

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Briumvi 150 mg concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 150 mg di ublituximab in 6 mL a una concentrazione di 25 mg/mL. La concentrazione finale dopo la diluizione è di circa 0,6 mg/mL per la prima infusione e di 1,8 mg/mL per la seconda infusione e tutte le infusioni successive.

Ublituximab è un anticorpo monoclonale chimerico ottenuto da un clone della linea cellulare YB2/0 di mieloma murino mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione [soluzione sterile]

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla.

La soluzione ha un pH compreso tra 6,3 e 6,7 e un'osmolalità compresa tra 340 e 380 mOsm/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Briumvi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (*relapsing multiple sclerosis*, RMS) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici specializzati, con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di patologie neurologiche, e che abbiano accesso a un adeguato supporto medico per la gestione di eventuali reazioni severe, come reazioni correlate a infusione (*infusion-related reactions*, IRR) gravi.

#### Premedicazione per le reazioni correlate a infusione

Prima di ogni infusione, devono essere somministrate le due premedicazioni seguenti (per via orale, endovenosa, intramuscolare o sottocutanea) al fine di ridurre la frequenza e la severità delle IRR (per ulteriori indicazioni sulla riduzione delle IRR, vedere paragrafo 4.4):

- 100 mg di metilprednisolone o 10-20 mg di desametasone (o equivalente) circa 30-60 minuti prima di ogni infusione;
- antistaminico (ad es. difenidramina) circa 30-60 minuti prima di ogni infusione.

Inoltre, si può prendere in considerazione la premedicazione con un antipiretico (ad es. paracetamolo).

## Posologia

### *Prima e seconda dose*

La prima dose viene somministrata come infusione endovenosa da 150 mg (prima infusione), seguita da un'infusione endovenosa da 450 mg (seconda infusione) 2 settimane più tardi (vedere Tabella 1).

### *Dosi successive*

Le dosi successive vengono somministrate come singola infusione endovenosa da 450 mg ogni 24 settimane (Tabella 1). La prima dose successiva da 450 mg deve essere somministrata 24 settimane dopo la prima infusione.

Tra una dose di ublituximab e quella successiva deve essere mantenuto un intervallo minimo di 5 mesi.

## Modifiche dell'infusione in caso di IRR

### *IRR potenzialmente letali*

Se si manifestano segni di una IRR potenzialmente letale o invalidante durante un'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento appropriato. In questi pazienti, il trattamento deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.4).

### *IRR severe*

Se il paziente manifesta una IRR severa, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico. L'infusione deve essere ripresa solo dopo la risoluzione di tutti i sintomi. Alla ripresa dell'infusione, la sua velocità deve essere pari alla metà di quella utilizzata al momento della comparsa della IRR. Se tollerata, la velocità di infusione potrà essere aumentata come indicato nella Tabella 1.

### *IRR da lievi a moderate*

Se il paziente manifesta una IRR da lieve a moderata, la velocità di infusione deve essere ridotta della metà rispetto a quella utilizzata al momento della comparsa dell'evento. Questa velocità ridotta deve essere mantenuta per almeno 30 minuti. Se tollerata, la velocità di infusione potrà successivamente essere aumentata come indicato nella Tabella 1.

## Modifiche della dose durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose. Un'eventuale interruzione della somministrazione o riduzione della velocità di infusione a causa di una IRR comporterà un aumento della durata complessiva dell'infusione, ma non della dose totale.

## Dosi ritardate o dimenticate

Se si dimentica un'infusione, questa dovrà essere somministrata il prima possibile. Per la somministrazione dopo una dose ritardata o dimenticata non si deve attendere fino alla successiva dose programmata. Tra una dose e l'altra deve essere mantenuto l'intervallo di trattamento di 24 settimane (con un minimo di 5 mesi) (vedere Tabella 1).

## Popolazioni speciali

### *Adulti di età superiore a 55 anni e anziani*

Sulla base dei dati limitati disponibili (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2), non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 55 anni.

### *Compromissione renale*

Non si prevede la necessità di alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione epatica*

Non si prevede la necessità di alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Briumvi nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Dopo diluizione, Briumvi è somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea dedicata. Le infusioni non devono essere somministrate mediante infusione endovenosa rapida o in bolo.

**Tabella 1: Dose e schema posologico**

	<b>Quantità e volume</b>	<b>Velocità di infusione</b>	<b>Durata<sup>1</sup></b>
<b>Prima infusione</b>	150 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iniziare a 10 mL/ora per i primi 30 minuti</li><li>• Aumentare a 20 mL/ora per i 30 minuti successivi</li><li>• Aumentare a 35 mL/ora per l'ora successiva</li><li>• Aumentare a 100 mL/ora per le 2 ore rimanenti</li></ul>	4 ore
<b>Seconda infusione</b> (2 settimane più tardi)	450 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iniziare a 100 mL/ora per i primi 30 minuti</li><li>• Aumentare a 400 mL/ora per i 30 minuti rimanenti</li></ul>	1 ora
<b>Infusioni successive</b> (una volta ogni 24 settimane) <sup>2</sup>	450 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iniziare a 100 mL/ora per i primi 30 minuti</li><li>• Aumentare a 400 mL/ora per i 30 minuti rimanenti</li></ul>	1 ora

<sup>1</sup> La durata dell'infusione può essere maggiore se l'infusione viene interrotta o rallentata.

<sup>2</sup> La prima infusione successiva deve essere somministrata 24 settimane dopo la prima infusione.

Le soluzioni per infusione endovenosa sono preparate diluendo il medicinale in una sacca per infusione contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) fino a raggiungere una concentrazione finale di 0,6 mg/mL per la prima infusione e di 1,8 mg/mL per la seconda infusione e tutte le infusioni successive.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezione severa in atto (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti in stato di immunocompromissione severa (vedere paragrafo 4.4).
- Neoplasie maligne attive note.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Reazioni correlate a infusione (IRR)

I sintomi di IRR possono includere piressia, brividi, cefalea, tachicardia, nausea, dolore addominale, irritazione della gola, eritema e reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre la frequenza e la severità delle IRR, i pazienti devono ricevere una premedicazione con un corticosteroide e un antistaminico (vedere paragrafo 4.2). È possibile valutare, in aggiunta, la somministrazione di un antipiretico (ad es. paracetamolo). I pazienti trattati con ublituximab devono essere tenuti sotto osservazione durante le infusioni. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento delle prime due infusioni. Per le infusioni successive non è necessario alcun monitoraggio dopo l'infusione, a meno che non siano state osservate IRR e/o ipersensibilità. I medici devono informare i pazienti che le IRR possono verificarsi fino a 24 ore dopo l'infusione.

Per indicazioni relative alla posologia nei pazienti che manifestano sintomi di IRR, vedere paragrafo 4.2.

#### Infezione

Nei pazienti con infezione in atto, la somministrazione deve essere posticipata fino a risoluzione dell'infezione.

Prima della somministrazione, si raccomanda di verificare lo stato immunitario del paziente, in quanto i pazienti severamente immunocompromessi (ad es. con neutropenia o linfopenia significative) non devono essere trattati (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Ublituximab ha il potenziale di causare infezioni gravi, talvolta potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8).

La maggior parte delle infezioni gravi verificatesi nel corso degli studi clinici controllati sulle forme recidivanti di sclerosi multipla (RMS) si è risolta. Si sono verificati 3 decessi dovuti a infezione, tutti in pazienti trattati con ublituximab. Le infezioni che hanno condotto ai decessi sono state encefalite da morbilli, polmonite e salpingite postoperatoria in seguito a gravidanza ectopica.

### *Leucoencefalopatia multifocale progressiva (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)*

In pazienti trattati con anticorpi anti-CD20 è stata osservata molto raramente infezione da virus di John Cunningham (JCV) con conseguente sviluppo di PML, prevalentemente in associazione a fattori di rischio (ad es. popolazione di pazienti, linfopenia, età avanzata, politerapia con immunosoppressori).

I medici devono prestare attenzione ai primi segni e sintomi di PML, che possono includere qualsiasi nuova insorgenza o peggioramento di segni o sintomi neurologici, perché questi possono essere simili alla SM.

In caso di sospetta PML, la somministrazione di ublituximab deve essere sospesa. Deve essere valutata l'eventualità di effettuare accertamenti, tra cui risonanza magnetica (RM) preferibilmente con contrasto (da confrontare con la RM effettuata prima del trattamento), analisi del liquido cerebrospinale (LCS) per confermare la presenza del DNA di JCV ed esami neurologici ripetuti. Se la PML è confermata, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

### *Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)*

In pazienti trattati con anticorpi anti-CD20 è stata osservata riattivazione dell'HBV, che in alcuni casi ha determinato epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.

Lo screening per l'HBV deve essere effettuato in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento, in conformità alle linee guida locali. I pazienti con HBV attivo (ossia con infezione in atto confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HB) non devono essere trattati con ublituximab. I pazienti con sierologia positiva (ossia negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo anti-core dell'HB, HBcAb+) o portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+) devono consultare un esperto di malattie epatiche prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti secondo gli standard medici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

### Vaccinazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati durante o dopo la terapia non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento e fino a ricostituzione delle cellule B (vedere paragrafo 5.1).

In base alle linee guida sull'immunizzazione, tutte le immunizzazioni con vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento e, quando possibile, quelle con vaccini inattivati devono essere somministrate almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento.

### *Vaccinazione di neonati di madri trattate con ublituximab durante la gravidanza*

Ai neonati di madri trattate con ublituximab durante la gravidanza non devono essere somministrati vaccini vivi o vivi attenuati prima che sia stato confermato il recupero della conta delle cellule B. In questi neonati, la deplezione delle cellule B può aumentare i rischi associati ai vaccini vivi o vivi attenuati. Prima della vaccinazione, nei neonati e nei lattanti è raccomandata la misurazione dei livelli di cellule B CD19+.

I vaccini inattivati possono essere somministrati, come indicato, prima del recupero dalla deplezione delle cellule B. Tuttavia, deve essere presa in considerazione una valutazione delle risposte immunitarie al vaccino, inclusa la consulenza con uno specialista qualificato, per stabilire se sia stata raggiunta una risposta immunitaria protettiva.

La sicurezza e la tempistica delle vaccinazioni devono essere discusse con il medico che ha in cura il bambino (vedere paragrafo 4.6).

## Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente ‘senza sodio’.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

Non sono stati effettuati studi d’interazione.

### Vaccinazioni

La sicurezza dell’immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati dopo la terapia con ublituximab non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento o fino a ricostituzione delle cellule B (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Immunosoppressori

Non è raccomandato usare altri immunosoppressori in concomitanza con ublituximab, ad eccezione dei corticosteroidi per il trattamento sintomatico delle recidive.

Quando si inizia Briumvi dopo una terapia immunosoppressiva, o quando si inizia una terapia immunosoppressiva dopo Briumvi, è necessario prendere in considerazione la possibilità di sovrapposizione degli effetti farmacodinamici (vedere paragrafo 5.1 Effetti farmacodinamici). Nel prescrivere Briumvi è necessario prestare cautela e tenere in considerazione la farmacodinamica delle altre terapie per la SM modificanti la malattia.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ublituximab e per almeno 4 mesi dopo l’ultima infusione (vedere di seguito e paragrafi 5.1 e 5.2).

### Gravidanza

Ublituximab è un anticorpo monoclonale di un sottotipo di immunoglobulina G1 ed è noto che le immunoglobuline oltrepassano la barriera placentare.

I dati relativi all’uso di ublituximab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Nei neonati e nei lattanti nati da madri che sono state esposte a ublituximab durante la gravidanza deve essere valutata l’eventualità di posticipare la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Non sono stati raccolti dati sulla conta delle cellule B nei neonati e nei lattanti esposti a ublituximab e non è nota la potenziale durata della deplezione delle cellule B nei neonati e nei lattanti (vedere paragrafo 4.4).

Nei neonati di madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni delle cellule B periferiche e linfocitopenia transitorie.

Gli studi sullo sviluppo pre- e post-natale hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Briumvi deve essere evitato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se ublituximab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni successivi alla nascita e che si riducono a basse concentrazioni subito

dopo. Pertanto, il rischio per i lattanti durante questo breve periodo non può essere escluso. Successivamente, ublituximab può essere usato durante l'allattamento se clinicamente necessario.

### Fertilità

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli organi riproduttivi sulla base di studi di tossicità generale condotti in scimmie cynomolgus (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Briumvi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più importanti e segnalate con maggiore frequenza sono IRR (45,3%) e infezioni (55,8%).

### Elenco in formato tabellare delle reazioni avverse

La Tabella 2 riassume le reazioni avverse che sono state segnalate in associazione all'uso di ublituximab. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), molto raro ( $< 1/10\,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi e di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

**Tabella 2: Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezioni delle vie respiratorie superiori, Infezioni delle vie respiratorie	Infezioni da virus dell'herpes, Infezioni delle vie respiratorie inferiori	Meningite, encefalite, meningoencefalite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Neutropenia	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore a un arto	
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>	Reazioni correlate a infusione <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> I sintomi riferiti come IRR entro 24 ore dall'infusione sono descritti di seguito nel paragrafo "Reazioni correlate a infusione".



## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Reazioni correlate a infusione*

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, i sintomi di IRR hanno incluso piressia, brividi, cefalea, tachicardia, nausea, dolore addominale, irritazione della gola, eritema e reazione anafilattica. Le IRR sono state principalmente di severità da lieve a moderata. L'incidenza di IRR nei pazienti trattati con ublituximab è stata pari al 45,3%; l'incidenza più elevata è stata al momento della prima infusione (40,4%). L'incidenza di IRR è stata pari all'8,6% alla seconda infusione, per ridursi successivamente. L'1,7% dei pazienti ha manifestato IRR che hanno portato all'interruzione del trattamento. Lo 0,4% dei pazienti ha manifestato IRR gravi. Non si sono verificate IRR fatali.

### *Infezione*

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, la percentuale di pazienti che ha manifestato infezioni gravi è stata pari al 5,0% con ublituximab, rispetto al 2,9% nel gruppo di trattamento con teriflunomide. Il tasso complessivo di infezioni nei pazienti trattati con ublituximab è risultato simile a quello osservato nei pazienti trattati con teriflunomide (rispettivamente 55,8% vs 54,4%). Le infezioni sono state prevalentemente di severità da lieve a moderata e consistevano principalmente in infezioni correlate alle vie respiratorie (soprattutto rinofaringite e bronchite). Si sono verificate infezioni delle vie respiratorie superiori nel 33,6% dei pazienti trattati con ublituximab e nel 31,8% dei pazienti trattati con teriflunomide. Si sono verificate infezioni delle vie respiratorie inferiori nel 5,1% dei pazienti trattati con ublituximab e nel 4,0% dei pazienti trattati con teriflunomide.

### *Anomalie dei parametri di laboratorio*

#### Riduzione delle immunoglobuline

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, il trattamento con ublituximab ha determinato una riduzione delle immunoglobuline totali nel periodo controllato degli studi, dovuta principalmente alla riduzione delle IgM. La percentuale di pazienti che presentavano valori basali di IgG, IgA e IgM al di sotto del limite inferiore della norma (*lower limit of normal*, LLN) nel gruppo di trattamento con ublituximab è stata rispettivamente del 6,3%, dello 0,6% e dell'1,1%. In seguito al trattamento, la percentuale di pazienti trattati con ublituximab che presentavano valori di IgG, IgA e IgM al di sotto del LLN a 96 settimane è stata rispettivamente del 6,5%, del 2,4% e del 20,9%.

#### Linfociti

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, è stata osservata, alla settimana 1, una riduzione transitoria dei linfociti nel 91% dei pazienti trattati con ublituximab. Nella maggior parte dei casi, le riduzioni dei linfociti sono state osservate solo una volta per un dato paziente trattato con ublituximab e si sono risolte entro la settimana 2, momento in cui solo il 7,8% dei pazienti manifestava una riduzione dei linfociti. Tutte le riduzioni dei linfociti sono state di grado 1 (tra <LLN e 800 cellule/mm<sup>3</sup>) e 2 (tra 500 e 800 cellule/mm<sup>3</sup>) di severità.

#### Conte dei neutrofili

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, è stata osservata una riduzione delle conte dei neutrofili < LLN nel 15% dei pazienti trattati con ublituximab rispetto al 22% dei pazienti trattati con teriflunomide. Nella maggior parte dei casi, le riduzioni dei neutrofili sono state transitorie (osservate solo una volta per un dato paziente trattato con ublituximab) e di grado 1 (tra <LLN e 1500 cellule/mm<sup>3</sup>) e 2 (tra 1000 e 1500 cellule/mm<sup>3</sup>) di severità. Si è verificata neutropenia di grado 4 nell'1% circa dei pazienti trattati con ublituximab vs lo 0% nel gruppo di trattamento con teriflunomide. Un paziente trattato con ublituximab con neutropenia di grado 4 (< 500 cellule/mm<sup>3</sup>) è dovuto ricorrere a trattamento specifico con fattore stimolante le colonie granulocitarie.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Vi è una limitata esperienza clinica nella RMS con dosi superiori rispetto alla dose endovenosa approvata di ublituximab. Ad oggi, la dose più alta testata in pazienti con RMS è stata di 600 mg (studio di fase II per la determinazione della dose nella RMS). Le reazioni avverse sono state in linea con il profilo di sicurezza di ublituximab emerso dagli studi clinici cardine.

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio. L'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve essere monitorato per identificare eventuali IRR (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AG14.

#### Meccanismo d'azione

Ublituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto selettivamente contro le cellule che esprimono CD20.

CD20 è un antigene di superficie espresso sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B di memoria, ma non sulle cellule staminali linfoidi o sulle plasmacellule. Legandosi a CD20, ublituximab induce la lisi delle cellule B CD20+ principalmente tramite citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) e, in misura minore, tramite citotossicità complemento-dipendente (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). A causa di uno specifico *pattern* di glicosilazione del frammento Fc, ublituximab mostra un'aumentata affinità per FcγRIIIa (CD16) e una maggiore citolisi cellulare anticorpo-dipendente diretta contro le cellule B.

#### Effetti farmacodinamici

Come effetto farmacologico atteso, il trattamento con ublituximab determina una rapida deplezione delle cellule CD19+ nel sangue entro il primo giorno dal trattamento. Questo effetto si mantiene per tutta la durata del periodo di trattamento. La conta delle cellule B viene effettuata su CD19, in quanto la presenza di ublituximab interferisce con la rilevazione di CD20 da parte del saggio.

Negli studi di fase III, il trattamento con ublituximab ha determinato una riduzione mediana delle conte delle cellule B CD19+ pari al 97% rispetto ai valori basali dopo la prima infusione in entrambi gli studi. La deplezione si è mantenuta a questo livello per tutta la durata del trattamento.

Negli studi di fase III, il 5,5% dei pazienti ha mostrato un recupero dalla deplezione delle cellule B (>limite inferiore della norma (LLN) o valore basale) tra due dosi successive di ublituximab in almeno un punto temporale.

Il periodo di *follow-up* più lungo dopo l'ultima infusione di ublituximab negli studi di fase III indica che il tempo mediano alla ricostituzione delle cellule B (ritorno al basale/LLN, a seconda dell'evento verificatosi per primo) è stato di 70 settimane.

## Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di ublituximab sono state valutate in due studi clinici randomizzati (ULTIMATE I e ULTIMATE II), in doppio cieco, con doppia simulazione, con controllo attivo, di disegno identico, condotti in pazienti con RMS (secondo i criteri McDonald 2010) ed evidenza di attività di malattia (definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche) nei due anni precedenti. Il disegno dello studio e le caratteristiche basali della popolazione in studio sono riassunti nella Tabella 3.

Le caratteristiche demografiche e basali sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. I pazienti potevano ricevere (1) ublituximab 450 mg più placebo per via orale, oppure (2) teriflunomide 14 mg più infusione di placebo. Il trattamento orale (attivo oppure placebo) aveva inizio alla settimana 1, giorno 1, e proseguiva fino all'ultimo giorno della settimana 95. Le infusioni (attive oppure placebo) avevano inizio a 150 mg alla settimana 1, giorno 1, erano aumentate a 450 mg alla settimana 3, giorno 15, e proseguivano a 450 mg alla settimana 24, alla settimana 48 e alla settimana 72.

**Tabella 3: Disegno dello studio, caratteristiche demografiche e basali**

Nome dello studio	Studio 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studio 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Disegno dello studio				
Popolazione in studio	Pazienti con RMS			
Storia della malattia allo screening	Almeno due recidive nei due anni precedenti, una recidiva nell’anno precedente, o presenza di una lesione in T1 captante gadolinio (Gd) nell’anno precedente; punteggio EDSS* compreso tra 0 e 5,5 inclusi			
Durata dello studio	2 anni			
Gruppi di trattamento	Gruppo A: ublituximab 450 mg per infusione e.v. + placebo per via orale Gruppo B: teriflunomide 14 mg per via orale + placebo per infusione e.v.			
Caratteristiche basali	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomide 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomide 14 mg (n = 272)
Età media (anni)	36,2	37,0	34,5	36,2
Fascia di età (anni) all’inclusione	18-55	18-55	18-55	18-55
Distribuzione dei sessi (% uomini/% donne)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Durata media/mediana della malattia dalla diagnosi (anni)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pazienti naïve a precedenti trattamenti modificanti la malattia (%)**	59,8	59,1	50,7	57,0
Numero medio di recidive nell’ultimo anno	1,3	1,4	1,3	1,2
Punteggio EDSS* medio	2,96	2,89	2,80	2,96
Percentuale di pazienti con lesioni in T1 captanti Gd	43,2	42,3	51,8	49,6

\* *Expanded Disability Status Scale*

\*\* Pazienti che non erano stati trattati con alcun medicinale per la RMS nei 5 anni precedenti la randomizzazione.

I principali risultati di efficacia clinica e alla RM sono illustrati nella Tabella 4.

I risultati di questi studi dimostrano che ublituximab sopprimeva in modo significativo le recidive e l'attività sub-clinica della malattia misurata in RM rispetto a teriflunomide 14 mg per via orale.

**Tabella 4: Principali endpoint clinici e di RM degli studi ULTIMATE I e ULTIMATE II**

	Studio 1 (ULTIMATE I)		Studio 2 (ULTIMATE II)	
Endpoint	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg
Endpoint clinici <sup>1</sup>				
Tasso annualizzato di recidiva ( <i>annualised relapse rate</i> , ARR) (endpoint primario)	0,076	0,188	0,091	0,178
Riduzione relativa	59% (p <0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Percentuale di pazienti liberi da recidive a 96 settimane	86%	74%	87%	72%
Percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 12 settimane <sup>2,3</sup>	5,2% ublituximab vs 5,9% teriflunomide			
Riduzione del rischio (analisi dei dati aggregati) <sup>4</sup>	16% (p = 0,5099)			
Percentuale di pazienti con nessuna evidenza di attività della malattia ( <i>no evidence of disease activity</i> , NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p <0,0001) <sup>7</sup>		(p <0,0001) <sup>7</sup>	
Endpoint di RM <sup>5</sup>				
Numero medio di lesioni in T1 captanti Gd per scansione RM <sup>6</sup>	0,016	0,491	0,009	0,250
Riduzione relativa	97% (p <0,0001)		97% (p <0,0001)	
Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove e/o in espansione per scansione RM <sup>6</sup>	0,213	2,789	0,282	2,831
Riduzione relativa	92% (p <0,0001)		90% (p <0,0001)	

<sup>1</sup> Sulla base della popolazione *intent-to-treat* modificata (mITT), definita come tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno un'infusione del medicinale in studio e per i quali era disponibile una valutazione dell'efficacia basale e post-basale. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomide (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 272).

<sup>2</sup> Dati aggregati in modo prospettico dallo studio 1 e dallo studio 2: ublituximab (N = 543), teriflunomide (N = 546).

<sup>3</sup> Definita come incremento di almeno 1,0 punto dal basale del punteggio EDSS per i pazienti con un punteggio basale pari o inferiore a 5,5, oppure di almeno 0,5 punti quando il punteggio basale è superiore a 5,5; stime di Kaplan-Meier alla settimana 96.

<sup>4</sup> Sulla base dell'*hazard ratio*.

<sup>5</sup> Sulla base della popolazione mITT-RM (pazienti della popolazione mITT per i quali è disponibile una RM basale e post-basale). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomide (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 267).

<sup>6</sup> Alla settimana 96.

<sup>7</sup> Valore p nominale

### Immunogenicità

Sono stati analizzati campioni di siero di pazienti con RMS per rilevare la presenza di anticorpi diretti contro ublituximab nel periodo di trattamento. L'81% dei pazienti trattati con ublituximab è risultato positivo agli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) in uno o più punti temporali nel corso del periodo di trattamento di 96 settimane negli studi di efficacia e sicurezza clinica. La presenza di ADA era generalmente transitoria (alla settimana 96, il 18,5% dei pazienti risultava positivo agli ADA). Nel 6,4% dei pazienti trattati con ublituximab è stata rilevata attività neutralizzante. La

presenza di ADA o anticorpi neutralizzanti non ha avuto alcun effetto osservabile sulla sicurezza o sull'efficacia di ublituximab.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ublituximab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Negli studi sulla RMS, la farmacocinetica (PK) di ublituximab in seguito a infusioni endovenose ripetute è stata descritta da un modello bicompartimentale con eliminazione di primo ordine e parametri PK tipici di un anticorpo monoclonale IgG1. Nei pazienti con RMS, l'esposizione a ublituximab è aumentata in modo proporzionale alla dose (farmacocinetica lineare) nell'intervallo di dose compreso tra 150 e 450 mg. La somministrazione di 150 mg di ublituximab mediante infusione endovenosa al giorno 1 seguita da 450 mg di ublituximab mediante infusione endovenosa della durata di un'ora al giorno 15, alla settimana 24 e alla settimana 48 ha prodotto una media geometrica dell'AUC allo stato stazionario pari a 3 000 µg/mL al giorno (CV = 28%) e una concentrazione massima media pari a 139 µg/mL (CV = 15%).

### Assorbimento

Ublituximab è somministrato mediante infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione.

### Distribuzione

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione di ublituximab, il volume di distribuzione centrale stimato è risultato pari a 3,18 L e il volume di distribuzione periferico stimato è risultato pari a 3,6 L.

### Biotrasformazione

Il metabolismo di ublituximab non è stato studiato direttamente, poiché gli anticorpi vengono eliminati principalmente mediante catabolismo (ossia degradazione in peptidi e aminoacidi).

### Eliminazione

In seguito all'infusione endovenosa di 150 mg di ublituximab al giorno 1 seguita da 450 mg di ublituximab al giorno 15, alla settimana 24 e alla settimana 48, l'emivita terminale di eliminazione media stimata per ublituximab è risultata pari a 22 giorni.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica di ublituximab in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

#### *Adulti di età superiore a 55 anni*

Non esistono studi di PK dedicati su ublituximab in pazienti di età  $\geq 55$  anni a causa della limitata esperienza clinica (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti studi specifici su ublituximab in pazienti con compromissione renale.

I pazienti con lieve compromissione renale sono stati inclusi negli studi clinici. Non vi è alcuna esperienza in pazienti con compromissione renale moderata e severa. Tuttavia, poiché ublituximab non viene escreto attraverso l'urina, non si prevede che i pazienti con compromissione renale richiedano una modifica della dose.

#### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi specifici su ublituximab in pazienti con compromissione epatica.

Poiché il metabolismo epatico degli anticorpi monoclonali come ublituximab è trascurabile, non si prevede che la compromissione epatica influisca sulla farmacocinetica. Pertanto, non si prevede che i pazienti con compromissione epatica richiedano una modifica della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e studi di mutagenesi *in vitro*. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con ublituximab.

In uno studio avanzato sullo sviluppo pre- e post-natale, sono state somministrate a scimmie cynomolgus gravide dosi settimanali di 30 mg/kg di ublituximab per via endovenosa (corrispondenti a un'AUC pari a 26 volte l'AUC dei pazienti trattati con la dose massima raccomandata) durante il primo, il secondo oppure il terzo trimestre di gravidanza, che hanno determinato agonia delle madri e perdita del feto. I riscontri patologici nelle madri esposte hanno interessato molteplici apparati (trombi in diversi organi, necrosi dei vasi dell'intestino e del fegato, infiammazione ed edema dei polmoni e del cuore) e la placenta. Queste manifestazioni sono risultate coerenti con gli effetti avversi immunomediati secondari all'immunogenicità.

Non sono state osservate anomalie nei neonati di madri esposte durante il primo trimestre di gravidanza. Sono state riscontrate anomalie esterne, viscerali e scheletriche correlate a ublituximab in due neonati di madri trattate durante il secondo trimestre di gravidanza. Le valutazioni istopatologiche hanno rivelato una degenerazione/necrosi da minima a moderata nel cervello. I reperti fetali hanno incluso contratture e flessione anomala di diversi arti e della coda, accorciamento della mandibola, allungamento della calotta cranica, ingrossamento delle orecchie e/o anomalie craniomandibolari, che sono stati attribuiti a necrosi cerebrale. Questi reperti erano potenzialmente correlati alla risposta immunogenica di ublituximab nelle madri, che ha influito sullo scambio di nutrienti attraverso la placenta.

Non è stata valutata la presenza di ublituximab nel latte materno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Sodio citrato (E 331)  
Polisorbato 80 (E 433)  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH) (E 507)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino non aperto

3 anni

#### Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e, successivamente, per 8 ore a temperatura ambiente.

Da un punto di vista microbiologico, l'infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e, successivamente, le 8 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2° C – 8 °C).

Non agitare o congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

6 mL di concentrato in un flaconcino di vetro. Confezione da 1 o 3 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Istruzioni per la diluizione

Briumvi deve essere preparato da un operatore sanitario adottando una tecnica asettica. Non agitare il flaconcino.

Il prodotto è solo per uso singolo.

Non usare la soluzione se il colore appare alterato o in presenza di particelle estranee.

Il medicinale deve essere diluito prima della somministrazione. La soluzione per somministrazione endovenosa è preparata diluendo il medicinale in una sacca per infusione contenente una soluzione iniettabile isotonica di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Non sono state osservate incompatibilità tra ublituximab e sacche e set per somministrazione endovenosa in polivinilcloruro (PVC) o poliolefine (PO).

Per la prima infusione, diluire un flaconcino di medicinale nella sacca per infusione (150 mg / 250 mL) fino a raggiungere una concentrazione finale di circa 0,6 mg/mL.

Per le infusioni successive, diluire tre flaconcini di medicinale nella sacca per infusione (450 mg / 250 mL) fino a raggiungere una concentrazione finale di circa 1,8 mg/mL.

Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente (20 °C –25 °C).

Nel caso in cui non sia possibile completare l'infusione endovenosa nel corso della stessa giornata, la soluzione rimanente deve essere eliminata.

#### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 maggio 2023

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Samsung Biologics Co., Ltd.  
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu  
Incheon, Corea del Sud 21987

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Briumvi 150 mg concentrato per soluzione per infusione  
ublituximab  
150 mg/6 mL  
Per uso endovenoso dopo diluizione

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino contiene 150 mg di ublituximab in 6 mL (25 mg/mL)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro  
Sodio citrato  
Polisorbato 80  
Acido cloridrico  
Acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
150 mg/6 mL  
1 flaconcino  
3 flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso dopo diluizione.  
Non agitare il flaconcino.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1730/001 (confezione da 1-flaconcino)

EU/1/23/1730/002 (confezione da 3-flaconcini)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Briumvi 150 mg concentrato per soluzione per infusione, concentrato sterile

ublituximab

Per uso endovenoso e.v. dopo diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

150 mg/6 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Briumvi 150 mg concentrato per soluzione per infusione** ublituximab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Briumvi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Briumvi
3. Come viene somministrato Briumvi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Briumvi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Briumvi e a cosa serve**

##### **Cos'è Briumvi**

Briumvi contiene il principio attivo ublituximab, un tipo di proteina chiamato anticorpo monoclonale. Gli anticorpi agiscono legandosi a bersagli specifici nell'organismo.

##### **A cosa serve Briumvi**

Briumvi è usato per trattare pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (RMS), in cui il paziente presenta riacutizzazioni (recidive) seguite da periodi con sintomi più lievi o assenti.

##### **Cos'è la sclerosi multipla**

La sclerosi multipla (SM) colpisce il sistema nervoso centrale, soprattutto i nervi nel cervello e il midollo spinale. Nella SM, alcuni globuli bianchi del sangue chiamati cellule B, che fanno parte del sistema immunitario (il sistema di difesa dell'organismo), non funzionano correttamente e attaccano lo strato protettivo (la cosiddetta guaina mielinica) che circonda le cellule nervose, causando danni e infiammazione. La distruzione della guaina mielinica impedisce ai nervi di funzionare in modo corretto e causa i sintomi della SM. I sintomi della SM dipendono dalla parte del sistema nervoso centrale interessata e possono comprendere problemi di equilibrio e nel camminare, debolezza muscolare, intorpidimento, visione doppia, offuscamento della vista, scarsa coordinazione e problemi alla vescica.

Nelle forme recidivanti di SM, il paziente ha attacchi ripetuti di sintomi (recidive), che possono comparire improvvisamente, nel giro di poche ore, oppure lentamente, nel corso di diversi giorni. Tra

una recidiva e l'altra, i sintomi svaniscono o migliorano, ma i danni possono accumularsi e portare a una disabilità permanente.

### **Come agisce Briumvi?**

Briumvi agisce legandosi a un bersaglio presente sulla superficie delle cellule B, chiamato CD20. Le cellule B sono un tipo di globuli bianchi che fanno parte del sistema immunitario. Nella sclerosi multipla, il sistema immunitario attacca lo strato protettivo che circonda le cellule nervose. Le cellule B sono coinvolte in questo processo. Briumvi colpisce ed elimina le cellule B e quindi riduce la possibilità di avere una ricaduta, allevia i sintomi e rallenta la progressione della malattia.

## **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Briumvi**

### **Non deve esserle somministrato Briumvi:**

- se è **allergico** a ublituximab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se soffre di un'infezione grave,
- se le è stato comunicato che ha gravi problemi al sistema immunitario, oppure
- se ha un tumore.

Se non è sicuro, si rivolga al medico prima che le venga somministrato Briumvi.

### **Avvertenze e precauzioni**

**Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Briumvi** se una qualsiasi delle condizioni seguenti la riguarda. Il medico può decidere di posticipare il trattamento con Briumvi, oppure stabilire che lei non può ricevere Briumvi se:

- ha un'**infezione**. Il medico aspetterà che l'infezione si sia risolta prima di somministrarle Briumvi;
- ha avuto in passato l'**epatite B** oppure è portatore del virus dell'epatite B. Questo perché i medicinali come Briumvi possono causare la riattivazione del virus dell'epatite B. Prima del trattamento con Briumvi, il medico controllerà che non sia a rischio di sviluppare un'infezione da epatite B. I pazienti che hanno avuto l'epatite B o sono portatori del virus dell'epatite B saranno sottoposti a esami del sangue e saranno monitorati da parte del medico per rilevare eventuali segni di infezione da epatite B;
- se le è stato recentemente somministrato qualsiasi vaccino o potrebbe esserle somministrato un vaccino nell'immediato futuro;
- ha un **tumore** o lo ha avuto in passato. Il medico può decidere di posticipare il trattamento.

### **Reazioni correlate all'infusione**

- Le reazioni correlate all'infusione sono l'effetto indesiderato più comune del trattamento con Briumvi. Si tratta di reazioni allergiche che si sviluppano mentre il medicinale viene somministrato, oppure poco dopo. Queste reazioni possono essere gravi.
- I sintomi di una reazione correlata all'infusione possono comprendere:
  - prurito della pelle
  - orticaria
  - arrossamento del viso o della pelle
  - irritazione della gola
  - difficoltà a respirare
  - gonfiore della lingua o della gola
  - respiro sibilante

- brividi
- febbre
- mal di testa
- capogiro
- sensazione di svenimento
- nausea
- dolore addominale (mal di pancia)
- battito del cuore accelerato.
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere se ha o sospetta di avere una reazione correlata all'infusione.** Le reazioni correlate all'infusione possono verificarsi durante l'infusione o fino a 24 ore dopo l'infusione.
- Per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione, il medico le somministrerà altri medicinali prima di ciascuna infusione di Briumvi (vedere paragrafo 3) e la terrà sotto stretta osservazione durante l'infusione.
- In caso di reazione correlata all'infusione, potrebbe essere necessario interrompere l'infusione o rallentare la velocità di infusione.

### **Infezioni**

- Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Briumvi se ha o sospetta di avere un'infezione. Il medico aspetterà che l'infezione si sia risolta prima di somministrarle Briumvi.
- Se le viene somministrato Briumvi, può sviluppare più facilmente infezioni, perché le cellule immunitarie bersaglio dell'azione di Briumvi aiutano anche a combattere le infezioni.
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere se sviluppa un'infezione o se osserva uno qualsiasi di questi segni di infezione, durante o dopo il trattamento con Briumvi:**
  - febbre o brividi
  - tosse che non passa
  - herpes (ad es. herpes labiale, fuoco di Sant'Antonio o herpes genitale)
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere se ritiene che la SM stia peggiorando o se nota la comparsa di nuovi sintomi,** in quanto esiste un'infezione del cervello molto rara e potenzialmente letale, chiamata "leucoencefalopatia multifocale progressiva" (PML), che può causare sintomi simili a quelli della SM. La PML può verificarsi in pazienti che assumono medicinali come Briumvi e altri medicinali usati per trattare la SM.
- **Informi il suo partner o chi si occupa di lei** del suo trattamento con Briumvi, perché potrebbe notare sintomi della PML di cui lei non si accorge, come vuoti di memoria, difficoltà nel pensare, difficoltà a camminare, perdita della vista o cambiamenti nel modo di parlare, che il medico potrebbe voler approfondire.

### **Vaccinazioni**

- Informi il medico se le è stato recentemente somministrato qualsiasi vaccino o potrebbe esserle somministrato un vaccino nell'immediato futuro.
- Il medico controllerà se ha bisogno di vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con Briumvi. Eventuali vaccinazioni con vaccino vivo o vivo attenuato devono essere somministrate almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento con Briumvi. Durante il trattamento con Briumvi non le devono essere somministrati vaccini vivi o vivi attenuati fino a quando il medico non le avrà comunicato che il suo sistema immunitario non è più indebolito.
- Eventuali vaccinazioni con vaccini inattivati devono essere somministrate almeno 2 settimane prima di iniziare il trattamento con Briumvi, quando possibile. Se desidera sottoporsi a vaccinazione con vaccini inattivati durante il trattamento con Briumvi, si rivolga al medico.

### **Bambini e adolescenti**

Briumvi non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è stato ancora studiato in questa fascia di età.

## **Altri medicinali e Briumvi**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico:

- se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere medicinali che influiscono sul sistema immunitario, come chemioterapici, immunosoppressori (ad eccezione dei corticosteroidi) o altri medicinali usati per trattare la SM, poiché potrebbero avere un effetto additivo sul sistema immunitario;
- se prevede di sottoporsi a vaccinazioni (vedere sopra il paragrafo “Avvertenze e precauzioni”).

Se una di queste condizioni la riguarda (o se non è sicuro), si rivolga al medico prima che le venga somministrato Briumvi.

## **Gravidanza e allattamento**

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza informi il medico prima che le venga somministrato Briumvi. Questo perché Briumvi può attraversare la placenta e avere effetti sul bambino.
- Se è in corso una gravidanza, non usi Briumvi a meno che non ne abbia parlato con il medico. Il medico valuterà il rapporto tra il beneficio del trattamento con Briumvi per lei e il rischio per il bambino.
- Se ha avuto un figlio dopo avere ricevuto Briumvi durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra, di modo che possa consigliarle quando suo figlio potrà essere vaccinato.
- Non è noto se Briumvi passi nel latte materno. Si rivolga al medico per conoscere il modo migliore di alimentare il bambino se usa Briumvi.

## **Contraccezione nelle donne**

Se è in grado di avere figli (concepire), dovrà usare misure contraccettive:

- durante il trattamento con Briumvi e
- per almeno 4 mesi dopo l'ultima infusione di Briumvi.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Briumvi influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **Briumvi contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente ‘senza sodio’.

## **3. Come viene somministrato Briumvi**

Briumvi le sarà somministrato da un medico o da un infermiere esperto nell'uso di questo trattamento, che la terrà sotto stretta osservazione durante la somministrazione del medicinale nel caso in cui dovesse manifestare eventuali effetti indesiderati. Briumvi le sarà sempre somministrato tramite flebo (infusione endovenosa).

## **Medicinali somministrati prima del trattamento con Briumvi**

Prima di ricevere Briumvi, le saranno somministrati altri medicinali per prevenire o ridurre i possibili effetti indesiderati, come le reazioni correlate all'infusione (per informazioni sulle reazioni correlate all'infusione, vedere paragrafi 2 e 4).

Prima di ogni infusione riceverà un corticosteroide e un antistaminico e potrà ricevere anche medicinali per ridurre la febbre.

### **In quali dosi e con quale frequenza le verrà somministrato Briumvi**

- La prima dose di Briumvi sarà di 150 mg. Questa infusione durerà 4 ore.
- La seconda dose di Briumvi sarà di 450 mg e sarà somministrata 2 settimane dopo la prima dose. Questa infusione durerà 1 ora.
- Le dosi successive di Briumvi saranno di 450 mg e saranno somministrate 24 settimane dopo la prima dose e, in seguito, ogni 24 settimane. Queste infusioni dureranno 1 ora.

### **Come viene somministrato Briumvi**

- Briumvi le sarà somministrato da un medico o da un infermiere. Prima della somministrazione, Briumvi deve essere diluito. La diluizione sarà effettuata da un operatore sanitario. Il medicinale le sarà somministrato tramite infusione in una vena (infusione endovenosa).
- Sarà tenuto sotto stretta osservazione durante l'infusione di Briumvi e per almeno 1 ora dopo la somministrazione delle prime due infusioni, nel caso in cui dovesse manifestare eventuali effetti indesiderati, come reazioni correlate all'infusione. In caso di reazione correlata all'infusione, l'infusione può essere rallentata, sospesa temporaneamente o interrotta definitivamente in funzione della sua gravità (per informazioni sulle reazioni correlate all'infusione, vedere paragrafi 2 e 4).

### **Se salta un'infusione di Briumvi**

- Se salta un'infusione di Briumvi, si metta d'accordo con il medico per riceverla il prima possibile. Non attenda fino alla successiva infusione programmata.
- Per trarre pieno beneficio da Briumvi, è importante che riceva ogni infusione al momento in cui è prevista.

### **Se interrompe il trattamento con Briumvi**

- È importante che prosegua il trattamento fino a quando lei e il medico riterrete che questo le apporti un beneficio.
- Alcuni effetti indesiderati possono essere correlati a bassi livelli di cellule B. Tali effetti indesiderati potrebbero continuare a manifestarsi anche dopo l'interruzione del trattamento con Briumvi, fino a quando i livelli di cellule B non saranno tornati al normale.
- Prima di iniziare ad assumere qualsiasi altro medicinale, informi il medico della data dell'ultima infusione di Briumvi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati per Briumvi:

## **Effetti indesiderati gravi**

### ***Reazioni correlate all'infusione***

- Le reazioni correlate all'infusione sono l'effetto indesiderato più comune del trattamento con Briumvi (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10). Nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni lievi, ma possono verificarsi anche alcune reazioni gravi.
- **Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei segni o sintomi di una reazione correlata all'infusione, durante l'infusione o fino a 24 ore dopo l'infusione.** I sintomi possono comprendere, ma non si limitano a:
  - prurito della pelle
  - orticaria
  - arrossamento del viso o della pelle
  - irritazione della gola
  - difficoltà a respirare
  - gonfiore della lingua o della gola
  - respiro sibilante
  - brividi
  - febbre
  - mal di testa
  - capogiro
  - sensazione di svenimento
  - nausea
  - dolore addominale (mal di pancia)
  - battito del cuore accelerato.
- Se manifesta una reazione correlata all'infusione, le saranno somministrati dei medicinali per trattarla e potrebbe essere necessario rallentare o interrompere l'infusione. Quando la reazione sarà cessata, l'infusione potrà proseguire. Se la reazione correlata all'infusione dovesse rappresentare un pericolo per la sua vita, il medico interromperà definitivamente il trattamento con Briumvi.

### ***Infezioni***

- Se le viene somministrato Briumvi, può sviluppare più facilmente infezioni, alcune delle quali possono essere gravi. In pazienti trattati con Briumvi per la SM sono state osservate le seguenti infezioni:
  - **Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10)
    - infezioni delle vie respiratorie superiori (infezioni del naso e della gola)
    - infezioni delle vie respiratorie
  - **Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)
    - infezioni delle vie respiratorie inferiori (infezione dei polmoni come bronchite o polmonite)
    - infezioni da herpes (herpes labiale o fuoco di Sant'Antonio)
  - **Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)
    - infezione delle membrane di rivestimento che avvolgono il cervello e il midollo spinale (meningite), infezione del cervello (encefalite) o di entrambi (meningoencefalite)
- Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione:
  - febbre o brividi
  - tosse che non passa
  - herpes (ad es. herpes labiale, fuoco di Sant'Antonio o herpes genitale)

- mal di testa con febbre, collo rigido, sensibilità alla luce, nausea, confusione, crisi convulsive, alterazione della personalità, incoordinazione (atassia), alterazione della coscienza a/o coma. Questi possono essere sintomi di un'infezione delle membrane di rivestimento che avvolgono il cervello e il midollo spinale (meningite), di un'infezione del cervello (encefalite) o di entrambi (meningoencefalite), che possono essere fatali.

Il medico aspetterà che l'infezione si sia risolta prima di somministrarle Briumvi.

### **Altri effetti indesiderati**

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi del sangue)
- dolore agli arti (braccia o gambe)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Briumvi**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Briumvi sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica nelle seguenti condizioni:

- Questo medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sull'etichetta del flaconcino dopo 'Scad'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale deve essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non deve essere congelato. Il flaconcino deve essere tenuto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'operatore sanitario e di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e, successivamente, le 8 ore a temperatura ambiente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Briumvi**

- Il principio attivo è ublituximab. Ogni flaconcino contiene 150 mg di ublituximab in 6 mL a una concentrazione di 25 mg/mL.
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, sodio citrato, polisorbato 80, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Briumvi e contenuto della confezione**

- Briumvi è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla.
- È fornito come concentrato per soluzione per infusione.

- Questo medicinale è disponibile in confezioni da 1 o 3 flaconcini (flaconcini di vetro contenente 6 mL di concentrato). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

#### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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.: +36 (30) 542 2071

#### **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 85 4891 608

#### **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 93 602 24 21

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd  
Tel: +353 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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Leggere il RCP per ulteriori informazioni.

### **Posologia**




- Prima e seconda dose

La prima dose viene somministrata come infusione endovenosa da 150 mg (prima infusione), seguita da un'infusione endovenosa da 450 mg 2 settimane più tardi (seconda infusione).

- Dosi successive

Le dosi successive di Briumvi vengono somministrate come singola infusione endovenosa da 450 mg ogni 24 settimane (Tabella 1). La prima dose successiva da 450 mg deve essere somministrata 24 settimane dopo la prima infusione. Tra una dose di Briumvi e quella successiva deve essere mantenuto un intervallo minimo di 5 mesi.

**Figura 1: Dose e schema posologico di Briumvi**

Prima infusione Giorno 1	Seconda infusione Giorno 15	Infusioni successive Ogni 24 settimane
		

### **Gestione delle IRR prima dell'infusione**

- Il trattamento con Briumvi deve essere avviato e supervisionato da un operatore sanitario esperto che abbia accesso a un adeguato supporto medico per la gestione di eventuali reazioni severe, come reazioni correlate all'infusione (*infusion-related reactions*, IRR) gravi.
- Premedicazione per le IRR

Prima di ogni infusione di Briumvi, devono essere somministrate le due premedicazioni seguenti al fine di ridurre la frequenza e la severità delle IRR:

- 100 mg di metilprednisolone o 10-20 mg di desametasone (o equivalente) circa 30-60 minuti prima di ogni infusione di Briumvi;
- Antistaminico (ad es. difenidramina) circa 30-60 minuti prima di ogni infusione di Briumvi.

Inoltre, si può prendere in considerazione la premedicazione con un antipiretico (ad es. paracetamolo).

### **Istruzioni per la diluizione**

- Briumvi deve essere preparato da un operatore sanitario adottando una tecnica asettica. Non agitare il flaconcino.
- Il prodotto è solo per uso singolo.
- Non usare la soluzione se il colore appare alterato o in presenza di particelle estranee.
- Il medicinale Briumvi deve essere diluito prima della somministrazione. Le soluzioni di Briumvi per somministrazione endovenosa sono preparate diluendo il medicinale in una sacca

per infusione contenente una soluzione isotonica di sodio cloruro allo 0,9%. Per la prima infusione, diluire un flaconcino di medicinale nella sacca per infusione (150 mg/250 mL) fino a raggiungere una concentrazione finale di circa 0,6 mg/mL. Per le infusioni successive, diluire tre flaconcini di medicinale nella sacca per infusione (450 mg/250 mL) fino a raggiungere una concentrazione finale di circa 1,8 mg/mL.

- Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente.

### **Modo di somministrazione**

- Dopo diluizione, Briumvi è somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea dedicata.
- Le infusioni di Briumvi non devono essere somministrate mediante infusione endovenosa rapida o in bolo.

**Tabella 1: Dose e schema posologico di Briumvi**

	<b>Quantità e volume</b>	<b>Velocità di infusione</b>	<b>Durata<sup>1</sup></b>
<b>Prima infusione</b>	150 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare a 10 mL/ora per i primi 30 minuti</li> <li>• Aumentare a 20 mL/ora per i 30 minuti successivi</li> <li>• Aumentare a 35 mL/ora per l'ora successiva</li> <li>• Aumentare a 100 mL/ora per le 2 ore rimanenti</li> </ul>	4 ore
<b>Seconda infusione</b> (2 settimane più tardi)	450 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare a 100 mL/ora per i primi 30 minuti</li> <li>• Aumentare a 400 mL/ora per i 30 minuti rimanenti</li> </ul>	1 ora
<b>Infusioni successive</b> (una volta ogni 24 settimane) <sup>2</sup>	450 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare a 100 mL/ora per i primi 30 minuti</li> <li>• Aumentare a 400 mL/ora per i 30 minuti rimanenti</li> </ul>	1 ora

<sup>1</sup>La durata dell'infusione può essere maggiore se l'infusione viene interrotta o rallentata.

<sup>2</sup>La prima infusione successiva deve essere somministrata 24 settimane dopo la prima infusione.

### **Gestione delle IRR durante e dopo l'infusione**

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione durante l'infusione e per almeno un'ora dopo il completamento delle prime due infusioni.

#### **Durante l'infusione**

- Modifiche dell'infusione in caso di IRR

In caso di IRR durante l'infusione, adottare le modifiche seguenti.

#### **IRR potenzialmente letali**

Se si manifestano segni di una IRR potenzialmente letale o invalidante durante un'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento appropriato. In questi pazienti, Briumvi deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.3).

### IRR severa

Se il paziente manifesta una IRR severa, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico. L'infusione deve essere ripresa solo dopo la risoluzione di tutti i sintomi. Alla ripresa dell'infusione, iniziare a una velocità di infusione pari alla metà di quella utilizzata al momento della comparsa della IRR. Se tollerata, la velocità di infusione potrà essere aumentata come indicato nella Tabella 1.

### IRR da lievi a moderate

Se il paziente manifesta una IRR da lieve a moderata, la velocità di infusione deve essere ridotta della metà rispetto a quella utilizzata al momento della comparsa dell'evento. Questa velocità ridotta deve essere mantenuta per almeno 30 minuti. Se tollerata, la velocità di infusione potrà successivamente essere aumentata come indicato nella Tabella 1.

### **Dopo l'infusione**

- I pazienti trattati con Briumvi devono essere tenuti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento delle prime due infusioni per identificare eventuali sintomi di IRR.
- I medici devono avvertire i pazienti che una IRR si può manifestare entro le 24 ore successive all'infusione.

### **Periodo di validità**

#### Flaconcino non aperto

3 anni

#### Soluzione diluita per infusione endovenosa

- La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e, successivamente, per 8 ore a temperatura ambiente.
- Da un punto di vista microbiologico, l'infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e, successivamente, le 8 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.
- Nel caso in cui non sia possibile completare l'infusione endovenosa nel corso della stessa giornata, la soluzione rimanente deve essere eliminata.