

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Briumvi 150 mg
 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Ublituximab in 6 ml, dies entspricht einer Konzentration von 25 mg/ml. Die endgültige Konzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 0,6 mg/ml für die erste Infusion bzw. 1,8 mg/ml für die zweite und allen folgenden Infusionen.

Ublituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einem Klon der Ratten-Myelom-Zelllinie YB2/O hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [sterile Lösung]

Klare bis opaleszierende, farblose bis schwach gelbe Lösung.

Der pH-Wert der Lösung liegt bei 6,3 bis 6,7 und die Osmolalität bei 340 bis 380 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von spezialisierten Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung neurologischer Erkrankungen erfahren sind und die Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung haben, um schwere Reaktionen wie schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*Infusion-Related Reactions*, IRR) zu behandeln.

Prämedikation gegen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Vor jeder Infusion müssen die beiden folgenden Prämedikationen verabreicht werden (oral, intravenös, intramuskulär oder subkutan), um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu reduzieren (weitere Maßnahmen zur Reduktion von IRR, siehe Abschnitt 4.4):

- 100 mg Methylprednisolon oder 10 - 20 mg Dexamethason (oder ein Äquiva-

lent) ungefähr 30 - 60 Minuten vor jeder Infusion;

- Diphenhydramin ungefähr 30 - 60 Minuten vor jeder Infusion.

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Erste und zweite Dosis:

Die erste Dosis wird als intravenöse Infusion zu 150 mg (erste Infusion) verabreicht, gefolgt von einer intravenösen Infusion zu 450 mg (zweite Infusion) 2 Wochen später (siehe Tabelle 1).

Folgedosen:

Folgedosen werden als intravenöse Einzelinfusionen zu 450 mg alle 24 Wochen verabreicht (Tabelle 1). Die erste Folgedosis zu 450 mg sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden.

Zwischen jeder Ublituximab-Dosis ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten.

Anpassung der Infusionen im Fall von IRR

Lebensbedrohliche IRR:

Treten während einer Infusion Anzeichen einer lebensbedrohlichen oder zu Behinderungen führenden IRR auf, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden. Die Behandlung muss bei diesen Patienten endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere IRR:

Falls es bei einem Patienten zu einer schweren IRR kommt, muss die Infusion unverzüglich unterbrochen und der Patient symptomatisch behandelt werden. Die Infusion darf erst fortgesetzt werden, nachdem alle Symptome abgeklungen sind. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Infusionsgeschwindigkeit bei der Hälfte der

Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR liegen. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit vertragen wird, sollte sie wie in Tabelle 1 beschrieben erhöht werden.

Leichte bis mittelschwere IRR:

Falls es bei einem Patienten zu einer leichten bis mittelschweren IRR kommt, sollte die Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR reduziert werden. Diese reduzierte Infusionsgeschwindigkeit ist über mindestens 30 Minuten beizubehalten. Wenn die reduzierte Infusionsgeschwindigkeit vertragen wird, kann sie anschließend wie in Tabelle 1 beschrieben erhöht werden.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Eine Unterbrechung der Infusion oder Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit aufgrund einer IRR führt zu einer längeren Gesamtdauer der Infusion, aber nicht zu einer Änderung der Gesamtdosis.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Infusion versäumt wird, ist diese sobald wie möglich nachzuholen. Nach einer verspäteten oder versäumten Dosis sollte mit der Verabreichung nicht bis zur nächsten geplanten Dosis abgewartet werden. Zwischen den Dosen sollte das Behandlungsintervall von 24 Wochen (mindestens 5 Monaten) eingehalten werden (siehe Tabelle 1).

Besondere Patientengruppen

Erwachsene im Alter von über 55 Jahren und Ältere:

Auf Grundlage der begrenzten vorliegenden Daten (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2) wird bei Patienten im Alter von über 55 Jahren eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

Tabelle 1: Dosis und Behandlungsschema

	Menge und Volumen	Infusionsgeschwindigkeit	Dauer ¹
<i>Erste Infusion</i>	150 mg in 250 ml	- Beginn mit 10 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten - Steigern auf 20 ml pro Stunde über die nächsten 30 Minuten - Steigern auf 35 ml pro Stunde über die nächste Stunde - Steigern auf 100 ml pro Stunde über die restlichen 2 Stunden	4 Stunden
<i>Zweite Infusion (2 Wochen später)</i>	450 mg in 250 ml	- Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten - Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten	1 Stunde
<i>Folgeinfusionen (einmal alle 24 Wochen)²</i>	450 mg in 250 ml	- Beginn mit 100 ml pro Stunde über die ersten 30 Minuten - Steigern auf 400 ml pro Stunde über die restlichen 30 Minuten	1 Stunde

¹ Die Infusionsdauer kann länger ausfallen, wenn die Infusion unterbrochen oder verlangsamt wird.

² Die erste Folgeinfusion sollte 24 Wochen nach der ersten Infusion gegeben werden.

Nierenfunktionsstörung:

Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung:

Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Briumvi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung wird Briumvi als intravenöse Infusion über einen hierfür vorgesehenen Zugang verabreicht. Die Infusion sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinfusion erfolgen.

Die intravenöse Infusionslösung wird durch Verdünnung des Arzneimittels in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auf eine Endkonzentration von 0,6 mg/ml für die erste Infusion bzw. 1,8 mg/ml für die zweite und alle folgenden Infusionen zubereitet.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere aktive Infektion (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten in einem stark immungeschwächten Zustand (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte aktive maligne Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR)

Symptome einer IRR können Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Tachykardie, Übelkeit, Abdominalschmerz, Rachenreizung, Erythem und anaphylaktische Reaktion umfassen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten mit einem Corticosteroid und einem Antihistaminikum vorbehandelt werden, um die Häufigkeit und Schwere von IRR zu verringern (siehe Abschnitt 4.2). Zusätzlich kann auch ein Antipyretikum (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden. Patienten, die eine Behandlung mit Ublituximab erhalten, sollen während der Infusionen beobachtet

werden. Zudem sollen sie nach Abschluss der ersten beiden Infusionen mindestens eine Stunde lang überwacht werden. Bei den Folgeinfusionen ist eine Überwachung nach der Infusion nur dann erforderlich, wenn IRR und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen bereits aufgetreten sind. Ärzte sollen Patienten darauf hinweisen, dass auch in den 24 Stunden nach einer Infusion noch eine IRR auftreten kann.

Hinweise zur Dosierung bei Patienten mit Symptomen einer IRR, siehe Abschnitt 4.2.

Infektion

Die Verabreichung muss bei Patienten mit einer aktiven Infektion verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Es wird empfohlen, vor der Verabreichung den Immunstatus des Patienten zu überprüfen, da stark immungeschwächte Patienten (z. B. signifikante Neutropenie oder Lymphopenie) nicht behandelt werden dürfen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Ublituximab kann potentiell schwerwiegende, mitunter lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Die meisten schwerwiegenden Infektionen, die in kontrollierten klinischen Studien bei schubförmiger Multipler Sklerose (*Relapsing forms of Multiple Sclerosis*, RMS) auftraten, sind ausgeheilt. Es gab 3 infektionsbedingte Todesfälle, allesamt bei Patienten, die mit Ublituximab behandelt wurden. Bei den tödlich verlaufenden Infektionen handelte es sich um postinfektiöse Masernenzephalitis, Pneumonie und postoperative Salpingitis nach ektopter Schwangerschaft.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML):

Fälle einer PML infolge einer Infektion mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) wurden bei Patienten, die mit Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, nur sehr selten beobachtet und waren meist mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert (z. B. Patientenpopulation, Lymphopenie, fortgeschrittenes Alter, Polytherapie mit Immunsuppressiva).

Ärzte sollten aufmerksam auf frühe Anzeichen und Symptome einer PML achten, darunter neu auftretende oder sich verschlimmernde neurologische Anzeichen und Symptome, da diese einer MS-Erkrankung ähneln können.

Bei Verdacht auf eine PML muss die Behandlung mit Ublituximab ausgesetzt werden. Es sollte eine Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), vorzugsweise kontrastmittelverstärkt (im Vergleich zur MRT vor der Behandlung), sowie mittels konfirmatorischer Liquoruntersuchung auf JCV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und wiederholter neurologischer Untersuchungen in Erwägung gezogen werden. Wird eine PML bestätigt, muss die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung:

Bei mit Anti-CD20-Antikörpern behandelten Patienten wurde über eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) berichtet, die in manchen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führte.

Bei allen Patienten ist vor Beginn der Behandlung ein HBV-Screening gemäß örtlichen Leitlinien durchzuführen. Patienten mit aktiver HBV-Erkrankung (d. h. einer aktiven Infektion, bestätigt durch positiven HBsAg- und Anti-HB-Test) dürfen nicht mit Ublituximab behandelt werden. Patienten mit positiver Serologie (d. h. HBsAg-negativ und HB-Kernantikörper-positiv [HBcAb+] oder HBV-Träger [Oberflächenantigen-positiv, HBsAg+]) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Impfungen

Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen während oder nach der Therapie wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Alle Impfungen sollten gemäß Impfempfehlung erfolgen und mindestens 4 Wochen im Fall von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bzw. möglichst mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung im Fall von inaktivierten Impfstoffen abgeschlossen sein.

Impfung von Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ublituximab behandelt wurden:

Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ublituximab behandelt wurden, sollten erst mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen geimpft werden, nachdem eine Normalisierung der B-Zell-Spiegel bestätigt wurde. Die B-Zell-Depletion bei diesen Säuglingen kann die mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen verbundenen Risiken erhöhen. Bei Neugeborenen und Säuglingen wird vor einer Impfung eine Messung der CD19-positiven B-Zell-Spiegel empfohlen.

Inaktivierte Impfstoffe können, wenn angezeigt, vor der Normalisierung der B-Zell-Depletion verabreicht werden. Allerdings sollte eine Bewertung der impfinduzierten Immunantwort unter Hinzuziehung eines qualifizierten Spezialisten in Betracht gezogen werden, um festzustellen, ob eine schützende Immunantwort erzielt wurde.

Die Sicherheit und der Zeitpunkt der Impfung sollten mit dem zuständigen Kinderarzt besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Impfungen

Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nach der Therapie mit Ublituximab wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung oder bis zur B-Zell-Repletion nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Immunsuppressiva

Mit Ausnahme von Corticosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben wird die gleichzeitige Gabe von anderen Immunsuppressiva und Ublituximab nicht empfohlen.

Wenn Briumvi nach einer immunsuppressiven Therapie eingeleitet wird oder wenn nach Briumvi mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen wird, sollte die Möglichkeit von sich überlagernden pharmakodynamischen Wirkungen bedacht werden (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften). Die Verschreibung von Briumvi sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Pharmakodynamik anderer krankheitsmodifizierender MS-Therapien erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ublituximab und bis mindestens 4 Monate nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe unten und Abschnitte 5.1 und 5.2).

Schwangerschaft

Ublituximab ist ein monoklonaler Antikörper des Immunglobulin-G1-Subtyps, und Immunglobuline überwinden bekanntermaßen die Plazentaschranke.

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ublituximab bei Schwangeren vor. Bei Neugeborenen und Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft Ublituximab erhalten haben, sollte ein Aufschub der Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erwogen werden. Zu Neugeborenen und Säuglingen, die Ublituximab ausgesetzt waren, liegen keine Daten zur B-Zell-Zahl vor und die eventuelle Dauer einer B-Zell-Depletion bei Neugeborenen und Säuglingen ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit anderen Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, wurde über

eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Briumvi soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ublituximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliches IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden wird, wobei die Konzentration kurz danach auf niedrige Werte sinkt; daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Ublituximab während der Stillzeit angewendet werden, sofern klinisch erforderlich.

Fertilität

Basierend auf Studien zur allgemeinen Toxizität an Cynomolgus-Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für die Reproduktionsorgane erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Briumvi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigsten und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind IRR (45,3 %) und Infektionen (55,8 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Ublituximab gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$,

$< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion:

In aktiv kontrollierten RMS-Studien bestanden IRR-Symptome in Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Tachykardie, Übelkeit, Abdominalschmerz, Rachenreizung, Erythem und anaphylaktischer Reaktion. IRR wiesen überwiegend einen leichten bis mittleren Schweregrad auf. Die Inzidenz von IRR belief sich bei Patienten, die mit Ublituximab behandelt wurden, auf 45,3 %, wobei die höchste Inzidenz bei der ersten Infusion zu beobachten war (40,4 %). Bei der zweiten Infusion lag die Inzidenz von IRR bei 8,6 % und nahm danach ab. Bei 1,7 % der Patienten wurde die Behandlung aufgrund von IRR unterbrochen. Schwerwiegende IRR traten bei 0,4 % der Patienten auf. Es wurden keine tödlichen IRR verzeichnet.

Infektion:

In aktiv kontrollierten RMS-Studien belief sich der Anteil von Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion auf 5,0 % unter Ublituximab gegenüber 2,9 % unter Teriflunomid. Die Gesamtinzidenz von Infektionen war bei Patienten unter Ublituximab ähnlich wie bei Patienten unter Teriflunomid (55,8 % bzw. 54,4 %). Die Infektionen wiesen überwiegend einen leichten bis mittleren Schweregrad auf und bestanden primär in Atemwegsinfektionen (meist Nasopharyngitis und Bronchitis). Infektionen der oberen Atemwege wurden bei 33,6 % der Patienten unter Ublituximab und bei 31,8 % der Patienten unter Teriflunomid beobachtet. Infektionen der unteren Atemwege traten bei 5,1 % der Patienten unter Ublituximab und bei 4,0 % der Patienten unter Teriflunomid auf.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege, Atemwegsinfektionen	Herpes-Virus-Infektionen, Infektionen der unteren Atemwege	Enzephalitis, Meningitis, Meningoenzephalitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen in einer Extremität	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ¹		

¹ Symptome, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion als IRR berichtet wurden, sind im Abschnitt „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ beschrieben.

Auffällige Laborwerte:
Verminderung von Immunglobulinen

In aktiv kontrollierten RMS-Studien induzierte die Behandlung mit Ublituximab während der kontrollierten Phase der Studien eine Verminderung der Gesamtimoglobuline, die vorrangig auf eine Reduktion des IgM-Spiegels zurückzuführen war. Der Anteil der mit Ublituximab behandelten Patienten, die zu Studienbeginn IgG-, IgA- und IgM-Spiegel unterhalb der unteren Normgrenze (*Lower Limit of Normal*, LLN) aufwiesen, betrug 6,3 %, 0,6 % bzw. 1,1 %. Nach der Behandlung belief sich der Anteil der mit Ublituximab behandelten Patienten, die in Woche 96 IgG-, IgA- und IgM-Spiegel unterhalb der LLN aufwiesen, auf 6,5 %, 2,4 % bzw. 20,9 %.

Lymphozyten

In aktiv kontrollierten RMS-Studien zeigte sich in Woche 1 bei 91 % der Patienten unter Ublituximab eine vorübergehende Verminderung der Lymphozyten. Die Abnahme der Lymphozyten wurde bei den mit Ublituximab behandelten Patienten mehrheitlich nur ein einziges Mal beobachtet und bildete sich bis Woche 2 zurück; zu diesem Zeitpunkt wiesen nur 7,8 % der Patienten eine verringerte Lymphozytenzahl auf. Sämtliche Verringerungen der Lymphozytenzahl entsprachen hinsichtlich ihrer Schwere dem Grad 1 (< LLN - 800 Zellen/mm³) und 2 (zwischen 500 und 800 Zellen/mm³).

Neutrophilenzahl

In aktiv kontrollierten RMS-Studien wurde bei 15 % der Patienten unter Ublituximab eine Verminderung der Neutrophilenzahl < LLN beobachtet, verglichen mit 22 % der Patienten unter Teriflunomid. Die Abnahme der Neutrophilenzahl war zumeist vorübergehender Natur (und wurde bei den mit Ublituximab behandelten Patienten mehrheitlich nur ein einziges Mal beobachtet) und entsprach hinsichtlich ihrer Schwere dem Grad 1 (zwischen < LLN und 1.500 Zellen/mm³) und 2 (zwischen 1.000 und 1.500 Zellen/mm³). Bei ungefähr 1 % der Patienten in der Ublituximab-Gruppe wurde eine Neutropenie des Grades 4 dokumentiert, verglichen mit 0 % der Patienten in der Teriflunomid-Gruppe. Ein Patient unter Ublituximab mit einer Neutropenie des Grades 4 (< 500 Zellen/mm³) benötigte eine spezifische Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51 - 59
 63225 Langen
 Tel.: +49 6103 77 0
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen RMS-Studien zu Dosierungen vor, welche die zugelassene intravenöse Dosis von Ublituximab übersteigen. Die höchste bisher bei RMS-Patienten getestete Dosis beträgt 600 mg (Phase-II-Dosisfindungsstudie bei RMS). Die Nebenwirkungen standen im Einklang mit dem Sicherheitsprofil von Ublituximab in den zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Es steht kein spezifisches Antidot für den Fall einer Überdosierung zur Verfügung; die Infusion ist unverzüglich zu unterbrechen und der Patient auf IRR zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe:

Selektive Immunsuppressiva

ATC-Code: L04AG14

Wirkmechanismus

Ublituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der selektiv gegen CD20-exprimierende Zellen gerichtet ist.

Clusters of Differentiation 20 (CD20) ist ein Zelloberflächenantigen, das auf Prä-B-Zellen, reifen B-Zellen und B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird. Nach der Bindung von Ublituximab an CD20 kommt es zur Lyse von CD20-exprimierenden B-Zellen, überwiegend durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC) und in geringerem Maß durch komplementabhängige Zytotoxizität (*Complement-dependent Cytotoxicity*, CDC). Aufgrund eines spezifischen Glykosylierungsmusters seiner Fc-Region weist Ublituximab eine erhöhte Affinität für FcγRIIIa (CD16) auf und bewirkt eine antikörperabhängige zelluläre Zytolyse von B-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Ublituximab führt bereits ab dem ersten Tag nach Behandlungsbeginn zu der erwarteten pharmakologischen Wirkung einer raschen Depletion von CD19+-Zellen im Blut. Die Depletion hielt während der gesamten Behandlungsphase an. Die B-Zellzahl wird anhand von CD19 ermittelt, da im Assay die Erkennung von CD20 in Gegenwart von Ublituximab beeinträchtigt wird.

In den Phase-III-Studien führte die Behandlung mit Ublituximab in beiden Studien

nach der ersten Infusion zu einer medianen Reduktion der CD19+-B-Zellzahl um 97 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Depletion hielt während der gesamten Dauer der Behandlung an.

In den Phase-III-Studien wiesen 5,5 % der Patienten zwischen jeder Anwendung von Ublituximab mindestens zu einem Zeitpunkt eine B-Zell-Repletion auf (> untere Normgrenze [LLN] oder Ausgangswert).

Bei der längsten Nachbeobachtungsdauer nach der letzten Ublituximab-Infusion in den Phase-III-Studien stellte sich heraus, dass die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion (Rückkehr zum Ausgangswert oder LLN, falls früher) 70 Wochen betrug.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ublituximab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, mittels aktivem Vergleichspräparat kontrollierten klinischen Studien mit Double-Dummy-Verfahren (ULTIMATE I und ULTIMATE II) und identischem Design beurteilt. Die Studienpatienten litten an RMS (gemäß McDonald-Kriterien von 2010) und wiesen in den zwei vorangegangenen Jahren eine nachweisbare Krankheitsaktivität auf (definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung). Das Studiendesign und die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die demographischen Eckdaten und die Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Die Patienten erhielten entweder: (1) Ublituximab 450 mg plus orales Placebo; oder (2) Teriflunomid 14 mg plus Placebo-Infusion. Mit der oralen Behandlung (aktiv oder Placebo) wurde an Tag 1 von Woche 1 begonnen, und die Behandlung wurde bis zum letzten Tag von Woche 95 fortgeführt. Die Infusionen (aktiv oder Placebo) starteten in Woche 1, Tag 1 mit einer Dosis von 150 mg. Danach erfolgte eine Steigerung auf 450 mg in Woche 3, Tag 15, und die Behandlung mit 450 mg wurde in Woche 24, Woche 48 und Woche 72 fortgeführt. Siehe Tabelle 3 auf Seite 5.

Die wichtigsten klinischen und MRT-Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Ublituximab im Vergleich zu oralem Teriflunomid 14 mg eine signifikante Verminderung von Schüben und der mittels MRT beurteilten subklinischen Krankheitsaktivität bewirkte.

Immunogenität

Serumproben von RMS-Patienten wurden während des Behandlungszeitraums auf Antikörper gegen Ublituximab getestet. In klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden während der 96-wöchigen Behandlungsphase bei 81 % der mit Ublituximab behandelten Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt Antikörper gegen den Wirkstoff (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) nachgewiesen. ADA waren generell vor-

Tabelle 3: Studiendesign, demographische Eckdaten und Ausgangsmerkmale

Bezeichnung der Studie	Studie 1 (ULTIMATE I) (N = 545)		Studie 2 (ULTIMATE II) (N = 544)	
	Studiendesign			
Studienpopulation	Patienten mit RMS			
Krankengeschichte bei der Voruntersuchung	Mindestens zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre, ein Schub innerhalb des letzten Jahres oder Vorliegen eines Gadolinium(Gd)-aufnehmenden Herdes in T1-Wichtung im vergangenen Jahr; EDSS* zwischen 0 und einschließlich 5,5			
Dauer der Studie	2 Jahre			
Behandlungsgruppen	Gruppe A: Ublituximab 450 mg i.v.-Infusion + orales Placebo Gruppe B: Teriflunomid 14 mg oral + i.v.-Infusion Placebo			
Ausgangsmerkmale	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomid 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomid 14 mg (n = 272)
Mittleres Alter (Jahre)	36,2	37,0	34,5	36,2
Altersspanne (Jahre) bei Aufnahme	18 - 55	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Geschlechterverteilung (% Männer / % Frauen)	38,7 / 61,3	34,7 / 65,3	34,6 / 65,4	35,3 / 64,7
Mittlere / mediane Krankheitsdauer seit Diagnose (Jahre)	4,9 / 2,9	4,5 / 2,5	5,0 / 3,2	5,0 / 3,7
Patienten ohne vorherige krankheitsmodifizierende Therapie (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Mittlere Anzahl von Schüben im letzten Jahr	1,3	1,4	1,3	1,2
Mittlerer EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Anteil von Patienten mit Gd-aufnehmenden T1-Herden	43,2	42,3	51,8	49,6

* Expanded Disability Status Scale

** Patienten, die in den 5 Jahren vor der Randomisierung keinerlei RMS-Medikation erhalten haben

Tabelle 4: Wichtigste klinische und MRT-Endpunkte in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Endpunkte	Studie 1 (ULTIMATE I)		Studie 2 (ULTIMATE II)	
	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinische Endpunkte 1				
Jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) (primärer Endpunkt)	0,076	0,188	0,091	0,178
Relative Reduktion	59 % (p < 0,0001)		49 % (p = 0,0022)	
Anteil von schubfreien Patienten nach 96 Wochen	86 %	74 %	87 %	72 %
Anteil von Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter Behinderungsprogression 2,3	5,2 % Ublituximab vs. 5,9 % Teriflunomid			
Risikoreduktion (gepoolte Analyse) 4	16 % (p = 0,5099)			
Anteil von Patienten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA)	45 %	15 %	43 %	11 %
	(p < 0,0001) 7		(p < 0,0001) 7	
MRT-Endpunkte 5				
Mittlere Anzahl Gd-aufnehmender T1-Herde in der MRT-Aufnahme 6	0,016	0,491	0,009	0,250
Relative Reduktion	97 % (p < 0,0001)		97 % (p < 0,0001)	
Mittlere Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Herde in der MRT-Aufnahme 6	0,213	2,789	0,282	2,831
Relative Reduktion	92 % (p < 0,0001)		90 % (p < 0,0001)	

1 Auf Grundlage der modifizierten Intent-to-Treat(mITT)-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten haben und von denen mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung zum Zeitpunkt des Studienbeginns und danach vorlag. ULTIMATE I: Ublituximab (N = 271), Teriflunomid (N = 274). ULTIMATE II: Ublituximab (N = 272), Teriflunomid (N = 272).

2 Prospektiv gepoolte Daten aus Studie 1 und Studie 2: Ublituximab (N = 543), Teriflunomid (N = 546).

3 Definiert als Anstieg des EDSS-Score um mindestens 1,0 Punkte gegenüber dem EDSS-Ausgangsscore bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 5,5 oder weniger, oder um mindestens 0,5 Punkte bei einem Ausgangsscore von > 5,5, Kaplan-Meier-Schätzer in Woche 96.

4 Auf Grundlage der Hazard Ratio.

5 Auf Grundlage der MRT-mITT-Population (mITT-Patienten mit MRT zu Studienbeginn und danach). ULTIMATE I: Ublituximab (N = 265), Teriflunomid (N = 270). ULTIMATE II: Ublituximab (N = 272), Teriflunomid (N = 267).

6 In Woche 96.

7 Nominaler p-Wert.

übergehend (in Woche 96 waren 18,5 % der Patienten ADA-positiv). Eine neutralisierende Aktivität wurde bei 6,4 % der mit Ublituximab behandelten Patienten festgestellt. Das Vorliegen von ADA oder neutralisierenden Antikörpern hatte keine erkennbare Wirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ublituximab.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ublituximab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der Multiplen Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Ublituximab nach wiederholten intravenösen Infusionen ließ sich in den RMS-Studien im Sinne eines Zwei-Kompartiment-Modells mit Eliminationskinetik erster Ordnung beschreiben, mit PK-Parametern, die für einen monoklonalen IgG1-Antikörper typisch sind. Bei RMS-Patienten stieg die Ublituximab-Exposition über den Dosisbereich von 150 bis 450 mg dosisproportional an (d. h. lineare Pharmakokinetik). Die Verabreichung von 150 mg Ublituximab als intravenöse Infusion an Tag 1 und anschließend von 450 mg Ublituximab als intravenöse Infusion über eine Stunde an Tag 15, in Woche 24 und Woche 48 führte zu einer *Area Under the Curve* (AUC) im *Steady State* (geometrischer Mittelwert) von 3.000 µg/ml pro Tag (VK = 28 %) und einer mittleren Spitzenkonzentration von 139 µg/ml (VK = 15 %).

Resorption

Ublituximab wird als intravenöse Infusion verabreicht. Eine andere Art der Anwendung wurde in Studien nicht untersucht.

Verteilung

In der populationspharmakokinetischen Analyse von Ublituximab wurde das zentrale Verteilungsvolumen auf 3,18 l und das periphere Verteilungsvolumen auf 3,6 l geschätzt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Ublituximab wurde nicht direkt untersucht, da Antikörper vorwiegend über den katabolen Stoffwechsel (d. h. Abbau in Peptide und Aminosäuren) ausgeschieden werden.

Elimination

Nach intravenöser Infusion von 150 mg Ublituximab an Tag 1, gefolgt von 450 mg Ublituximab an Tag 15, in Woche 24 und Woche 48, belief sich die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Ublituximab auf etwa 22 Tage.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Ublituximab bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren durchgeführt.

Erwachsene im Alter von über 55 Jahren:

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung existieren keine spezifischen PK-Studien mit Ublituximab bei Patienten ≥ 55 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung:

Es wurden keine spezifischen Studien mit Ublituximab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wurden in die klinischen Studien aufgenommen. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor. Da Ublituximab jedoch nicht über den Urin ausgeschieden wird, ist nicht davon auszugehen, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung:

Es wurden keine spezifischen Studien mit Ublituximab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Da monoklonale Antikörper wie Ublituximab nur geringfügig über die Leber metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Ublituximab beeinflusst. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und den *In-vitro*-Studien zur Mutagenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Ublituximab durchgeführt.

In einer erweiterten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurden trächtige Cynomolgus-Affen entweder während des ersten, zweiten oder dritten Trimenons der Trächtigkeit wöchentlich mit intravenösen Dosen von 30 mg/kg Ublituximab behandelt (entspricht dem 26-Fachen der AUC bei Patienten unter der empfohlenen Höchstdosis), was zu mütterlicher Moribundität und zum Verlust der Föten führte. Die pathologischen Befunde bei exponierten Muttertieren betrafen mehrere Organsysteme (Thromben in mehreren Organen, Gefäßnekrosen in Darm und Leber, Entzündungen und Ödeme in Lunge und Herz) sowie die Plazenta. Diese Befunde waren mit immunvermittelten Nebenwirkungen infolge von Immunogenität vereinbar.

Bei den Neugeborenen wurden keine Anomalien festgestellt, wenn die Muttertiere während des ersten Trimenons der Trächtigkeit behandelt wurden. Bei zwei Neugeborenen von Muttertieren, die im zweiten Trimenon der Trächtigkeit behandelt wur-

den, traten Ublituximab-bedingte externe, viszerale und skelettbezogene Anomalien auf. Histopathologische Untersuchungen ergaben eine minimale bis moderate Degeneration/Nekrose im Gehirn. Zu den fötalen Befunden gehörten Kontrakturen und abnorme Flexion mehrerer Gliedmaßen und des Schwanzes, verkürzte Mandibula, verlängerte Schädelkalotte, vergrößerte Ohren und/oder kranio-mandibuläre Anomalien, die auf eine Hirnnekrose zurückgeführt wurden. Diese Befunde standen möglicherweise im Zusammenhang mit der immunogenen Reaktion auf Ublituximab bei den Muttertieren, die den plazentaren Nährstoffaustausch beeinträchtigte.

Der Übergang von Ublituximab in die Muttermilch wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
 Natriumcitrat (E 331)
 Polysorbat 80 (E 433)
 Salzsäure (zur pH-Einstellung) (E 507)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

3 Jahre

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion:

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und danach für 8 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusion sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und danach 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht schütteln oder einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Glas.

Packungsgrößen:

1 oder 3 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

Briumvi ist von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten. Die Durchstechflasche nicht schütteln.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die Lösung zur intravenösen Anwendung wird durch Verdünnung des Produkts in einem Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zubereitet.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Ublituximab und Polyvinylchlorid-(PVC)- oder Polyolefin(PO)-Beuteln und intravenösen Infusionssets beobachtet.

Für die erste Infusion den Inhalt einer Durchstechflasche in einem Infusionsbeutel (150 mg/250 ml) bis zu einer Endkonzentration von ungefähr 0,6 mg/ml verdünnen.

Für die nachfolgenden Infusionen den Inhalt von drei Durchstechflaschen in einem Infusionsbeutel (450 mg/250 ml) bis zu einer Endkonzentration von ungefähr 1,8 mg/ml verdünnen.

Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) annehmen.

Falls die intravenöse Infusion nicht am selben Tag vollständig verabreicht werden kann, sollte die verbliebene Lösung verworfen werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.