS in aanmerking nemend, is voorzichtigheid geboden wanneer Briumvi wordt voorgeschreven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met ublituximab en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste infusie (zie hieronder en rubriek 5.1 en 5.2).

Zwangerschap

Ublituximab is een monoklonaal antilichaam van een subtype van immunoglobuline G1; van immunoglobulinen is bekend dat ze de placentabarière passeren.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ublituximab bij zwangere vrouwen. Uitstel van vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins moet worden overwogen voor neonaten en zuigelingen met een moeder die tijdens de zwangerschap is blootgesteld aan ublituximab. Er zijn geen gegevens verzameld over het aantal B-cellen bij neonaten en zuigelingen die aan ublituximab zijn blootgesteld en de potentiële duur van B-celdepletie bij neonaten en zuigelingen is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Tijdelijke perifere B-celdepletie en lymfocytopenie zijn gemeld bij zuigelingen met een moeder die tijdens de zwangerschap is blootgesteld aan andere anti-CD20-antilichamen.

Reproductietoxiciteit is waargenomen in onderzoeken naar pre- en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Briumvi moet worden vermeden tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ublituximab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humane IgG's is bekend dat ze in de moedermelk worden uitgescheiden tijdens de eerste paar dagen na de geboorte, maar korte tijd daarna daalt dit tot lage concentraties; bijgevolg kan tijdens deze korte periode risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen niet worden uitgesloten. Daarna kan ublituximab tijdens borstvoeding worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Op basis van onderzoeken naar algemene toxiciteit bij cynomolgusapen duiden preklinische gegevens niet op een speciaal risico voor de voortplantingsorganen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Briumvi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste en meest frequent gemelde bijwerkingen zijn IRR's (45,3%) en infecties (55,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die zijn gemeld in verband met het gebruik van ublituximab. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse en frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende frequentie.

Tabel 2: Bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van bovenste luchtwegen, ademhalingsweginfecties	Herpesvirusinfecties, infecties van onderste luchtwegen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in extremiteit
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reacties ¹	

¹ Symptomen gemeld als IRR's binnen 24 uur na de infusie worden hieronder beschreven bij 'Infusiegerelateerde reacties'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

In onderzoeken naar RMS met actieve controle omvatten symptomen van een IRR pyrexie, koude rillingen, hoofdpijn, tachycardie, nausea, buikpijn, keelirritatie, erytheem en anafylactische reactie. IRR's waren voornamelijk licht tot matig ernstig van aard. De incidentie van IRR's bij patiënten die werden behandeld met ublituximab was 45,3%, waarbij de hoogste incidentie zich voordeed bij de

eerste infusie (40,4%). De incidentie van IRR's was 8,6% bij de tweede infusie; daarna daalde de incidentie. Van de patiënten had 1,7% IRR's die leidden tot onderbreking van de behandeling, en 0,4% van de patiënten had IRR's die ernstig waren. Er waren geen IRR's met fatale afloop.

Infectie

In onderzoeken naar RMS met actieve controle bedroeg het percentage patiënten dat een ernstige infectie had met ublituximab 5,0%, vergeleken met 2,9% in de groep met teriflunomide. Het totale percentage infecties bij patiënten die werden behandeld met ublituximab was vergelijkbaar met dat bij patiënten die werden behandeld met teriflunomide (respectievelijk 55,8% en 54,4%). De infecties waren hoofdzakelijk licht tot matig ernstig van aard en bestonden voornamelijk uit luchtweggerelateerde infecties (doorgaans nasofaryngitis en bronchitis). Infecties van bovenste luchtwegen kwamen voor bij 33,6% van de met ublituximab behandelde patiënten en 31,8% van de met teriflunomide behandelde patiënten. Ondersteluchtweginfecties kwamen voor bij 5,1% van de met ublituximab behandelde patiënten en 4,0% van de met teriflunomide behandelde patiënten.

Abnormale laboratoriumwaarden

Verlaging van immunoglobulinen

In onderzoeken naar RMS met actieve controle leidde behandeling met ublituximab gedurende de gecontroleerde periode van de onderzoeken tot een verlaging van totale immunoglobulinen, hoofdzakelijk als gevolg van de verlaging van IgM. Het percentage met ublituximab behandelde patiënten voor wie in de uitgangssituatie de waarde voor IgG, IgA en IgM onder de ondergrens van normaal (*lower limit of normal*, LLN) werd gemeld, was respectievelijk 6,3%, 0,6% en 1,1%. Na de behandeling was het percentage met ublituximab behandelde patiënten voor wie na 96 weken de waarde voor IgG, IgA en IgM onder de LLN werd gemeld respectievelijk 6,5%, 2,4% en 20,9%.

Lymfocyten

In onderzoeken naar RMS met actieve controle werd in week 1 bij 91% van de met ublituximab behandelde patiënten een tijdelijke daling van lymfocyten waargenomen. De meerderheid van de dalingen van lymfocyten werden slechts één keer waargenomen bij met ublituximab behandelde patiënten en verdwenen tegen week 2; in week 2 meldde slechts 7,8% van de patiënten een daling van lymfocyten. Alle dalingen van lymfocyten waren graad 1 ($< \text{LLN } 800 \text{ cellen/mm}^3$) en 2 (tussen 500 en 800 cellen/mm³) van ernst.

Aantal neutrofielen

In onderzoeken naar RMS met actieve controle werd een daling van het aantal neutrofielen $< \text{LLN}$ waargenomen bij 15% van de met ublituximab behandelde patiënten vergeleken met 22% van de met teriflunomide behandelde patiënten. De meerderheid van de dalingen van het aantal neutrofielen waren tijdelijk (slechts één keer waargenomen bij met ublituximab behandelde patiënten) en waren graad 1 (tussen $< \text{LLN}$ en $1.500 \text{ cellen/mm}^3$) en 2 (tussen 1.000 en $1.500 \text{ cellen/mm}^3$) van ernst. Ongeveer 1% van de patiënten in de groep met ublituximab had neutropenie van graad 4 tegenover 0% in de groep met teriflunomide. Eén met ublituximab behandelde patiënt met neutropenie van graad 4 ($< 500 \text{ cellen/mm}^3$) had een specifieke behandeling met granulocytenkoloniestimulerende factor nodig.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek is er beperkte ervaring met RMS met doses hoger dan de goedgekeurde intraveneuze dosis van ublituximab. Tot op dit moment is de hoogste geteste dosis bij RMS-patiënten 600 mg (dosisbepalend fase II-onderzoek naar RMS). De bijwerkingen kwamen overeen met het veiligheidsprofiel voor ublituximab in de klinische hoofdonderzoeken.

Er is geen specifiek antidotum in geval van overdosering; de infusie moet onmiddellijk worden onderbroken en de patiënt moet worden geobserveerd voor IRR's (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AG14.

Werkingsmechanisme

Ublituximab is een chimeer monoklonaal antilichaam dat zich op selectieve wijze richt op cellen die CD20 tot expressie brengen.

CD20 is een celoppervlakteantigeen dat aanwezig is op pre-B-cellen, rijpe en geheugen-B-cellen, maar dat niet tot expressie wordt gebracht op lymfoïde stamcellen en plasmacellen. De binding van ublituximab aan CD20 induceert voornamelijk lysis van CD20+-B-cellen via antilichaamafhankelijke, celgemedieerde cytotoxiciteit (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) en, in mindere mate, via complementafhankelijke cytotoxiciteit (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Vanwege een specifiek glycosylatiepatroon van zijn Fc-regio vertoont ublituximab een verhoogde affiniteit voor FcγRIIIa (CD16) en antilichaamafhankelijke cellulaire cytolyse tegen B-cellen.

Farmacodynamische effecten

Behandeling met ublituximab leidt tot snelle depletie van CD19+-cellen in het bloed tegen de eerste dag na de behandeling; dit is een verwacht farmacologisch effect. Dit effect bleef gedurende de gehele behandelingsperiode behouden. Voor de B-celtellingen wordt CD19 gebruikt, omdat de aanwezigheid van ublituximab invloed heeft op de herkenning van CD20 met de assay.

In de fase III-onderzoeken leidde de behandeling met ublituximab in beide onderzoeken tot een mediane daling met 97% van het aantal CD19+-B-cellen na de eerste infusie ten opzichte van de uitgangssituatie en bleef de depletie gedurende de behandelingsperiode op dit niveau behouden.

In de fase III-onderzoeken vertoonde 5,5% van de patiënten tussen elke dosis ublituximab B-celrepletie (> ondergrens van normaal [LLN] of de uitgangssituatie) op ten minste één tijdstip.

De langste follow-upperiode na de laatste infusie van ublituximab in de fase III-onderzoeken duidt erop dat de mediane tijd tot B-celrepletie (herstel tot de uitgangssituatie/LLN, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed) 70 weken bedroeg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ublituximab zijn geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy klinische onderzoeken met actief controlemiddel (ULTIMATE I en ULTIMATE II), met identieke opzet, bij patiënten met RMS (in overeenstemming met de McDonald-criteria van 2010) en bewijs van ziekteactiviteit (zoals gedefinieerd met behulp van klinische of beeldvormingskenmerken) binnen de voorafgaande twee jaar. De onderzoeksopzet en de uitgangskennmerken van de onderzoekspopulatie zijn samengevat in tabel 3.

Demografische en uitgangskkenmerken waren evenwichtig verdeeld over de twee behandelingsgroepen. Patiënten kregen ofwel: (1) 450 mg ublituximab plus orale placebo; of (2) 14 mg teriflunomide plus infusie met placebo. De orale behandeling (actief middel of placebo) moest worden gestart op dag 1 van week 1 en moest worden voortgezet tot de laatste dag van week 95. Infusies (actief middel of placebo) moesten bij 150 mg worden gestart op dag 1 van week 1, daarna verhoogd tot 450 mg op dag 15 van week 3 en voortgezet bij 450 mg in week 24, week 48 en week 72.

Tabel 3: Onderzoeksopzet, demografische en uitgangskkenmerken

Naam onderzoek	Onderzoek 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Onderzoek 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Onderzoeksopzet				
Onderzoekspopulatie	Patiënten met RMS			
Anamnese bij de screening	Ten minste twee relapsen binnen de voorafgaande twee jaar, één relaps binnen het voorafgaande jaar of de aanwezigheid van een gadolinium (Gd)-aankleurende T1-laesie in het voorafgaande jaar; EDSS* van 0 tot en met 5,5			
Duur onderzoek	2 jaar			
Behandelingsgroepen	Groep A: 450 mg ublituximab i.v. infusie + orale placebo Groep B: 14 mg teriflunomide oraal + i.v. infusie met placebo			
Uitgangskkenmerken	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomide 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomide 14 mg (n = 272)
Gemiddelde leeftijd (jaar)	36,2	37,0	34,5	36,2
Leeftijdsbereik (jaar) bij inschrijving	18-55	18-55	18-55	18-55
Distributie van geslacht (% man/% vrouw)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Gemiddelde/mediane duur van ziekte sinds diagnose (jaar)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Patiënten zonder eerdere ziektemodificerende behandeling (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Gemiddeld aantal relapsen in het laatste jaar	1,3	1,4	1,3	1,2
Gemiddelde EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Percentage patiënten met Gd-aankleurende T1-laesies	43,2	42,3	51,8	49,6

* *Expanded Disability Status Scale*

** Patiënten die niet eerder zijn behandeld met medicatie voor RMS in de 5 jaar voorafgaand aan randomisatie.

Belangrijkste klinische en MRI-werkzaamheidsresultaten worden gegeven in tabel 4.

De resultaten van deze onderzoeken tonen dat ublituximab relapsen en subklinische ziekteactiviteit, gemeten met behulp van MRI, op significante wijze onderdrukte vergeleken met 14 mg oraal teriflunomide.

Tabel 4: Belangrijkste klinische en MRI-eindpunten van onderzoek ULTIMATE I en ULTIMATE II

	Onderzoek 1 (ULTIMATE I)		Onderzoek 2 (ULTIMATE II)	
Eindpunten	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg
Klinische eindpunten¹				
Aantal relapsen op jaarbasis (<i>Annualised Relapse Rate</i> , ARR) (primair eindpunt)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relatieve daling	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Percentage patiënten relapsvrij na 96 weken	86%	74%	87%	72%
Percentage patiënten met bevestigde progressie van invaliditeit na 12 weken ^{2,3}	5,2% ublituximab vs. 5,9% teriflunomide			
Daling van risico (gepoolde analyse) ⁴	16% (p = 0,5099)			
Percentage patiënten zonder bewijs van ziekteactiviteit (<i>No Evidence of Disease Activity</i> , NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
MRI-eindpunten⁵				
Gemiddeld aantal Gd-aankleurende T1-laesies per MRI-scan ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Relatieve daling	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Gemiddeld aantal nieuwe en/of grotere hyperintense T2-laesies per MRI-scan ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Relatieve daling	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

¹ Gebaseerd op de gemodificeerde *Intent-to-Treat* (mITT)-populatie, gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten die ten minste één infusie met onderzoeksmedicatie kregen en één werkzaamheidsbeoordeling bij de uitgangssituatie en na de uitgangssituatie hadden. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomide (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 272).

² Gegevens op prospectieve wijze gepoold van onderzoek 1 en onderzoek 2: ublituximab (N = 543), teriflunomide (N = 546).

³ Gedefinieerd als een stijging met 1,0 punt of meer ten opzichte van de EDSS-uitgangsscore voor patiënten met een uitgangsscore van 5,5 of lager, of 0,5 of hoger wanneer de uitgangsscore hoger is dan 5,5, Kaplan-Meier-schattingen in week 96.

⁴ Gebaseerd op hazardratio.

⁵ Gebaseerd op de MRI-mITT-populatie (mITT-patiënten die een MRI bij de uitgangssituatie en na de uitgangssituatie hebben). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomide (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 267).

⁶ In week 96.

⁷ Nominale p-waarde.

Immunogeniciteit

Serummonsters van patiënten met RMS zijn tijdens de behandelingsperiode getest op antilichamen tegen ublituximab. In klinische onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid testte 81% van de met ublituximab behandelde patiënten positief voor antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA's) op een of meer tijdstippen tijdens de 96 weken durende behandelingsperiode. Doorgaans waren ADA's tijdelijk van aard (in week 96 was 18,5% van de patiënten positief voor ADA's). Bij 6,4% van de met ublituximab behandelde patiënten werd neutraliserende activiteit

gedetecteerd. De aanwezigheid van ADA's of neutraliserende antilichamen had geen waarneembare invloed op de veiligheid of werkzaamheid van ublituximab.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ublituximab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In de RMS-onderzoeken werd de farmacokinetiek van ublituximab na herhaalde intraveneuze infusies beschreven met behulp van een model met twee compartimenten met eliminatie volgens 'eerste orde'-kinetiek en met farmacokinetische parameters die kenmerkend zijn voor een monoklonaal IgG1-antilichaam. Bij patiënten met RMS namen blootstellingen aan ublituximab dosisproportioneel toe (d.w.z. lineaire farmacokinetiek) over het dosisbereik van 150 tot 450 mg. Toediening van 150 mg ublituximab met intraveneuze infusie op dag 1, gevolgd door 450 mg ublituximab met intraveneuze infusie gedurende één uur op dag 15, in week 24 en in week 48 leidde tot een geometrisch gemiddelde AUC bij *steady state* van 3.000 µg/ml per dag (variatiecoëfficiënt [CV] = 28%) en een gemiddelde maximumconcentratie van 139 µg/ml (CV = 15%).

Absorptie

Ublituximab wordt als een intraveneuze infusie toegediend. Er is geen onderzoek met andere toedieningswegen uitgevoerd.

Distributie

In de farmacokinetische populatieanalyse van ublituximab werd het centrale distributievolume geschat op 3,18 l en het perifere distributievolume op 3,6 l.

Biotransformatie

De omzetting van ublituximab is niet specifiek onderzocht, omdat antilichamen hoofdzakelijk door katabolisme worden geklaard (d.w.z. afbraak tot peptiden en aminozuren).

Eliminatie

Na intraveneuze infusie van 150 mg ublituximab op dag 1, gevolgd door 450 mg ublituximab op dag 15, in week 24 en in week 48, werd de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ublituximab geschat op 22 dagen.

Speciale populaties

Kinderen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van ublituximab bij kinderen en adolescenten < 18 jaar.

Volwassenen ouder dan 55 jaar

Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek met ublituximab uitgevoerd bij patiënten ≥ 55 jaar vanwege de beperkte klinische ervaring (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek met ublituximab uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met een lichte nierfunctiestoornis werden opgenomen in de klinische onderzoeken. Er is geen ervaring met patiënten met een matig ernstige en ernstige nierfunctiestoornis. Aangezien ublituximab niet via de urine wordt uitgescheiden, wordt echter niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek met ublituximab uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Aangezien de omzetting van monoklonale antilichamen zoals ublituximab door de lever verwaarloosbaar is, wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis invloed heeft op de farmacokinetiek ervan. Daarom wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is voor patiënten met een leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en in-vitromutageniciteit. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit met ublituximab uitgevoerd.

In een versneld onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling kregen drachtige cynomolgusapen wekelijks intraveneuze doses van 30 mg/kg ublituximab (overeenkomend met een AUC van 26 maal de AUC bij patiënten met de aanbevolen maximumdosis) toegediend tijdens ofwel het eerste, tweede of derde trimester van de dracht, wat leidde tot sterfte van het moederdier en verlies van de foetus. Pathologische waarnemingen bij blootgestelde moederdieren betroffen meerdere orgaansystemen (trombi in meerdere organen, vasculaire necrose in de darm en de lever, ontsteking en oedeem in de longen en het hart) evenals de placenta. Deze bevindingen kwamen overeen met immuungemedieerde bijwerkingen als gevolg van immunogeniciteit.

Er waren geen afwijkingen bij de zogende jongen van moederdieren die tijdens het eerste trimester van de dracht waren blootgesteld. Ublituximab-gerelateerde uitwendige, viscerale en skeletafwijkingen werden waargenomen bij twee zogende jongen van moederdieren die tijdens het tweede trimester van de dracht waren behandeld. Histopathologische evaluaties duiden op minimale tot matige degeneratie/necrose in de hersenen. Bevindingen bij de foetus omvatten contracturen en abnormale flexie van meerdere ledematen en van de staart, kortere mandibula, langer schedeldak, grotere oren en/of craniomandibulaire afwijkingen die werden toegeschreven aan hersennecrose. Deze bevindingen hielden mogelijk verband met de immuunrespons op ublituximab bij de moederdieren, die invloed had op de uitwisseling van voedingsstoffen via de placenta.

De aanwezigheid van ublituximab in de melk van het moederdier werd niet beoordeeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumcitraat (E 331)
Polysorbaat 80 (E 433)
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH) (E 507)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C - 8 °C en daaropvolgend gedurende 8 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C en daaropvolgend 8 uur bij kamertemperatuur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet schudden en niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6 ml concentraat in een glazen injectieflacon. Verpakkingsgrootte van 1 of 3 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor verdunning

Briumvi moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op aseptische wijze worden bereid. De injectieflacon niet schudden.

Het product is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

De oplossing niet gebruiken als deze verkleurd is of vreemde deeltjes bevat.

Dit geneesmiddel moet vóór toediening worden verdund. De oplossing voor intraveneuze toediening wordt bereid door verdunning van het product in een infuuszak die isotone 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie bevat.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen ublituximab en zakken en intraveneuze toedieningssets van polyvinylchloride (PVC) of polyolefine (PO).

Verdun voor de eerste infusie één injectieflacon van het product in de infuuszak (150 mg/250 ml) tot een uiteindelijke concentratie van ongeveer 0,6 mg/ml.

Verdun voor daaropvolgende infusies drie injectieflacons van het product in de infuuszak (450 mg/250 ml) tot een uiteindelijke concentratie van ongeveer 1,8 mg/ml.

Voordat de intraveneuze infusie wordt gestart, moet de inhoud van de infuuszak op kamertemperatuur (20 °C - 25 °C) zijn.

Ingeval een intraveneuze infusie niet dezelfde dag kan worden voltooid, moet de resterende oplossing worden afgevoerd.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Briumvi 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ublituximab
150 mg/6 ml
Voor intraveneus gebruik na verdunning.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg ublituximab in 6 ml (25 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Natriumcitraat
Polysorbaat 80
Zoutzuur
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
150 mg/6 ml
1 injectieflacon
3 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
De injectieflacon niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1730/001 (1 injectieflacon pak)

EU/1/23/1730/002 (3-injectieflacons pak)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Briumvi 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie **steriel concentraat**

ublituximab

Voor intraveneus **i.v.** gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

150 mg/6 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Briumvi 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie Ublituximab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Briumvi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Briumvi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Briumvi?

Briumvi bevat de werkzame stof ublituximab. Het is een soort eiwit, monoklonaal antilichaam genoemd. Antilichamen werken doordat ze zich binden aan specifieke doelen in uw lichaam.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Briumvi wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met *relapsing* vormen van multiple sclerose (RMS). De patiënt heeft dan opflakkingen (relapsen), waarna perioden met lichtere of geen klachten volgen.

Wat is multiple sclerose?

Multiple sclerose (MS) treft het centrale zenuwstelsel, met name de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg. Bij MS werken bepaalde witte bloedcellen niet goed. Die witte bloedcellen worden B-cellen genoemd. Ze maken deel uit van de afweer van het lichaam (het immuunsysteem) (afweer zorgt voor de bescherming tegen ziektes). Ze vallen een bescherm laag (myelineschede genoemd) rondom de zenuwcellen aan. Dit leidt tot een ontsteking en beschadiging. Als gevolg van de afbraak van de myelineschede kunnen de zenuwen niet goed meer werken. Dit leidt tot klachten van MS. Klachten van MS zijn afhankelijk van welk deel van het centrale zenuwstelsel wordt getroffen. Ze kunnen bestaan uit moeite met lopen en het evenwicht, zwakke spieren, gevoelloosheid, dubbel zien en wazig zien, spieren, zenuwen en zintuigen werken niet goed samen, en problemen met de blaas.

Bij *relapsing* vormen van MS heeft de patiënt steeds opnieuw episodes van achteruitgang (aanvallen of relapsen genaamd). Die kunnen plots binnen enkele uren optreden, of traag over een periode van

enkele dagen. Tussen relapsen verdwijnen of verbeteren de klachten. De schade kan zich echter opbouwen en leiden tot blijvende invaliditeit.

Hoe werkt dit middel?

Briumvi werkt door zich op het oppervlak van B-cellen te binden aan een doel, CD20 genaamd. B-cellen zijn een soort witte bloedcel. Ze maken deel uit van de afweer van het lichaam. Bij multiple sclerose valt de afweer van het lichaam de beschermlaag rondom de zenuwcellen aan. B-cellen spelen hierbij een rol. Briumvi richt zich op de B-cellen en verwijdert ze. Dit leidt tot een kleinere kans op een relaps, verlichting van de klachten en tragere voortgang van de ziekte.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie.
- Er is u verteld dat u ernstige problemen heeft met de afweer van uw lichaam.
- Of u heeft kanker.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt als een van de volgende situaties voor u van toepassing is. Uw arts kan besluiten uw behandeling met dit middel uit te stellen of kan besluiten dat u dit middel niet mag krijgen als:

- u een **infectie** heeft. Uw arts wacht dan totdat de infectie is verdwenen voordat u dit middel toegediend krijgt.
- u ooit **hepatitis B** heeft gehad of drager bent van het hepatitis B-virus. De reden daarvoor is dat geneesmiddelen zoals Briumvi ertoe kunnen leiden dat het hepatitis B-virus opnieuw actief wordt. Voordat u een behandeling met dit middel krijgt, controleert uw arts of u risico loopt op een hepatitis B-infectie. Patiënten die hepatitis B hebben gehad of drager zijn van het hepatitis B-virus, ondergaan een bloedonderzoek. De arts controleert ze op verschijnselen van een hepatitis B-infectie.
- u onlangs een vaccin toegediend heeft gekregen of als u mogelijk binnenkort een vaccin toegediend krijgt.
- u **kanker** heeft of als u vroeger kanker heeft gehad. Uw arts kan besluiten uw behandeling uit te stellen.

Reacties die verband houden met het infuus

- De meest voorkomende bijwerkingen van een behandeling met dit middel zijn reacties die verband houden met het infuus. Dit zijn een soort allergische reacties die zich tijdens of kort na het geven van een geneesmiddel kunnen voordoen. Deze kunnen ernstig zijn.
- Klachten van een reactie die verband houdt met het infuus, kunnen de volgende zijn:
 - jeukende huid
 - uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
 - rood gezicht of rode huid
 - geïrriteerde keel
 - moeite met ademen

- zwelling van de tong of de keel
- piepende ademhaling
- koude rillingen
- koorts
- hoofdpijn
- duizeligheid
- gevoel van zwakte
- misselijkheid
- buikpijn
- snelle hartslag.
- **Heeft u een reactie die verband houdt met het infuus of denkt u die te hebben? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.** Reacties die verband houden met het infuus, kunnen zich voordoen tijdens de infusie of tot 24 uur na de infusie.
- Om het risico op een reactie die het gevolg is van het infuus te verminderen, geeft uw arts u vóór elk infuus met Briumvi andere geneesmiddelen (zie rubriek 3). Tijdens de infusie houdt uw arts u nauwlettend in het oog.
- Krijgt u een reactie die verband houdt met het infuus? Uw arts moet dan mogelijk het infuus stopzetten of de snelheid van het infuus verlagen.

Infecties

- Heeft u een infectie of denkt u een infectie te hebben? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt. Uw arts wacht dan totdat de infectie is verdwenen voordat u dit middel toegediend krijgt.
- Het is mogelijk dat u sneller een infectie krijgt tijdens uw behandeling met dit middel. Dat komt doordat de immuuncellen waar dit middel zich op richt, ook helpen om infecties te bestrijden.
- **Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens of na de behandeling met dit middel een van de volgende verschijnselen van een infectie heeft:**
 - koorts of koude rillingen
 - hoest die niet verdwijnt
 - herpes (zoals een koortslip, vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn (gordelroos) of genitale wratten)
- **Denkt u dat uw MS verergert of krijgt u nieuwe klachten? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.** U moet dit doen vanwege een zeer zeldzame en levensbedreigende infectie van de hersenen, ‘progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)’ genoemd. Deze infectie kan klachten veroorzaken die lijken op de klachten van MS. PML kan zich voordoen bij patiënten die geneesmiddelen zoals Briumvi en andere geneesmiddelen voor de behandeling van MS gebruiken.
- **Breng uw partner of verzorger op de hoogte van uw behandeling met Briumvi.** Zij merken mogelijk klachten van PML op die u zelf niet opmerkt. Voorbeelden hiervan zijn geheugenverlies, moeite met denken, moeite met lopen, verlies van het gezichtsvermogen, veranderingen in de manier waarop u praat. Uw arts moet die mogelijk onderzoeken.

Vaccinaties

- Heeft u onlangs een prik (vaccin) toegediend gekregen om te voorkomen dat u een ziekte krijgt? Of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort een vaccin toegediend krijgt? Vertel dat dan uw arts.
- Voordat u start met uw behandeling met dit middel, controleert uw arts of u vaccinaties moet krijgen. Een bepaald soort vaccin, een levend of levend verzwakt vaccin genoemd, moet u ten minste 4 weken voordat u start met uw behandeling met Briumvi toegediend krijgen. Tijdens uw behandeling met Briumvi mag u geen levende of levende verzwakte vaccins krijgen totdat uw arts u vertelt dat de afweer van uw lichaam niet meer verzwakt is.

- Indien mogelijk moet u andere soorten vaccins, geïnactiveerde vaccins genoemd, ten minste 2 weken voordat u start met uw behandeling van Briumvi toegediend krijgen. Wilt u tijdens uw behandeling een geïnactiveerd vaccin toegediend krijgen? Neem dan contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is namelijk nog niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Briumvi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het met name uw arts:

- als u geneesmiddelen gebruikt, dat kort geleden heeft gedaan of de mogelijkheid bestaat dat u binnenkort geneesmiddelen gaat gebruiken die invloed hebben op de afweer van uw lichaam, zoals chemotherapie, immunosuppressiva (geneesmiddelen die zorgen dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt) - behalve corticosteroiden (geneesmiddelen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken) - of andere geneesmiddelen voor de behandeling van MS. De reden hiervoor is dat deze een extra onderdrukkend effect kunnen hebben op de afweer van uw lichaam.
- als u van plan bent om een vaccin toe te laten dienen (zie hierboven “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Is een van de hierboven vermelde situaties voor u van toepassing (of twijfelt u)? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt. De reden hiervoor is dat Briumvi mogelijk de placenta passeert en invloed heeft op uw baby.
- U mag dit middel niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Uw arts weegt het voordeel van gebruik van dit middel voor u af tegen het risico voor uw baby.
- Heeft u een baby en kreeg u tijdens uw zwangerschap dit middel toegediend? Dan is het belangrijk dat u de arts van uw baby vertelt dat u dit middel toegediend heeft gekregen. De arts van uw baby kan dan advies geven over wanneer uw baby moet worden gevaccineerd.
- Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Neem contact op met uw arts voor de beste manier om uw baby te voeden als u dit middel gebruikt.

Anticonceptie voor vrouwen

Kunt u zwanger worden (bent u in de vruchtbare leeftijd)? Dan moet u anticonceptie gebruiken:

- tijdens de behandeling met Briumvi en
- gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste infuus met Briumvi.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit middel invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

Briumvi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Een arts of verpleegkundige met ervaring in het gebruik van deze behandeling geeft u dit middel. Zij houden u nauwlettend in het oog terwijl u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Dit is voor het geval dat u last krijgt van bijwerkingen. U krijgt dit middel altijd via een druppelinfuus (intraveneuze infusie) toegediend.

Geneesmiddelen die u krijgt voordat u Briumvi krijgt toegediend

Voordat u Briumvi krijgt toegediend, krijgt u andere geneesmiddelen. Deze voorkomen of verminderen mogelijke bijwerkingen zoals reacties die verband houden met het infuus (zie rubriek 2 en 4 voor informatie over reacties die verband houden met het infuus).

Vóór elk infuus krijgt u een geneesmiddel dat ontstekingen en allergische reacties minder erg maakt (corticosteroid) en een geneesmiddel tegen allergie (antihistaminicum). U krijgt mogelijk ook andere geneesmiddelen om koorts te verlagen.

Hoeveel krijgt u van dit middel en hoe vaak?

- De eerste dosis Briumvi is 150 mg. Dit infuus duurt 4 uur.
- De tweede dosis Briumvi is 450 mg. Deze wordt 2 weken na de eerste dosis gegeven. Dit infuus duurt 1 uur.
- Daaropvolgende doseringen van Briumvi zijn 450 mg. Deze worden 24 weken na de eerste dosis gegeven en daarna om de 24 weken. Deze infusen duren 1 uur.

Hoe wordt dit middel gegeven?

- Een arts of een verpleegkundige geeft u dit middel. Voordat u dit middel krijgt toegediend, moet het worden verdund. Een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bereidt de verdunning. U krijgt dit middel als een infuus in een ader (intraveneuze infusie) toegediend.
- U wordt nauwlettend in het oog gehouden terwijl u dit middel krijgt toegediend en gedurende ten minste 1 uur na toediening van de eerste twee infusen. Dit is voor het geval dat u last krijgt van bijwerkingen zoals reacties die verband houden met het infuus. Heeft u een reactie die verband houdt met het infuus? Dan kan de snelheid van het infuus worden verlaagd, kan het infuus tijdelijk worden stopgezet of definitief worden gestaakt. Dit hangt af van de ernst van de reactie (zie rubriek 2 en 4 voor informatie over reacties die verband houden met het infuus).

Heeft u een infuus van dit middel overgeslagen?

- Heeft u een infuus van dit middel overgeslagen? Neem dan contact op met uw arts zodat u het zo snel mogelijk krijgt toegediend. Wacht niet tot uw volgende geplande infuus.
- Voor een optimale werking van dit middel is het belangrijk dat u elk infuus krijgt toegediend wanneer dat nodig is.

Als u stopt met de behandeling met dit middel

- Het is belangrijk dat u uw behandeling voortzet zolang als u en uw arts beslissen dat deze u helpt.
- Sommige bijwerkingen kunnen verband houden met lage waarden van B-cellen. Bent u gestopt met de behandeling met dit middel? Dan kunt u last blijven houden van deze bijwerkingen totdat uw waarden van de B-cellen weer normaal zijn.
- Voordat u start met andere geneesmiddelen moet u uw arts vertellen wanneer u uw laatste infuus met Briumvi heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met dit middel:

Ernstige bijwerkingen

Reacties die verband houden met het infuus

- Reacties die verband houden met het infuus zijn de meest voorkomende bijwerkingen van een behandeling met dit middel (zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). In de meeste gevallen zijn het lichte reacties, maar er kunnen zich ernstige reacties voordoen.
- **Heeft u tijdens de infusie of tot 24 uur na de infusie verschijnselen of klachten van een reactie die verband houdt met het infuus? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.** Klachten kunnen onder meer de volgende zijn:
 - jeukende huid
 - uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
 - rood gezicht of rode huid
 - geïrriteerde keel
 - moeite met ademen
 - zwelling van de tong of de keel
 - piepende ademhaling
 - koude rillingen
 - koorts
 - hoofdpijn
 - duizeligheid
 - gevoel van zwakte
 - misselijkheid
 - buikpijn
 - snelle hartslag.
- Heeft u een reactie die verband houdt met het infuus? Dan krijgt u geneesmiddelen voor de behandeling ervan. En het is mogelijk dat de snelheid van het infuus wordt verlaagd of dat het infuus wordt stopgezet. Is de reactie verdwenen? Dan is het mogelijk dat het infuus wordt voortgezet. Is de reactie die verband houdt met het infuus levensbedreigend? Dan staakt uw arts uw behandeling met dit middel volledig.

Infecties

- Het is mogelijk dat u sneller een infectie krijgt tijdens uw behandeling met dit middel. Sommige infecties kunnen ernstig zijn. De volgende infecties zijn waargenomen bij patiënten die met dit middel zijn behandeld voor MS:
 - **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
 - infecties van de bovenste luchtwegen (infecties van neus en keel)
 - infecties van de luchtwegen
 - **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
 - infecties van de onderste luchtwegen: infectie van de longen zoals bronchitis (ontsteking van een deel van uw luchtwegen) of longontsteking
 - herpesinfecties: koortslip of gordelroos (vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn)

- Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende verschijnselen van een infectie krijgt:
 - koorts of koude rillingen
 - hoest die niet verdwijnt
 - herpes (zoals een koortslip, vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn (gordelroos) of genitale wratten)

Uw arts wacht dan totdat de infectie is verdwenen voordat u dit middel toegediend krijgt.

Overige bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- te weinig van een bepaald soort witte bloedcellen (neutrofielen) (neutropenie)
- pijn in een ledemaat (armen of benen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Briumvi wordt in het ziekenhuis of de kliniek bewaard door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg onder de volgende condities:

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en het etiket op de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaar dit geneesmiddel in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het wordt aanbevolen het product na verdunning onmiddellijk te gebruiken. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg; deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C en daaropvolgend 8 uur bij kamertemperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ublituximab. Elke injectieflacon bevat 150 mg ublituximab in 6 ml bij een concentratie van 25 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumcitraat, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie.

Hoe ziet Briumvi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Briumvi is een heldere tot melkachtige en kleurloze tot lichtgele oplossing.

- Het wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie.
- Dit geneesmiddel is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 3 injectieflacons (glazen injectieflacons met 6 ml concentraat). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

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)

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Lees de SmPC voor aanvullende informatie.

Dosering




- Eerste en tweede dosis

De eerste dosis wordt toegediend als een intraveneuze infusie van 150 mg (eerste infusie), 2 weken later gevolgd door een intraveneuze infusie van 450 mg (tweede infusie).

- Daaropvolgende doses

Daaropvolgende doses van Briumvi worden toegediend als een enkele intraveneuze infusie van 450 mg om de 24 weken (tabel 1). De eerste daaropvolgende dosis van 450 mg moet 24 weken na de eerste infusie worden toegediend. De tussenperiode tussen twee doses Briumvi moet minimaal 5 maanden zijn.

Figuur 1: Dosis en schema van Briumvi

Eerste infusie	Tweede infusie	Daaropvolgende infusies
Dag 1	Dag 15	Om de 6 maanden
		

Behandeling van infusiegerelateerde reacties vóór de infusie

- De behandeling met Briumvi moet worden ingesteld en onder toezicht staan van een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die toegang heeft tot afdoende medische ondersteuning voor de behandeling van ernstige reacties zoals ernstige infusiegerelateerde reacties (IRR's).

- Premedicatie voor IRR's

Vóór elke infusie met Briumvi moeten de volgende twee premedicaties worden toegediend om de frequentie en ernst van IRR's te verminderen:

- 100 mg methylprednisolon of 10-20 mg dexamethason (of een equivalent) ongeveer 30-60 minuten vóór elke infusie met Briumvi;
- difenhydramine ongeveer 30-60 minuten vóór elke infusie met Briumvi.

Verder kan ook premedicatie met een antipyreticum (bijv. paracetamol) worden overwogen.

Instructies voor verdunning

- Briumvi moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op aseptische wijze worden bereid. De injectieflacon niet schudden.
- Het product is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
- De oplossing niet gebruiken als deze verkleurd is of als de oplossing vreemde deeltjes bevat.
- Het geneesmiddel Briumvi moet vóór toediening worden verdund. Oplossingen van Briumvi voor intraveneuze toediening worden bereid door verdunning van het product in een infuuszak die isotone 0,9% natriumchloride bevat. Verdun voor de eerste infusie één injectieflacon van het

product in de infuuszak (150 mg/250 ml) tot een uiteindelijke concentratie van ongeveer 0,6 mg/ml. Verdun voor daaropvolgende infusies drie injectieflacons van het product in de infuuszak (450 mg/250 ml) tot een uiteindelijke concentratie van ongeveer 1,8 mg/ml.

- Vóór het begin van de intraveneuze infusie moet de inhoud van de infuuszak op kamertemperatuur zijn.

Wijze van toediening

- Na verdunning wordt Briumvi toegediend als een intraveneuze infusie via een daartoe bestemde infuuslijn.
- Infusies met Briumvi mogen niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusdosis.

Tabel 1: Dosis en schema van Briumvi

	Hoeveelheid en volume	Infusiesnelheid	Duur¹
Eerste infusie	150 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Starten met 10 ml per uur gedurende de eerste 30 minuten • Verhogen tot 20 ml per uur gedurende de volgende 30 minuten • Verhogen tot 35 ml per uur gedurende het volgende uur • Verhogen tot 100 ml per uur gedurende de resterende 2 uur 	4 uur
Tweede infusie (2 weken later)	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Starten met 100 ml per uur gedurende de eerste 30 minuten • Verhogen tot 400 ml per uur gedurende de resterende 30 minuten 	1 uur
Daaropvolgende infusies (om de 24 weken) ²	450 mg in 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Starten met 100 ml per uur gedurende de eerste 30 minuten • Verhogen tot 400 ml per uur gedurende de resterende 30 minuten 	1 uur

¹ De duur van de infusie kan langer zijn als de infusie wordt onderbroken of de infusiesnelheid wordt verlaagd.

² De eerste daaropvolgende infusie moet 24 weken na de eerste infusie worden toegediend.

Behandeling van IRR's tijdens en na de infusie

Patiënten moeten tijdens de infusie en gedurende ten minste één uur na de voltooiing van de eerste twee infusies worden gemonitord.

Tijdens de infusie

- Aanpassingen van de infusie in geval van IRR's

Zie de volgende aanpassingen als zich tijdens een infusie IRR's voordoen.

Levensbedreigende IRR's

Als er tijdens een infusie verschijnselen van een levensbedreigende of invaliderende IRR zijn, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt op gepaste wijze worden behandeld. Bij deze patiënten moet de behandeling met Briumvi definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Ernstige IRR's

Als een patiënt een ernstige IRR heeft, moet de infusie onmiddellijk worden onderbroken en moet de patiënt symptomatisch worden behandeld. De infusie mag pas worden hervat als alle symptomen zijn verdwenen. Wanneer de infusie wordt hervat, moet de infusie worden gestart met de helft van de infusiesnelheid van het moment waarop de IRR zich voordeed. Als de snelheid wordt verdragen, moet de snelheid worden verhoogd zoals beschreven in tabel 1.

Lichte tot matig ernstige IRR's

Als een patiënt een lichte tot matig ernstige IRR heeft, moet de infusiesnelheid worden verlaagd tot de helft van de snelheid van het moment waarop de reactie zich voordeed. Deze verlaagde snelheid moet gedurende ten minste 30 minuten worden gehandhaafd. Als de verlaagde snelheid wordt verdragen, kan de infusiesnelheid vervolgens worden verhoogd zoals beschreven in tabel 1.

Na de infusie

- Patiënten die met Briumvi worden behandeld, moeten gedurende ten minste één uur na de voltooiing van de eerste twee infusies worden gemonitord voor symptomen van een IRR.
- Artsen moeten patiënten informeren dat IRR's zich binnen de 24 uur na de infusie kunnen voordoen.

Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

- De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C - 8 °C en daaropvolgend gedurende 8 uur bij kamertemperatuur.
- Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C en daaropvolgend 8 uur bij kamertemperatuur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
- Ingeval een intraveneuze infusie niet dezelfde dag kan worden voltooid, moet de resterende oplossing worden afgevoerd.