

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Briumvi 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 150 mg ublituksymabu w 6 ml koncentratu o stężeniu 25 mg/ml. Stężenie końcowe po rozcieńczeniu wynosi około 0,6 mg/ml dla pierwszej infuzji i 1,8 mg/ml dla drugiej infuzji i wszystkich kolejnych infuzji.

Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w klonie szczurzej linii komórek szpiczaka YB2/0.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [roztwór jałowy]

Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.

Wartość pH roztworu wynosi od 6,3 do 6,7, a osmolalność od 340 do 380 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Briumvi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing multiple sclerosis, RMS) z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, którzy mają dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego do leczenia ciężkich reakcji, takich jak poważne reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRR).

Premedykacja w celu zmniejszenia reakcji związanych z infuzją

Przed każdą infuzją konieczne jest podanie (doustne, dożylnie, domięśniowe lub podskórne) następujących dwóch rodzajów leków do premedykacji, aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR (dodatkové działania w celu zmniejszenia IRR, patrz punkt 4.4):

- 100 mg metyloprednizolonu lub 10-20 mg deksametazonu (lub odpowiednika) około 30-60 minut przed każdą infuzją;
- leków przeciwhistaminowych (np. difenhydraminy) około 30-60 minut przed każdą infuzją.

Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem).

Dawkowanie

Pierwsza i druga dawka

Pierwsza dawka jest podawana jako 150 mg infuzja dożylna ublituksymabu (pierwsza infuzja), po której następuje infuzja dożylna 450 mg ublituksymabu (druga infuzja) 2 tygodnie później (patrz tabela 1).

Kolejne dawki

Kolejne dawki są podawane jako pojedyncze infuzje dożylnie 450 mg ublituksymabu co 24 tygodnie (tabela 1). Pierwszą z kolejnych dawek 450 mg ublituksymabu należy podać 24 tygodnie po pierwszej infuzji.

Należy zachować minimalny odstęp 5 miesięcy pomiędzy dawkami ublituksymabu.

Dostosowanie infuzji w przypadku IRR

Zagrażające życiu IRR

Jeśli w czasie infuzji wystąpią objawy zagrażającej życiu lub powodującej niesprawność reakcji związanej z infuzją, infuzję należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać odpowiednie leczenie. U tych pacjentów należy na trwałe przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Ciężkie IRR

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją, infuzję należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać odpowiednie leczenie objawowe. Infuzję można wznowić dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów. W przypadku wznowienia szybkość infuzji powinna wynosić połowę szybkości infuzji w momencie wystąpienia IRR. Jeśli szybkość ta będzie dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć w sposób opisany w tabeli 1.

Łagodnie do umiarkowanych IRR

Jeśli u pacjenta wystąpi łagodna do umiarkowanej IRR, szybkość infuzji należy zmniejszyć do połowy szybkości w momencie wystąpienia zdarzenia. Zmniejszoną szybkość należy utrzymać przez co najmniej 30 minut. Jeśli zmniejszona szybkość jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można następnie zwiększyć w sposób opisany w tabeli 1.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawki. W przypadku przerwania podawania dawki lub zmniejszenia szybkości infuzji z powodu IRR, całkowity czas trwania infuzji byłby zwiększony, ale nie dawka całkowita.

Opóźnione lub pominięte dawki

W razie pominięcia infuzji, należy ją podać jak najszybciej. Nie należy czekać z podaniem pominiętej lub opuszczonej dawki do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Pomiedzy dawkami należy zachować odstęp w leczeniu wynoszący 24 tygodnie (minimum 5 miesięcy) (patrz tabela 1).

Specjalne grupy pacjentów

Dorośli w wieku powyżej 55 lat i osoby w podeszłym wieku

Na podstawie dostępnych, ograniczonych danych (patrz punkt 5.1 i punkt 5.2) dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 55 lat nie jest uważane za konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Briumvi u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Briumvi jest podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię. Infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Tabela 1: Dawka i schemat podawania

	Ilość i objętość	Szybkość infuzji	Czas trwania¹
Pierwsza infuzja	150 mg w 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Rozpocząć od 10 ml na godzinę przez pierwsze 30 minut• Zwiększyć do 20 ml na godzinę przez następne 30 minut• Zwiększyć do 35 ml na godzinę przez następną godzinę• Zwiększyć do 100 ml na godzinę przez pozostałe 2 godziny	4 godziny
Druga infuzja (po 2 tygodniach)	450 mg w 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Rozpocząć od 100 ml na godzinę przez pierwsze 30 minut• Zwiększyć do 400 ml na godzinę przez pozostałe 30 minut	1 godzina
Kolejne infuzje (raz na 24 tygodnie) ²	450 mg w 250 ml	<ul style="list-style-type: none">• Rozpocząć od 100 ml na godzinę przez pierwsze 30 minut• Zwiększyć do 400 ml na godzinę przez pozostałe 30 minut	1 godzina

¹ Czas trwania infuzji może się wydłużyć, jeśli infuzja zostanie przerwana lub spowolniona.

² Pierwszą z kolejnych infuzji należy podać 24 tygodnie po pierwszej infuzji.

Roztwory do infuzji dożylnych przygotowuje się przez rozcieńczenie produktu leczniczego w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do końcowego stężenia 0,6 mg/ml dla pierwszej infuzji i 1,8 mg/ml dla drugiej infuzji i wszystkich kolejnych infuzji.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie aktywne zakażenie (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności (patrz punkt 4.4).
- Stwierdzone aktywne nowotwory złośliwe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją (IRR)

Objawy IRR mogą obejmować gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną (patrz punkt 4.8).

Pacjentom należy podać kortykosteroid i lek antyhistaminowy, jako premedykację, aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR (patrz punkt 4.2). Można również rozważyć dodanie leku przeciwgorączkowego (np. paracetamolu). Pacjentów leczonych ublituksymabem należy obserwować podczas infuzji. Pacjentów należy monitorować przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu pierwszych dwóch infuzji. Kolejne infuzje nie wymagają monitorowania po infuzji, chyba że zaobserwowano IRR i (lub) nadwrażliwość. Lekarze powinni informować pacjentów, że reakcje IRR mogą występować do 24 godzin po infuzji.

Wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentów z objawami IRR, patrz punkt 4.2.

Zakażenie

Podanie należy opóźnić u pacjentów z aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia.

Zaleca się sprawdzenie stanu odporności pacjenta przed podaniem dawki, ponieważ pacjenci z ciężkimi zaburzeniami odporności (np. znaczna neutropenia lub limfopenia) nie powinni być leczeni (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Ublituksymab może wywoływać poważne, czasami zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu zakażenia (patrz punkt 4.8).

Większość poważnych zakażeń, które wystąpiły w kontrolowanych badaniach klinicznych w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RMS), ustąpiła. Stwierdzono 3 zgony związane z zakażeniami, wszystkie u pacjentów leczonych ublituksymabem. Zakażenia, które doprowadziły do zgonu, to zapalenie mózgu w następstwie odry, zapalenie płuc i pooperacyjne zapalenie jajowodu po ciąży pozamacicznej.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 bardzo rzadko stwierdzano zakażenie wirusem Johna Cunninghama (ang. John Cunningham virus, JCV) powodującym PML, zwykle związane z czynnikami ryzyka (np. populacja pacjentów, limfopenia, zaawansowany wiek, politerapia lekami immunosupresyjnymi).

Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, gdyż mogą one przypominać stwardnienie rozsiane.

W razie podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie ublituksymabu. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) JCV oraz powtarzane badania neurologiczne. W przypadku potwierdzenia PML należy na stałe przerwać leczenie.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 zgłaszano reaktywację HBV, w niektórych przypadkach prowadzącą do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu.

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tzn. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HBV) nie należy leczyć ublituksymabem. Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tzn. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAb+) lub nosicieli HBV (obecność antygeny powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować u specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi w czasie lub po zakończeniu leczenia i podawanie szczepionek żywych atenuowanych lub żywych nie jest zalecane w czasie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B (patrz punkt 5.1).

Wszystkie szczepienia należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz, w miarę możliwości, przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek inaktywowanych.

Szczepienia niemowląt urodzonych przez matki leczone ublituksymabem podczas ciąży

Niemowlętom, których matki leczono ublituksymabem podczas ciąży, nie należy podawać żywych ani żywych atenuowanych szczepionek przed potwierdzeniem powrotu liczby limfocytów B do normy. Deplecja limfocytów B u tych niemowląt może zwiększać ryzyko związane z żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami. Zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem.

Szczepionki inaktywowane można podawać zgodnie ze wskazaniem przed powrotem do normy po deplecji limfocytów B. Należy jednak rozważyć ocenę odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu, w tym konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby określić, czy osiągnięto ochronną odpowiedź immunologiczną.

Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem niemowlęcia (patrz punkt 4.6).

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi po leczeniu ublituksymabem i podawanie szczepionek żywych atenuowanych lub żywych nie jest zalecane w czasie leczenia lub do czasu odnowy limfocytów B (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leki immunosupresyjne

Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych jednocześnie z ublituksymabem, z wyjątkiem kortykosteroidów do leczenia objawowego rzutów.

W przypadku rozpoczynania podawania produktu leczniczego Briumvi po leczeniu immunosupresyjnym lub rozpoczynania leczenia immunosupresyjnego po stosowaniu produktu leczniczego Briumvi, należy rozważyć możliwość nakładania się działań farmakodynamicznych (patrz punkt 5.1 Działanie farmakodynamiczne). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Briumvi, uwzględniając farmakodynamikę innych terapii modyfikujących przebieg choroby SM.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas otrzymywania ublituksymabu i przez co najmniej 4 miesiące po ostatniej infuzji (patrz poniżej i punkty 5.1 i 5.2).

Ciąża

Ublituksymab jest przeciwciałem monoklonalnym podtypu immunoglobuliny G1. Wiadomo, że immunoglobuliny przenikają przez barierę łożyskową.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ublituksymabu u kobiet w okresie ciąży. Należy rozważyć opóźnienie szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi noworodków i niemowląt, których matki w okresie ciąży były narażone na ublituksymab. Nie gromadzono danych o liczbie limfocytów B u noworodków i niemowląt narażonych na ublituksymab, a potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u noworodków i niemowląt jest nieznany (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej i limfocytopenii u niemowląt, których matki podczas ciąży narażone były na inne przeciwciała anty-CD20.

W badaniach dotyczących rozwoju w okresie przed- i pourodzeniowym obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Briumvi w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ublituksymab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie spada do niskiego poziomu. Dlatego w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia

karmionego piersią. Później ublituksymab może być stosowany podczas karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie konieczne.

Płodność

Dane przedkliniczne, wynikające z badań ogólnej toksyczności u małej cynomolgus, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Briumvi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje IRR (45,3%) oraz zakażenia (55,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 podsumowano działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem ublituksymabu. Częstość występowania jest określana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 2: Działania niepożądane

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg oddechowych	Zakażenia wirusem opryszczki, zakażenia dolnych dróg oddechowych	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyny	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ¹		

¹ Objawy zgłaszane jako reakcje związane z infuzją w ciągu 24 godzin od infuzji są opisane poniżej w punkcie „Reakcje związane z infuzją”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS objawy IRR obejmowały gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną. IRR miały

głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania IRR u pacjentów leczonych ublituksymabem wynosiła 45,3%, z największą częstością występowania po pierwszej infuzji (40,4%). Częstość występowania IRR wynosiła 8,6% w przypadku drugiej infuzji, a następnie malała. U 1,7% pacjentów wystąpiły IRR prowadzące do przerwania leczenia. U 0,4% pacjentów wystąpiły IRR, które były poważne. Nie wystąpiły przypadki IRR zakończone zgonem.

Zakażenie

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne zakażenie podczas stosowania ublituksymabu, wynosił 5,0% w porównaniu z 2,9% w grupie stosowania teryflunomidu. Ogólny odsetek zakażeń u pacjentów leczonych ublituksymabem był podobny jak u pacjentów leczonych teryflunomidem (odpowiednio: 55,8% wobec 54,4%). Zakażenia miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmowały przede wszystkim zakażenia związane z drogami oddechowymi (przeważnie zapalenie nosogardzieli i zapalenie oskrzeli). Zakażenia górnych dróg oddechowych wystąpiły u 33,6% pacjentów leczonych ublituksymabem i u 31,8% pacjentów leczonych teryflunomidem. Zakażenia dolnych dróg oddechowych wystąpiły u 5,1% pacjentów leczonych ublituksymabem i u 4,0% pacjentów leczonych teryflunomidem.

Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia immunoglobulin

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS leczenie ublituksymabem prowadziło do zmniejszenia całkowitego stężenia immunoglobulin w kontrolowanym okresie badań, wynikającego głównie ze zmniejszenia stężenia IgM. Odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem IgG, IgA i IgM poniżej dolnej granicy normy (DGN) u pacjentów leczonych ublituksymabem wynosił odpowiednio 6,3%, 0,6% i 1,1%. Po leczeniu odsetek pacjentów leczonych ublituksymabem, u których po 96 tygodniach stężenie IgG, IgA i IgM było poniżej DGN, wynosił odpowiednio 6,5%, 2,4% i 20,9%.

Limfocyty

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS przemijające zmniejszenie liczby limfocytów obserwowano u 91% pacjentów leczonych ublituksymabem w tygodniu 1. Większość przypadków zmniejszenia liczby limfocytów obserwowano tylko jednorazowo u danego pacjenta leczonego ublituksymabem i ustępowało ono do tygodnia 2, kiedy to u tylko 7,8% pacjentów stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów. Wszystkie przypadki zmniejszenia liczby limfocytów miały nasilenie stopnia 1 ($< \text{DGN } 800 \text{ komórek/mm}^3$) i 2 (pomiędzy 500 a 800 komórek/mm³).

Liczba neutrofilów

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej DGN obserwowano u 15% pacjentów leczonych ublituksymabem w porównaniu z 22% pacjentów leczonych teryflunomidem. Większość przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów była przemijająca (obserwowane tylko jednorazowo u danego pacjenta leczonego ublituksymabem) i miała nasilenie stopnia 1 (pomiędzy $< \text{DGN}$ i 1500 komórek/mm³) i 2 (pomiędzy 1 000 i 1 500 komórek/mm³). Około 1% pacjentów w grupie leczonej ublituksymabem miał neutropenię stopnia 4 w porównaniu z 0% w grupie leczonej teryflunomidem. Jeden leczony ublituksymabem pacjent z neutropenią stopnia 4 ($< 500 \text{ komórek/mm}^3$) wymagał specjalnego leczenia czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ograniczone doświadczenie z badań klinicznych RMS dotyczące dawek wyższych niż zatwierdzona dawka dożylna ublituksymabu. Do chwili obecnej najwyższa dawka, jaką badano u pacjentów z RMS, wynosi 600 mg (badanie fazy II nad optymalną dawką w leczeniu RMS). Działania niepożądane były spójne z profilem bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu w kluczowych badaniach klinicznych.

Brak swoistego antidotum w przypadku przedawkowania; należy natychmiast przerwać infuzję i obserwować pacjenta pod kątem IRR (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AG14.

Mechanizm działania

Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym selektywnie przeciwko komórkom z ekspresją antygenu CD20.

CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych ani komórkach plazmatycznych. Wiązanie ublituksymabu do CD20 indukuje lizę limfocytów B CD20+, głównie poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) i w mniejszym stopniu poprzez cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC). Ze względu na swoisty wzór glikozylacji regionu Fc ublituksymab wykazuje zwiększone powinowactwo do FcγRIIIa (CD16) i zależną od przeciwciał cytolizę komórkową wobec limfocytów B.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie ublituksymabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi pierwszego dnia po leczeniu, co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne. Utrzymywało się to przez cały okres leczenia. Do ustalenia liczby limfocytów B wykorzystuje się CD19, ponieważ obecność ublituksymabu zaburza rozpoznawanie CD20 w teście.

W badaniach fazy III leczenie ublituksymabem prowadziło do mediany zmniejszenia liczby limfocytów B CD19+ o 97% w stosunku do wartości wyjściowych po pierwszej infuzji w obu badaniach i liczba ta pozostała po deplecji na tym poziomie przez cały okres podawania leku.

W badaniach fazy III pomiędzy każdą dawką ublituksymabu 5,5% pacjentów wykazało odnowę limfocytów B (> dolnej granicy normy (DGN) lub wartości wyjściowej) w co najmniej w jednym punkcie czasowym.

Najdłuższy okres obserwacji po ostatniej infuzji ublituksymabu w badaniach fazy III wskazuje, że mediana czasu do odnowy limfocytów B (powrotu do wartości wyjściowej/DGN - w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) wynosiła 70 tygodni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu oceniono w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanych badaniach klinicznych (ULTIMATE I i ULTIMATE II) z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy z substancją czynną, o identycznej metodyce, u pacjentów z RMS (zgodnie z kryteriami McDonalda 2010) oraz

dowodem aktywności choroby (określonej na podstawie cech klinicznych i obrazowych) w ciągu poprzednich dwóch lat. Metodologię badania i charakterystykę wyjściową badanej populacji podsumowano w tabeli 3.

Charakterystyka demograficzna i wyjściowa były dobrze zrównoważone w obu grupach terapeutycznych. Pacjenci mieli otrzymywać: (1) ublituksymab 450 mg i placebo w postaci doustnej lub (2) teryflunomid 14 mg i placebo w postaci infuzji. Leczenie doustne (aktywne lub placebo) miało rozpocząć się w tygodniu 1. dniu 1., a leczenie miało trwać aż do ostatniego dnia tygodnia 95. Infuzje (aktywne lub placebo) miały rozpocząć się w tygodniu 1. dniu 1. od 150 mg, następnie wzrosnąć do 450 mg w tygodniu 3. dniu 15. i miały być kontynuowane w dawce 450 mg w tygodniu 24., tygodniu 48. i tygodniu 72.

Tabela 3: Metodologia badania, charakterystyka demograficzna i wyjściowa

Nazwa badania	Badanie 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Badanie 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Metodyka badania				
Badana populacja	Pacjenci z RMS			
Choroba w wywiadzie podczas skriningu	Co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat, jeden rzut w ciągu ostatniego roku lub obecność zmiany T1-zależnej wzmacniającej się po podaniu gadolinu (Gd) w ciągu ostatniego roku; EDSS* między 0 a 5,5 włącznie			
Czas trwania badania	2 lata			
Grupy terapeutyczne	Grupa A: Ublituksymab 450 mg jako infuzja iv. + placebo doustnie Grupa B: Teryflunomid 14 mg doustnie + placebo jako infuzja iv.			
Charakterystyka wyjściowa	Ublituksymab 450 mg (n = 271)	Teryflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituksymab 450 mg (n = 272)	Teryflunomid 14 mg (n = 272)
Średni wiek (lata)	36,2	37,0	34,5	36,2
Zakres wieku (lata) w momencie włączenia do badania	18-55	18-55	18-55	18-55
Rozkład płci (% mężczyzn/% kobiet)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Średnia/mediana czasu trwania choroby od rozpoznania (lata)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pacjenci niepoddawani wcześniej leczeniu modyfikującemu przebieg choroby (%)**	59,8	59,1	50,7	57,0
Średnia liczba rzutów w ciągu ostatniego roku	1,3	1,4	1,3	1,2
Średni wynik EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Odsetek pacjentów ze zmianami T1-zależnymi wzmacniającymi się po podaniu Gd	43,2	42,3	51,8	49,6

* Rozszerzona Skala Niepełnosprawności, ang. Expanded Disability Status Scale

** Pacjenci nieleczeni lekiem modyfikującym przebieg choroby RMS w okresie 5 lat przed randomizacją

Kluczowe kliniczne punkty końcowe skuteczności i punkty końcowe skuteczności oceniane w badaniach MRI przedstawiono w tabeli 4.

Wyniki tych badań wykazują, że ublituksymab silniej hamował rzuty choroby i subkliniczną aktywność choroby ocenianą w badaniu MRI w porównaniu z podawanym doustnie teryflunomidem w dawce 14 mg.

Tabela 4: Kluczowe kliniczne punkty końcowe i punkty końcowe MRI w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II

Punkty końcowe	Badanie 1 (ULTIMATE I)		Badanie 2 (ULTIMATE II)	
	Ublituksymab 450 mg	Teryflunomid 14 mg	Ublituksymab 450 mg	Teryflunomid 14 mg
Kliniczne punkty końcowe¹				
Roczny wskaźnik rzutów (ang. Annualised Relapse Rate, ARR) (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,076	0,188	0,091	0,178
Względna redukcja	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Odsetek pacjentów bez rzutów po 96 tygodniach	86%	74%	87%	72%
Odsetek pacjentów z 12-tygodniową potwierdzoną progresją niepełnosprawności ^{2,3}	5,2% ublituksymab wobec 5,9% teryflunomid			
Redukcja ryzyka (analiza zbiorcza) ⁴	16% (p = 0,5099)			
Odsetek pacjentów bez oznak aktywności choroby (ang. No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
Kliniczne punkty końcowe MRI⁵				
Średnia liczba zmian T1-zależnych wzmacniających się po podaniu Gd na jedno badanie MRI ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Względna redukcja	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Średnia liczba nowych i (lub) powiększających się zmian hiperintensywnych T2-zależnych na jedno badanie MRI ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Względna redukcja	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

¹ Na podstawie zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified Intent to Treat, mITT), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję badanego leku i mieli jedną ocenę skuteczności w punkcie wyjściowym i po punkcie wyjściowym. ULTIMATE I: ublituksymab (N = 271), teryflunomid (N = 274).
ULTIMATE II: ublituksymab (N = 272), teryflunomid (N = 272).

² Dane zebrane prospektywnie z badania 1 i badania 2: ublituksymab (N = 543), teryflunomid (N = 546).

³ Zdefiniowane jako zwiększenie o 1,0 punkt lub więcej wyjściowej punktacji w skali EDSS dla pacjentów z wyjściowym wynikiem 5,5 lub mniej, lub 0,5 lub więcej, jeśli wyjściowa punktacja jest większa niż 5,5, estymatory Kaplana-Meiera w tygodniu 96.

⁴ Na podstawie współczynnika ryzyka.

⁵ Na podstawie populacji MRI-mITT (pacjenci mITT z badaniem MRI w punkcie wyjściowym i po punkcie wyjściowym). ULTIMATE I: ublituksymab (N = 265), teryflunomid (N = 270).
ULTIMATE II: ublituksymab (N = 272), teryflunomid (N = 267).

⁶ W tygodniu 96.

⁷ Nominalna wartość p.

Immunogenność

Próbki surowicy od pacjentów z RMS badano na obecność przeciwciał przeciwko ublituksymabowi przez cały okres leczenia. U 81% pacjentów leczonych ublituksymabem wynik badania na obecność przeciwciał przeciwelektowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) był dodatni w jednym lub kilku punktach czasowych podczas 96-tygodniowego okresu leczenia w badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Obecność przeciwciał ADA była na ogół przemijająca (w tygodniu 96 18,5% pacjentów miało dodatni wynik ADA). Aktywność neutralizującą wykryto u 6,4% pacjentów leczonych ublituksymabu. Obecność ADA lub przeciwciał neutralizujących nie miała zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania ani na skuteczność ublituksymabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ublituksymabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach RMS farmakokinetykę ublituksymabu po wielokrotnych infuzjach dożylnych opisano za pomocą modelu dwukompartimentowego, z eliminacją pierwszego rzędu i parametrami farmakokinetycznymi typowymi dla przeciwciała monoklonalnego IgG1. Ekspozycja na ublituksymab u pacjentów z RMS zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki (tzn. farmakokinetyka liniowa) w zakresie dawek od 150 do 450 mg. Podanie 150 mg ublituksymabu w infuzji dożylny w dniu 1., a następnie 450 mg ublituksymabu w infuzji dożylny w ciągu jednej godziny w dniu 15., w tygodniu 24. i w tygodniu 48. doprowadziło do średniej geometrycznej wartości AUC w stanie stacjonarnym wynoszącej 3 000 µg/ml na dobę (CV = 28%) i średniego stężenia maksymalnego wynoszącego 139 µg/ml (CV = 15%).

Wchłanianie

Ublituksymab jest podawany jako infuzja dożylna. Nie przeprowadzono badań nad innymi drogami podania.

Dystrybucja

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ublituksymabu objętość dystrybucji kompartmentu centralnego oszacowano na 3,18 L, a objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego oszacowano na 3,6 L.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań metabolizmu ublituksymabu, ponieważ przeciwciała są usuwane głównie na drodze przemian katabolicznych (tzn. rozpadu na peptydy i aminokwasy).

Eliminacja

Po infuzji dożylny 150 mg ublituksymabu w dniu 1., następnie 450 mg ublituksymabu w dniu 15., tygodniu 24. i tygodniu 48. średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ublituksymabu oszacowano na 22 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki ublituksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dorośli w wieku powyżej 55 lat

Nie przeprowadzono dedykowanych badań właściwości farmakokinetycznych ublituksymabu u pacjentów w wieku ≥ 55 lat z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań ublituksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia dotyczącego pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Jednak ze względu na fakt, że ublituksymab nie jest wydalany z moczem, nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań ublituksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Metabolizm wątrobowy przeciwciał monoklonalnych, takich jak ublituksymab, jest nieznaczny, dlatego nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na jego farmakokinetykę. Z tego powodu nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz działania mutagennego *in vitro*, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania ublituksymabu.

W rozszerzonym badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego ciężarnym małpom cynomolgus podawano tygodniowe dożylnie dawki 30 mg/kg ublituksymabu (co odpowiada AUC 26-krotnie większemu od AUC u pacjentów przy maksymalnej zalecanej dawce) w pierwszym, drugim lub trzecim trymestrze ciąży, co powodowało stan agonalny matki i utratę płodu. Patologie zaobserwowane u narażonych matek dotyczyły wielu układów narządów (zakrzepy w wielu narządach, martwica naczyń krwionośnych w jelicie i wątrobie, stan zapalny i obrzęk w płucach i sercu), jak również łożyska, a wyniki te były spójne z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, wtórnymi do immunogenności.

U młodych, których matki były narażone w pierwszym trymestrze ciąży nie występowały nieprawidłowości. U dwóch młodych pochodzących od matek leczonych w drugim trymestrze ciąży stwierdzono zewnętrzne, trzewne i szkieletowe nieprawidłowości związane z ublituksymabem. Badania histopatologiczne wykazały minimalne do umiarkowanego zwyrodnienie/martwicę mózgu. U płodów stwierdzono przykurcze i nieprawidłowe zgięcie wielu kończyn i ogona, skróconą żuchwę, wydłużone sklepienie czaszki, powiększenie uszu i (lub) nieprawidłowości czaszkowo-żuchwowe, które przypisano martwicy mózgu. Wyniki te były potencjalnie związane z immunogenną odpowiedzią na ublituksymab u matek, co wpłynęło na wymianę substancji odżywczych przez łożysko.

Nie oceniano obecności ublituksymabu w mleku matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu cytrynian (E 331)
Polisorbat 80 (E 433)
Kwas chlorowodorowy (w celu dostosowania pH) (E 507)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylniej

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C oraz następnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia należy natychmiast zastosować przygotowany roztwór do infuzji. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C -8°C, a następnie 8 godzin w temperaturze pokojowej, jeśli rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie wstrząsać ani nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 ml koncentratu w szklanej fiolce. Opakowanie zawiera 1 lub 3 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja rozcieńczenia

Produkt leczniczy Briumvi powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem zasad aseptyki. Nie wstrząsać fiolką.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nie stosować roztworu, jeśli jest przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Produkt leczniczy należy rozcieńczyć przed podaniem. Roztwór do podania dożylnego przygotowuje się przez rozcieńczenie produktu w worku infuzyjnym zawierającym izotoniczny roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Nie zaobserwowano niezgodności pomiędzy ublituksymabem a workami z polichlorku winylu (PVC) lub poliolefiny (PO) i zestawami do podawania dożylnego.

Do pierwszej infuzji należy rozcieńczyć jedną fiolkę produktu w worku infuzyjnym (150 mg/250 ml) do końcowego stężenia około 0,6 mg/ml.

Do kolejnych infuzji należy rozcieńczyć trzy fiołki produktu w worku infuzyjnym (450 mg/250 ml) do końcowego stężenia około 1,8 mg/ml.

Przed rozpoczęciem infuzji dożyłnej zawartość worka infuzyjnego powinna osiągnąć temperaturę pokojową (20°C -25°C).

Jeśli infuzja dożylna nie może być zakończona tego samego dnia, pozostały roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 maja 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.