ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briumvi 150 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de ublituximab em 6 ml, com uma concentração de 25 mg/ml. A concentração final após diluição é de aproximadamente 0,6 mg/ml para a primeira perfusão e de 1,8 mg/ml para a segunda perfusão e todas as perfusões subsequentes.

O ublituximab é um anticorpo monoclonal quimérico produzido num clone da linha celular de mieloma de rato YB2/0 através de tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão [solução estéril]

Solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.

O pH da solução é de 6,3 a 6,7 e a osmolalidade é de 340 a 380 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Briumvi é indicado para o tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças neurológicas e que tenham acesso a suporte médico apropriado para o controlo de reações graves, tais como reações relacionadas com a perfusão (RRP) graves.

<u>Pré-medicação para reações relacionadas com a perfusão</u>

As seguintes duas pré-medicações têm de ser administradas (por via oral, intravenosa, intramuscular ou subcutânea) antes de cada perfusão para reduzir a frequência e a intensidade das RRP (ver secção 4.4 para medidas adicionais para reduzir as RRP):

- 100 mg de metilprednisolona ou 10-20 mg de dexametasona (ou um equivalente), aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão;
- Difenidramina, aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão.

Além disso, poderá também ser considerada uma pré-medicação com um antipirético (p. ex., paracetamol).

Posologia

Primeira e segunda doses

A primeira dose é administrada sob a forma de um perfusão intravenosa de 150 mg (primeira perfusão), seguida de uma perfusão intravenosa de 450 mg (segunda perfusão) 2 semanas mais tarde (ver Tabela 1).

Doses subsequentes

As doses subsequentes são administradas sob a forma de uma única perfusão intravenosa de 450 mg a cada 24 semanas (Tabela 1). A primeira dose subsequente de 450 mg deve ser administrada 24 semanas após a primeira perfusão.

Deve ser mantido um intervalo mínimo de 5 meses entre cada dose de ublituximab.

Ajustes da perfusão em caso de RRP

RRP potencialmente fatais

Se existirem sinais de uma RRP potencialmente fatal ou incapacitante durante uma perfusão, a perfusão tem de ser imediatamente interrompida e o doente deve receber tratamento apropriado. O tratamento tem de ser descontinuado permanentemente nestes doentes (ver secção 4.4).

RRP graves

Se um doente tiver uma RRP grave, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e o doente deve receber tratamento sintomático. A perfusão deve ser reiniciada apenas após resolução de todos os sintomas. Ao reiniciar, o débito de perfusão deve ser metade do débito de perfusão no momento do início da RRP. Se o débito for tolerado, o mesmo deve ser aumentado conforme descrito na Tabela 1.

RRP ligeiras a moderadas

Se um doente tiver uma RRP ligeira a moderada, o débito de perfusão deve ser reduzido para metade do débito no momento do início do acontecimento. Este débito reduzido deve ser mantido durante, pelo menos, 30 minutos. Se o débito reduzido for tolerado, o mesmo pode então ser aumentado conforme descrito na Tabela 1.

Modificações da dose durante o tratamento

Não são recomendadas reduções da dose. No caso de interrupção da dose ou de redução do débito de perfusão devido a uma RRP, a duração total da perfusão será aumentada, mas não a dose total.

Doses atrasadas ou esquecidas

Se uma perfusão for esquecida, deve ser administrada logo que possível; a administração após uma dose atrasada ou esquecida não deve aguardar até à dose planeada seguinte. O intervalo de tratamento de 24 semanas (com um mínimo de 5 meses) entre as doses deve ser mantido (ver Tabela 1).

Populações especiais

Adultos com mais de 55 anos de idade e idosos

Com base nos dados limitados disponíveis (ver secções 5.1 e 5.2), não são considerados necessários ajustes da dose em doentes com mais de 55 anos de idade.

Compromisso renal

Não se prevê que sejam necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não se prevê que sejam necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Briumvi em crianças e adolescentes com idade entre 0 e 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Após diluição, Briumvi é administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, através de uma linha específica. As perfusões não devem ser administradas sob a forma de perfusão intravenosa rápida (*push*) ou em bólus.

Tabela 1: Dose e esquema

	Quantidade e volume	**Débito de perfusão**	**Duração[1]**
Primeira perfusão	150 mg em 250 ml	• Começar com 10 ml por hora durante os primeiros 30 minutos • Aumentar para 20 ml por hora durante os 30 minutos seguintes • Aumentar para 35 ml por hora durante a hora seguinte • Aumentar para 100 ml por hora durante as restantes 2 horas	4 horas
Segunda perfusão (2 semanas mais tarde)	450 mg em 250 ml	• Começar com 100 ml por hora durante os primeiros 30 minutos • Aumentar para 400 ml por hora durante os restantes 30 minutos	1 hora
Perfusões subsequentes (uma vez a cada 24 semanas)[2]	450 mg em 250 ml	• Começar com 100 ml por hora durante os primeiros 30 minutos • Aumentar para 400 ml por hora durante os restantes 30 minutos	1 hora

[1] A perfusão pode demorar mais se a perfusão for interrompida ou abrandada.
[2] A primeira perfusão subsequente deve ser administrada 24 semanas após a primeira perfusão.

As soluções para perfusão intravenosa são preparadas através da diluição do medicamento num saco de perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), com uma concentração final de 0,6 mg/ml para a primeira perfusão e de 1,8 mg/ml para a segunda perfusão e todas as perfusões subsequentes.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infeção ativa grave (ver secção 4.4).
- Doentes gravemente imunocomprometidos (ver secção 4.4).
- Doenças malignas ativas conhecidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão (RRP)

Os sintomas de RRP podem incluir pirexia, calafrios, cefaleias, taquicardia, náuseas, dor abdominal, garganta irritada, eritema e reação anafilática (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser pré-medicados com um corticosteroide e um anti-histamínico para reduzir a frequência e a intensidade das RRP (ver secção 4.2). Poderá também ser considerada a adição de um antipirético (p. ex., paracetamol). Os doentes tratados com ublituximab devem ser mantidos sob observação durante as perfusões. Os doentes devem ser monitorizados durante, pelo menos, uma hora após a conclusão das primeiras duas perfusões. As perfusões subsequentes requerem monitorização pós-perfusão, a menos que tenha sido observada uma RRP e/ou hipersensibilidade. Os médicos devem informar os doentes de que as RRP podem ocorrer até 24 horas após a perfusão.

Para obter orientação sobre a posologia para doentes com sintomas de RRP, ver secção 4.2.

Infeção

A administração tem de ser adiada em doentes com uma infeção ativa, até que a infeção esteja resolvida.

Recomenda-se verificar o estado imunitário do doente antes da administração, uma vez que os doentes gravemente imunocomprometidos (p. ex., com neutropenia ou linfopenia significativas) não devem ser tratados (ver secções 4.3 e 4.8).

O ublituximab tem o potencial para infeções graves, por vezes fatais ou potencialmente fatais (ver secção 4.8).

A maiorias das infeções graves que ocorreram em ensaios clínicos controlados em formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) resolveu-se. Ocorreram 3 mortes relacionadas com infeção, todas em doentes tratados com ublituximab; as infeções que resultaram em morte foram encefalite pós-sarampo, pneumonia e salpingite pós-operatória após uma gravidez ectópica.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Muito raramente, foi observada infeção pelo vírus de John Cunningham (VJC) resultando em LMP em doentes tratados com anticorpos anti-CD20 e, na sua maioria, associada a fatores de risco (p. ex., população de doentes, linfopenia, idade avançada, politerapia com imunossupressores).

Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas precoces de LMP, os quais podem incluir qualquer novo surgimento ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos, pois estes podem ser semelhantes aos da EM.

Em caso de suspeita de LMP, a administração de ublituximab tem de ser suspensa. Deve ser considerada uma avaliação, incluindo um exame de ressonância magnética (RM) de preferência com contraste (para comparação com a RM pré-tratamento), análises confirmatórias do líquido cefalorraquidiano (LCR) quanto à presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) do JCV e a repetição das avaliações neurológicas. Se a LMP for confirmada, o tratamento tem de ser descontinuado permanentemente.

Reativação do vírus da hepatite B (VHB)

Foi observada reativação do VHB, por vezes resultando em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte, em doentes tratados com anticorpos anti-CD20.

O rastreio do VHB deve ser efetuado em todos os doentes antes do início do tratamento em conformidade com as orientações locais. Os doentes com VHB ativo (ou seja, uma infeção ativa confirmada por resultados positivos nas análises do AgHBs e do anti-HBc) não devem ser tratados com ublituximab. Os doentes com serologia positiva (ou seja, negativos para AgHBs e positivos para os anticorpos anti-*core* do HB [HBc+]) ou que são portadores do VHB (positivos para o antigénio de superfície, AgHBs+) devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes de iniciarem o tratamento e devem ser monitorizados e controlados segundo as normas médicas locais para prevenir a reativação da hepatite B.

<u>Vacinações</u>

A segurança da imunização com vacinas vivas ou vivas atenuadas, durante ou após a terapêutica, não foi estudada e a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas não é recomendada durante o tratamento e antes da repleção das células B (ver secção 5.1).

Todas as imunizações devem ser administradas de acordo com o plano de vacinação e, pelo menos, 4 semanas antes do início do tratamento para vacinas vivas ou vivas atenuadas e, sempre que possível, pelo menos, 2 semanas antes do início do tratamento para vacinas inativadas.

Vacinação de bebés nascidos de mães tratadas com ublituximab durante a gravidez

Em bebés de mães tratadas com ublituximab durante a gravidez, não devem ser administradas vacinas vivas ou vivas atenuadas antes de a recuperação das contagens de células B ter sido confirmada. A depleção de células B nestes bebés pode aumentar os riscos associados às vacinas vivas ou vivas atenuadas. Recomenda-se a determinação dos níveis das células B positivas para CD19 em recém-nascidos e bebés antes da vacinação.

As vacinas inativadas podem ser administradas, tal como indicado, antes da recuperação da depleção de células B. Contudo, deve ser considerada a avaliação das respostas imunes às vacinas, incluindo a consulta de um especialista qualificado, para se determinar se foi desenvolvida uma resposta imune protetora.

A segurança e o *timing* da vacinação devem ser discutidos com o médico do bebé (ver secção 4.6).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Vacinações

A segurança da imunização com vacinas vivas ou vivas atenuadas após a terapêutica com ublituximab não foi estudada e a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas não é recomendada durante o tratamento ou antes da repleção das células B (ver secções 4.4 e 5.1).

Imunossupressores

Não se recomenda a utilização concomitante de outros imunossupressores com ublituximab, exceto corticosteroides para o tratamento sintomático de recidivas.

Ao iniciar Briumvi após uma terapêutica imunossupressora ou ao iniciar uma terapêutica imunossupressora após Briumvi, o potencial para efeitos farmacodinâmicos sobrepostos deve ser levado em consideração (ver secção 5.1 Efeitos farmacodinâmicos). Deve proceder-se com cautela ao prescrever Briumvi, levando em consideração a farmacodinâmica de outras terapêuticas modificadoras de doença para a EM.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos eficazes enquanto estiverem a receber ublituximab e durante, pelo menos, 4 meses após a última perfusão (ver a seguir e as secções 5.1 e 5.2).

Gravidez

O ublituximab é um anticorpo monoclonal de um subtipo da imunoglobulina G1 e sabe-se que as imunoglobulinas conseguem atravessar a barreira placentária.

A quantidade de dados sobre a utilização de ublituximab em mulheres grávidas é limitada. Deve ser considerado o adiamento da vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas para recém-nascidos e bebés nascidos de mães que foram expostas ao ublituximab durante a gravidez. Não foram recolhidos dados sobre as contagens de células B em recém-nascidos e bebés expostos ao ublituximab e a potencial duração da depleção de células B em recém-nascidos e bebés é desconhecida (ver secção 4.4).

Foi notificada depleção de células B periféricas e linfocitopenia transitórias em bebés nascidos de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez.

Foi observada toxicidade reprodutiva em estudos do desenvolvimento pré-natal e pós-natal (ver secção 5.3).

Briumvi deve ser evitado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe ultrapasse o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se ublituximab é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o parto, diminuindo para concentrações baixas pouco tempo depois; consequentemente, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes durante este curto período. Mais tarde, o ublituximab pode ser utilizado durante a amamentação, se for clinicamente necessário.

Fertilidade

Dados pré-clínicos não revelam quaisquer perigos especiais para os órgãos reprodutores, com base em estudos de toxicidade geral em macacos *cynomolgus* (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Briumvi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais importantes e notificadas com frequência são RRP (45,3%) e infeções (55,8%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2 resume as reações adversas que foram notificadas em associação com a utilização de ublituximab. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1 000, < 1/100), raras (≥ 1/10 000, < 1/1 000), muito raras (< 1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos e grupos de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 2: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos (CSO) da MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior Infeções do trato respiratório	Infeções pelo vírus do herpes Infeções do trato respiratório inferior	Encefalite Meningite Meningoencefalite
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nas extremidades	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão[1]		

[1] Os sintomas notificados como RRP nas primeiras 24 horas após a perfusão estão descritos a seguir em "Reações relacionadas com a perfusão".

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Em ensaios de EMR com controlo ativo, os sintomas das RRP incluíram pirexia, calafrios, cefaleias, taquicardia, náuseas, dor abdominal, garganta irritada, eritema e reação anafilática. As RRP foram principalmente de intensidade ligeira a moderada. A incidência de RRP em doentes tratados com ublituximab foi de 45,3%, com a maior incidência a registar-se com a primeira perfusão (40,4%). A incidência de RRP foi de 8,6% com a segunda perfusão e foi diminuindo daí em diante. 1,7% dos doentes tiveram RRP que levaram à interrupção do tratamento. 0,4% dos doentes tiveram RRP que foram graves. Não se registaram RRP fatais.

Infeção

Em ensaios de EMR com controlo ativo, a proporção de doentes que tiveram uma infeção grave com ublituximab foi de 5,0% comparativamente com 2,9% no grupo de teriflunomida. A taxa global de infeções em doentes tratados com ublituximab foi semelhante à dos doentes que foram tratados com teriflunomida (55,8% *vs.* 54,4%, respetivamente). As infeções foram predominantemente de intensidade ligeira a moderada e consistiram principalmente em infeções relacionadas com o trato respiratório (maioritariamente nasofaringite e bronquite). Ocorreram infeções do trato respiratório superior em 33,6% dos doentes tratados com ublituximab e em 31,8% dos doentes tratados com teriflunomida. Ocorreram infeções do trato respiratório inferior em 5,1% dos doentes tratados com ublituximab e em 4,0% dos doentes tratados com teriflunomida.

Anomalias laboratoriais

Diminuição das imunoglobulinas

Em ensaios de EMR com controlo ativo, o tratamento com ublituximab resultou numa diminuição das imunoglobulinas totais ao longo do período controlado dos estudos, devendo-se principalmente à redução em IgM. A proporção de doentes no início do estudo que tinham IgG, IgA e IgM abaixo do limite inferior do normal (LIN) nos doentes tratados com ublituximab era de 6,3%, 0,6% e 1,1%, respetivamente. Após o tratamento, a proporção de doentes tratados com ublituximab que tinham IgG, IgA e IgM abaixo do LIN às 96 semanas era de 6,5%, 2,4% e 20,9%, respetivamente.

Linfócitos

Em ensaios de EMR com controlo ativo, foi observada uma diminuição transitória dos linfócitos em 91% dos doentes tratados com ublituximab na semana 1. A maioria das diminuições dos linfócitos foi observada apenas uma vez num dado doente tratado com ublituximab e resolveu-se na semana 2, altura em que apenas 7,8% dos doentes notificaram uma diminuição dos linfócitos. Todas as diminuições dos linfócitos foram de Grau 1 (< LIN 800 células/mm^3) e Grau 2 (entre 500 células/mm^3 e 800 células/mm^3) de gravidade.

Contagens de neutrófilos

Em ensaios de EMR com controlo ativo, foi observada uma diminuição < LIN nas contagens de neutrófilos em 15% dos doentes tratados com ublituximab comparativamente com 22% dos doentes tratados com teriflunomida. A maioria das diminuições dos neutrófilos foi transitória (observada apenas uma vez num dado doente tratado com ublituximab) e foram de Grau 1(entre <LIN e 1 500 células/mm^3) e de Grau 2 (entre 1 000 células/mm^3 e 1 500 células/mm^3) de gravidade. Aproximadamente 1% dos doentes do grupo de ublituximab tiveram neutropenia de Grau 4 *vs*. 0% no grupo de teriflunomida. Um doente tratado com ublituximab com neutropenia de Grau 4 (< 500 células/mm^3) necessitou de tratamento específico com fator de estimulação do crescimento de colónias de granulócitos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Existe experiência limitada em ensaios clínicos de EMR com doses superiores à dose intravenosa aprovada de ublituximab. A dose mais elevada testada até à data em doentes com EMR foi de 600 mg (estudo de Fase II de determinação da dose na EMR). As reações adversas foram consistentes com o perfil de segurança para o ublituximab nos estudos clínicos principais.

Não existe um antídoto específico no caso de uma sobredosagem; a perfusão deve ser interrompida imediatamente e o doente deve ser observado quanto a RRP (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores seletivos, código ATC: L04AG14.

Mecanismo de ação

O ublituximab é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado seletivamente para células que expressam o CD20.

O CD20 é um antigénio de superfície celular encontrado em células pré-B, células B maduras e de memória mas não expresso em células estaminais linfoides e em células plasmáticas. A ligação do ublituximab ao CD20 induz a lise das células B CD20+, principalmente através de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) e, em menor extensão, através da citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Devido a um padrão de glicosilação específico da sua região Fc, o ublituximab apresenta uma afinidade acrescida com o FcγRIIIa (CD16) e citólise celular dependentes de anticorpos contras as células B.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com ublituximab leva a uma depleção rápida de células CD19+ no sangue no primeiro dia após o tratamento, como um efeito farmacológico esperado. Este fenómeno mantém-se durante o período de tratamento. Para as contagens de células B utiliza-se o CD19, visto que a presença de ublituximab interfere com o reconhecimento do CD20 pelo ensaio.

Em estudos de Fase III, o tratamento com ublituximab resultou numa redução mediana de 97% das contagens de células B CD19+ em relação aos valores iniciais, após a primeira perfusão em ambos os estudos e essas células permaneceram depletadas com este nível durante o período da administração.

Nos estudos de Fase III, entre cada dose de ublituximab, 5,5% dos doentes apresentaram repleção das células B (> limite inferior do normal [LIN] ou valor inicial), pelo menos num ponto temporal.

O período de seguimento mais longo após a última perfusão de ublituximab nos estudos de Fase III indica que o tempo mediano até à repleção das células B (retorno ao valor inicial/LIN, o que tiver ocorrido primeiro) foi de 70 semanas.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do ublituximab foram avaliadas em dois ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação e dupla simulação, controlados com comparador ativo (ULTIMATE I e ULTIMATE II), com desenhos idênticos, em doentes com EMR (de acordo com os critérios de McDonald de 2010) e evidências de atividade da doença (tal como definida por características clínicas ou imagiológicas) nos dois anos anteriores. O desenho do estudo e as características iniciais da população do estudo estão resumidos na Tabela 3.

As características demográficas e iniciais estavam bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Os doentes deveriam receber: (1) 450 mg de ublituximab mais placebo oral; ou (2) 14 mg de teriflunomida mais perfusão de placebo. O tratamento oral (substância ativa ou placebo) deveria começar no dia 1 da semana 1 e o tratamento deveria continuar até ao último dia da semana 95. As perfusões (substância ativa ou placebo) deveriam começar no dia 1 da semana 1 com 150 mg, com aumento para 450 mg no dia 15 da semana 3 e continuarem com 450 mg nas semanas 24, 48 e 72.

Tabela 3: Desenho do estudo, características demográficas e iniciais

Nome do estudo	**Estudo 1 (ULTIMATE I) (n = 545)**		**Estudo 2 (ULTIMATE II) (n = 544)**	
Desenho do estudo				
População do estudo	Doentes com EMR			
Antecedentes da doença na seleção	Pelo menos duas recidivas nos dois anos anteriores, uma recidiva no ano anterior ou presença de uma lesão T1 realçada por gadolínio (Gd) no ano anterior; EDSS* entre 0 e 5,5, inclusive			
Duração do estudo	2 anos			
Grupos de tratamento	Grupo A: 450 mg de ublituximab em perfusão IV + placebo oral Grupo B: 14 mg de teriflunomida oral + placebo em perfusão IV			
Características iniciais	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomida 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomida 14 mg (n = 272)
Média etária (anos)	36,2	37,0	34,5	36,2
Faixa etária (anos) na inclusão	18-55	18-55	18-55	18-55
Distribuição por sexo (% masculino/% feminino)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Média/mediana da duração da doença desde o diagnóstico (anos)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Doentes não expostos a tratamento modificador de doença anterior (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Número médio de recidivas no último ano	1,3	1,4	1,3	1,2
EDSS* média	2,96	2,89	2,80	2,96
Proporção de doentes com lesões T1 realçadas por Gd	43,2	42,3	51,8	49,6

* *Expanded Disability Status Scale* (Escala expandida do estado de incapacidade)
** Doentes que não tinham sido tratados com qualquer medicação para a EMR nos 5 anos anteriores à aleatorização.

Os principais resultados clínicos e de eficácia da RM estão apresentados na Tabela 4.

Os resultados destes estudos demonstram que o ublituximab suprimiu significativamente as recidivas e a atividade subclínica da doença medida por RM comparativamente com 14 mg de teriflunomida oral.

Tabela 4: Principais parâmetros de avaliação clínicos e de RM dos estudos ULTIMATE I e ULTIMATE II

	Estudo 1 (ULTIMATE I)		**Estudo 2 (ULTIMATE II)**	
Parâmetros de avaliação	Ublituximab 450 mg	Teriflunomida 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomida 14 mg
Parâmetros de avaliação clínicos[1]				
Taxa anual de recidivas (ARR) (parâmetro de avaliação principal)	0,076	0,188	0,091	0,178
Redução relativa	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Proporção de doentes sem recidivas às 96 semanas	86%	74%	87%	72%
Proporção de doentes com progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas[2,3]	5,2% com ublituximab *vs*. 5,9% com teriflunomida			
Redução do risco (análise agrupada)[4]	16% (p = 0,5099)			
Proporção de doentes sem nenhuma evidência de atividade da doença (NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001)[7]		(p < 0,0001)[7]	
Parâmetros de avaliação de RM[5]				
Número médio de lesões T1 realçadas por Gd por exame de RM[6]	0,016	0,491	0,009	0,250
Redução relativa	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Número médio de lesões T2 hiperintensas novas e/ou aumentadas por exame de RM[6]	0,213	2,789	0,282	2,831
Redução relativa	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

[1] Com base na população por intenção de tratar modificada (mITT), definida como todos os doentes que receberam, pelo menos, uma perfusão da medicação do estudo e que tinham uma avaliação da eficácia no início do estudo e após o início do estudo. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomida (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomida (N = 272).
[2] Dados agrupados prospetivamente do Estudo 1 e do Estudo 2: ublituximab (N = 543), teriflunomida (N = 546).
[3] Definida como um aumento de 1,0 ponto ou mais em relação à pontuação EDSS inicial para doentes com uma pontuação inicial de 5,5 ou menos ou de 0,5 ou mais quando a pontuação inicial é superior às estimativas de Kaplan-Meier de 5,5 na semana 96.
[4] Baseado na razão de risco.
[5] Baseado na população mITT-RM (doentes mITT com RM no início do estudo e após o início do estudo). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomida (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomida (N = 267).
[6] Na semana 96.
[7] Valor p nominal.

Imunogenicidade

Foram testadas amostras de soro de doentes com EMR quanto a anticorpos contra o ublituximab durante o período de tratamento. Em ensaios de eficácia e segurança clínicas, 81% dos doentes tratados com ublituximab testaram positivo para anticorpos antifármaco (AAF) num ou mais pontos temporais durante o período de tratamento de 96 semanas. Os AAF foram, em geral, transitórios (na semana 96, 18,5% dos doentes eram positivos para AAF). Foi detetada atividade neutralizante em 6,4% dos doentes tratados com ublituximab. A presença de AAF ou de anticorpos neutralizantes não teve um impacto observável na segurança ou na eficácia do ublituximab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ublituximab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em estudos de EMR, a farmacocinética (FC) do ublituximab após perfusões intravenosas repetidas foi descrita através de um modelo bicompartimental com eliminação de primeira ordem e com parâmetros farmacocinéticos típicos de um anticorpo monoclonal do tipo IgG1. As exposições ao ublituximab aumentaram de forma proporcional à dose (ou seja, farmacocinética linear) ao longo do intervalo posológico de 150 mg a 450 mg em doentes com EMR. A administração de 150 mg de ublituximab por perfusão intravenosa no dia 1 seguido de 450 mg de ublituximab por perfusão intravenosa ao longo de uma hora no dia 15, na semana 24 e semana 48 resultou numa média geométrica da AUC no estado estacionário de 3000 µg/ml por dia (CV = 28%) e numa concentração máxima média de 139 µg/ml (CV = 15%).

Absorção

O ublituximab é administrado sob a forma de perfusão intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Distribuição

Na análise de farmacocinética populacional do ublituximab, o volume de distribuição central foi estimado como sendo de 3,18 l e o volume de distribuição periférico foi estimado como sendo de 3,6 l.

Biotransformação

O metabolismo do ublituximab não foi estudado diretamente, uma vez que os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo (ou seja, decomposição em péptidos e aminoácidos).

Eliminação

Após a perfusão intravenosa de 150 mg de ublituximab no dia 1, seguido de 450 mg de ublituximab no dia 15, na semana 24 e na semana 48, a semivida de eliminação terminal média do ublituximab foi estimada como sendo de 22 dias.

Populações especiais

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética do ublituximab em crianças e adolescentes com < 18 anos de idade.

Adultos com mais de 55 anos de idade

Não existem estudos farmacocinéticos específicos de ublituximab em doentes com ≥ 55 anos de idade, devido a experiência clínica limitada (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos específicos de ublituximab em doentes com compromisso renal.
Nos estudos clínicos foram incluídos doentes com compromisso renal ligeiro. Não existe experiência em doentes com compromisso renal moderado e grave. Contudo, como o ublituximab não é excretado

através da urina, não é de esperar que os doentes com compromisso renal necessitem de modificação da dose.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos de ublituximab em doentes com compromisso hepático.

Uma vez que o metabolismo hepático dos anticorpos monoclonais, tais como o ublituximab, é desprezável, não é de esperar que o compromisso hepático tenha impacto na sua farmacocinética. Por conseguinte, não é de esperar que os doentes com compromisso hepático necessitem de modificação da dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e estudos de mutagenicidade *in vitro*. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ublituximab.

Num estudo avançado de desenvolvimento pré-natal e pós-natal, foram administradas doses intravenosas semanais de 30 mg/kg de ublituximab (correspondendo a uma AUC 26 vezes a AUC em doentes com a dose recomendada máxima) a fêmeas de macaco *cynomolgus* gestantes durante o primeiro, o segundo ou o terceiro trimestre da gestação, o que resultou em mortalidade materna e perda fetal. As observações patológicas nas progenitoras expostas envolveram múltiplos sistemas de órgãos (trombos em múltiplos órgãos, necrose vascular nos intestinos e no fígado, inflamação e edema nos pulmões e no coração) bem como a placenta e estes achados foram consistentes com efeitos adversos imunomediados secundários à imunogenicidade.

Registou-se a ausência de anomalias nas crias de progenitoras expostas durante o primeiro trimestre da gestação. Foram observadas anomalias externas, viscerais e esqueléticas relacionadas com o ublituximab em duas crias de progenitoras tratadas durante o segundo trimestre da gestação. Avaliações histopatológicas revelaram degeneração/necrose mínima a moderada no cérebro. Os achados fetais incluíram contrações e flexão anormal de vários membros e da cauda, mandíbula encurtada, sincipúcio alongado, aumento do tamanho das orelhas e/ou anomalias craniomandibulares que foram atribuídas à necrose cerebral. Estes achados estavam potencialmente relacionados com a resposta imunogénica do ublituximab nas progenitoras, o que afetou a transferência placentária de nutrientes.

A presença de ublituximab no leite materno não foi avaliado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Citrato de sódio (E331)
Polissorbato 80 (E 433)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E 507)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos

Solução diluída para perfusão intravenosa

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C e 8°C e subsequentemente durante 8 horas à temperatura ambiente.

Do ponto de vista microbiológico, a perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C e subsequentemente durante 8 horas à temperatura ambiente, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não agitar ou congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

6 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro. Embalagem de 1 ou 3 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para a diluição

Briumvi deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética. Não agitar o frasco para injetáveis.

O medicamento destina-se apenas a uma única utilização.

Não utilize a solução se esta estiver descolorida ou se contiver partículas de matéria estranha.

Este medicamento tem de ser diluído antes da administração. A solução para administração intravenosa é preparada através de diluição do medicamento num saco de perfusão contendo solução injetável isotónica de cloreto de sódio a 9 g/ml (0,9%).

Não foram observadas incompatibilidades entre o ublituximab e sacos e conjuntos para administração intravenosa de policloreto de vinilo (PVC) ou de poliolefinas (PO).

Para a primeira perfusão, diluir um frasco para injetáveis do medicamento no saco de perfusão (150 mg/250 ml) para obter uma concentração final de cerca de 0,6 mg/ml.

Para as perfusões subsequentes, diluir três frascos para injetáveis do medicamento no saco de perfusão (450 mg/250 ml) para obter uma concentração final de cerca de 1,8 mg/ml.

Antes de iniciar a perfusão intravenosa, o conteúdo do saco de perfusão deve estar à temperatura ambiente (20°C - 25°C).

No caso de a perfusão intravenosa não poder ser concluída no mesmo dia, a solução restante deve ser eliminada.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de Maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Samsung Biologics Co., Ltd.
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu
Incheon, Coreia do Sul 21987

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Briumvi 150 mg concentrado para solução para perfusão
Ublituximab
150 mg/6 ml
Para via intravenosa após diluição

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de ublituximab em 6 ml (25 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Citrato de sódio
Polissorbato 80
Ácido clorídrico
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
150 mg/6 ml
1 frasco para injetáveis
3 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via intravenosa após diluição.
Não agitar o frasco para injetáveis.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1730/001 (1 frasco para injetáveis)
EU/1/23/1730/002 (3 frasco para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Briumvi 150 mg concentrado para solução para perfusão, concentrado estéril
ublituximab
Para via intravenosa (IV) após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mg/6 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Briumvi 150 mg concentrado para solução para perfusão
ublituximab

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Briumvi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Briumvi
3. Como Briumvi é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Briumvi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Briumvi e para que é utilizado

O que é Briumvi

Briumvi contém a substância ativa ublituximab. É um tipo de proteína chamado anticorpo monoclonal. Os anticorpos atuam atacando alvos específicos no seu organismo.

Para que é utilizado Briumvi

Briumvi é utilizado para tratar adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR), em casos em que o doente tem surtos (recidivas) seguidos de períodos com sintomas mais ligeiros ou sem sintomas.

O que é a esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) afeta o sistema nervoso central, especialmente os nervos do cérebro e da medula espinhal. Na EM, os glóbulos brancos chamados células B que fazem parte do sistema imunitário (o sistema de defesa d
o organismo) funcionam incorretamente e atacam uma camada protetora (chamada bainha de mielina) que envolve as células nervosas, causando inflamação e lesões. A destruição da bainha de mielina impede os nervos de funcionarem corretamente e provoca sintomas de EM. Os sintomas de EM dependem da parte do sistema nervoso central que é afetada e podem incluir problemas da marcha e do equilíbrio, fraqueza muscular, dormência, visão dupla e turva, falta de coordenação e problemas de bexiga.

Nas formas recidivantes de EM, o doente tem ataques repetidos dos sintomas (recidivas) que podem surgir subitamente no espaço de poucas horas ou lentamente ao longo de vários dias. Os sintomas

desaparecem ou melhoram entre recidivas, mas os danos podem acumular-se e levar a incapacidade permanente.

Como é que Briumvi atua?

Briumvi atua ao atacar um alvo chamado CD20 na superfície das células B. As células B são um tipo de glóbulo branco que fazem parte do sistema imunitário. Na esclerose múltipla, o sistema imunitário ataca a camada protetora que envolve as células nervosas. As células B estão envolvidas neste processo. Briumvi visa as células B e remove-as, reduzindo, desta forma, as hipóteses de ter uma recidiva, alivia os sintomas e retarda a progressão da doença.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Briumvi

Não lhe pode ser administrado Briumvi

- se tem **alergia** ao ublituximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave.
- se lhe disseram que tem problemas graves do sistema imunitário; ou
- se tem cancro.

Se não tem a certeza, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Briumvi.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Briumvi se alguma das situações seguintes se aplicar a si. O seu médico poderá decidir adiar o seu tratamento com Briumvi ou decidir que não pode receber Briumvi se:

- tem uma **infeção**. O seu médico irá aguardar até a infeção estar resolvida antes de lhe administrar Briumvi.
- se alguma vez teve **hepatite B** ou é portador do vírus da hepatite B. Isto porque medicamentos como Briumvi podem fazer com que o vírus da hepatite B volte a ficar ativo. Antes do seu tratamento com Briumvi, o seu médico vai verificar se está em risco de infeção pelo vírus da hepatite B. Os doentes que tiveram hepatite B ou são portadores do vírus da hepatite B farão uma análise ao sangue e serão monitorizados por um médico quanto a sinais de infeção pelo vírus da hepatite B.
- se recebeu recentemente uma vacina ou poderá vir a receber uma vacina em breve.
- se tem **cancro** ou se teve cancro no passado. O seu médico poderá decidir adiar o seu tratamento.

<u>Reações relacionadas com a perfusão</u>

- O efeito indesejável mais frequente do tratamento com Briumvi são reações relacionadas com a perfusão, um tipo de reação alérgica que se desenvolve durante ou pouco depois da administração de um medicamento. Estas reações podem ser graves.
- Os sintomas de uma reação relacionada com a perfusão podem incluir:
  - comichão na pele
  - urticária
  - vermelhidão da face ou pele
  - garganta irritada
  - dificuldade em respirar
  - inchaço da língua ou garganta
  - pieira

- arrepios
- febre
- dor de cabeça
- tonturas
- sensação de desmaio
- enjoos
- dor abdominal (de barriga)
- batimento cardíaco rápido.

- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver ou pensa que pode ter qualquer reação relacionada com a perfusão.** As reações relacionadas com a perfusão podem ocorrer durante a perfusão ou até 24 horas após a perfusão.
- Para reduzir o risco de uma reação relacionada com a perfusão, o seu médico irá dar-lhe outros medicamentos antes de cada perfusão de Briumvi (ver secção 3) e será vigiado de perto durante a perfusão.
- Se tiver uma reação relacionada com a perfusão, o seu médico poderá ter de parar ou abrandar a velocidade da perfusão.

Infeções

- Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Briumvi se tiver ou pensa que tem uma infeção. O seu médico irá aguardar até a infeção estar resolvida antes de lhe administrar Briumvi.
- Poderá contrair infeções mais facilmente com Briumvi. Isto deve-se ao facto de as células imunitárias que são visadas pelo Briumvi também ajudarem a combater as infeções.
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver uma infeção ou algum dos seguintes sinais de infeção durante ou após o tratamento com Briumvi:**
  - febre ou arrepios
  - tosse que não desaparece
  - herpes (tais como herpes labial, zona ou herpes genital)
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se pensa que a sua EM está a piorar ou se notar quaisquer sintomas novos.** O motivo disto é uma infeção do cérebro muito rara e potencialmente fatal, chamada "leucoencefalopatia multifocal progressiva" (LMP), que pode causar sintomas semelhantes aos da EM. A LMP pode ocorrer em doentes a tomar medicamentos como Briumvi e outros medicamentos utilizados para tratar a EM.
- **Informe o(a) seu(sua) parceiro(a) ou cuidador** acerca do seu tratamento com Briumvi. Eles podem notar sintomas de LMP que lhe passam despercebidos, tais como lapsos de memória, dificuldade em raciocinar, dificuldade em caminhar, perda de visão, alterações na forma como fala, e que o seu médico poderá ter de investigar.

Vacinações

- Informe o seu médico se recebeu recentemente uma vacina ou se poderá vir a receber uma vacina em breve.
- O seu médico irá verificar se precisa de alguma vacina antes de iniciar o tratamento com Briumvi. Deve receber um tipo de vacina chamada vacina "viva" ou "viva atenuada" pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com Briumvi. Enquanto estiver a ser tratado com Briumvi, não deve receber vacinas vivas ou vivas atenuadas até que o seu médico lhe diga que o seu sistema imunitário já não está debilitado.
- Sempre que possível, deve receber outros tipos de vacina chamadas "vacinas inativadas" pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com Briumvi. Se gostaria de receber qualquer vacina inativada enquanto está a ser tratado com Briumvi, fale com o seu médico.

Crianças e adolescentes

Briumvi não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque o medicamento ainda não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Briumvi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, informe o seu médico:

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar medicamentos que afetam o sistema imunitário, tais como quimioterapia, imunossupressores (exceto corticosteroides) ou outros medicamentos utilizados para tratar a EM. Isto porque podem ter um efeito acrescido no sistema imunitário.
- se planeia receber qualquer vacinação (ver "Advertências e precauções" acima).

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Briumvi.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico antes de lhe ser administrado Briumvi. Isto porque Briumvi poderá atravessar a placenta e afetar o feto.
- Não utilize Briumvi se estiver grávida, a menos que tenha falado sobre isso com o seu médico. O seu médico irá avaliar o seu benefício de tomar Briumvi contra o risco para o seu feto.
- Se tem um bebé e recebeu Briumvi durante a gravidez, é importante que informe o médico do seu bebé acerca disso, para que o médico possa recomendar quando é que o bebé deve ser vacinado.
- Desconhece-se se Briumvi passa para o leite materno. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se estiver a tomar Briumvi.

Contraceção para mulheres

Se pode engravidar, tem de utilizar métodos contracetivos:

- durante o tratamento com Briumvi; e
- durante, pelo menos, 4 meses após ter recebido a última perfusão de Briumvi.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Briumvi afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Briumvi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como Briumvi é administrado

Briumvi será administrado por um médico ou enfermeiro com experiência na utilização deste tratamento. Irão vigiá-lo de perto enquanto estiver a receber este medicamento, para o caso de ter quaisquer efeitos indesejáveis. Briumvi vai ser sempre administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa).

Medicamentos que irá receber antes de lhe ser administrado Briumvi

Antes de lhe ser administrado Briumvi, irá receber outros medicamentos para prevenir ou reduzir efeitos indesejáveis possíveis, tais como reações relacionadas com a perfusão (ver secções 2 e 4 para obter informação sobre reações relacionadas com a perfusão).

Irá receber um corticosteroide e um anti-histamínico antes de cada perfusão e também poderá receber outros medicamentos para reduzir a febre.

Que quantidade e com que frequência lhe irá ser administrado Briumvi

- A primeira dose de Briumvi será de 150 mg. Esta perfusão irá demorar 4 horas.
- A segunda dose de Briumvi será de 450 mg, administrada 2 semanas após a primeira dose. Esta perfusão irá demorar 1 hora.
- As doses seguintes de Briumvi serão de 450 mg, administradas 24 semanas após a primeira dose e a cada 24 semanas daí em diante. Estas perfusões irão demorar 1 hora.

Como Briumvi é administrado

- Briumvi será administrado por um médico ou enfermeiro. Briumvi tem de ser diluído antes de lhe ser administrado. A diluição será efetuada por um profissional de saúde. Será administrado sob a forma de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa).
- Irá ser vigiado de perto enquanto estiver a receber Briumvi e durante, pelo menos, 1 hora após a administração das duas primeiras perfusões, para o caso de ter quaisquer efeitos indesejáveis, tais como reações relacionadas com a perfusão. A perfusão poderá ser abrandada, interrompida temporária ou permanentemente se tiver uma reação relacionada com a perfusão, dependendo da gravidade (ver secções 2 e 4 para obter informação sobre reações relacionadas com a perfusão).

Caso se tenha esquecido de uma perfusão de Briumvi

- Caso se tenha esquecido de uma perfusão de Briumvi, fale com o seu médico para tomar providências para a receber o mais cedo possível. Não aguarde até à sua próxima perfusão planeada.
- Para obter o benefício pleno de Briumvi, é importante que cada perfusão lhe seja administrada na altura devida.

Se parar o tratamento com Briumvi

- É importante que continue o seu tratamento durante o tempo que o seu médico, em conjunto consigo, decida que o está a ajudar.
- Alguns efeitos indesejáveis podem estar relacionados com níveis baixos de células B. Depois de parar o tratamento com Briumvi, poderá continuar a sentir esses efeitos indesejáveis até que as suas células B regressem aos níveis normais.
- Antes de iniciar quaisquer outros medicamentos, informe o seu médico sobre quando recebeu a última perfusão de Briumvi.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados com Briumvi:

Efeitos indesejáveis graves

Reações relacionadas com a perfusão

- As reações relacionadas com a perfusão são o efeito indesejável mais frequente do tratamento com Briumvi (muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas). Na maioria dos casos, trata-se de reações ligeiras, mas podem ocorrer algumas reações graves.
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver quaisquer sinais ou sintomas de uma reação relacionada com a perfusão durante a perfusão ou até 24 horas após a perfusão.** Os sintomas podem incluir, entre outros:
  - comichão na pele
  - urticária
  - vermelhidão da face ou pele
  - garganta irritada
  - dificuldade em respirar
  - inchaço da língua ou garganta
  - pieira
  - arrepios
  - febre
  - dor de cabeça
  - tonturas
  - sensação de desmaio
  - enjoos
  - dor abdominal (de barriga)
  - batimento cardíaco rápido.
- Se tiver uma reação relacionada com a perfusão, irão ser-lhe administrados medicamentos para a tratar e a perfusão poderá ter de ser abrandada ou parada. Quando a reação tiver desaparecido, a perfusão poderá prosseguir. Se a reação relacionada com a perfusão for potencialmente fatal, o seu médico irá interromper de forma permanente o seu tratamento com Briumvi.

Infeções

- Poderá contrair infeções mais facilmente com Briumvi. Algumas dessas infeções podem ser graves. As seguintes infeções foram observadas em doentes tratados com Briumvi para a EM:
  - **Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)
    - infeções do trato respiratório superior (infeções do nariz e da garganta)
    - infeções do trato respiratório (infeções das vias aéreas)
  - **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
    - infeções do trato respiratório inferior (infeções dos pulmões, tais como bronquite ou pneumonia)
    - infeções por herpes (zona ou herpes labial)
  - **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
    - Infeção do revestimento à volta do cérebro e da coluna vertebral (meningite), infeção do cérebro (encefalite) ou ambos (meningoencefalite).

- Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se notar algum destes sinais de infeção:
  - febre ou arrepios
  - tosse que não desaparece
  - herpes (tais como herpes labial, zona ou herpes genital)
  - dor de cabeça com febre, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, confusão mental, convulsões, mudança de personalidade, descoordenação (ataxia), alteração da consciência e/ou coma. Estes podem ser sintomas de uma infeção do revestimento à volta

do cérebro e da coluna vertebral (meningite), de uma infeção no cérebro (encefalite) ou ambas (meningoencefalite), que podem ser fatais.

O seu médico irá aguardar até a infeção estar resolvida antes de lhe administrar Briumvi.

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- neutropenia (níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco)
- dor nas extremidades (braços ou pernas)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Briumvi

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Briumvi será conservado pelo profissional de saúde no hospital ou clínica nas seguintes condições:
- Este medicamento não pode ser utilizado após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Este medicamento deve ser conservado no frigorífico (2°C - 8°C). Não deve ser congelado. O frasco para injetáveis deve ser mantido dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recomenda-se que o medicamento seja utilizado imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do profissional de saúde e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C e subsequentemente durante 8 horas à temperatura ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Briumvi

- A substância ativa é o ublituximab. Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de ublituximab em 6 ml, com uma concentração de 25 mg/ml.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, citrato de sódio, polissorbato 80, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Briumvi e conteúdo da embalagem

- Briumvi é uma solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.
- É fornecido sob a forma de concentrado para solução para perfusão.

Este medicamento está disponível em embalagens contendo 1 ou 3 frascos para injetáveis (frascos para injetáveis de vidro com 6 ml de concentrado). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Deutschland
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

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

Ελλάδα
Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

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

France
Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

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

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

Magyarország
Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

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

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

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

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

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

Portugal
Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

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

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

Ísland
Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia
Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος
Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Leia o RCM para informação adicional.

Posologia

- Primeira e segunda doses

A primeira dose é administrada sob a forma de um perfusão intravenosa de 150 mg (primeira perfusão), seguida de uma perfusão intravenosa de 450 mg 2 semanas mais tarde (segunda perfusão).

- Doses subsequentes

As doses subsequentes de Briumvi são administradas sob a forma de uma única perfusão intravenosa de 450 mg a cada 24 semanas (Tabela 1). A primeira dose subsequente de 450 mg deve ser administrada 24 semanas após a primeira perfusão. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 5 meses entre cada dose de Briumvi.

Figura 1: Dose e esquema de Briumvi

Primeira perfusão	Segunda perfusão	Perfusões subsequentes
Dia 1	**Dia 15**	**A cada 6 meses**

Controlo de RRP antes da perfusão

- O tratamento com Briumvi deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde com acesso a suporte médico apropriado para o controlo de reações graves, tais como reações relacionadas com a perfusão (RRP) graves.

- Pré-medicação para RRP

  As seguintes duas pré-medicações têm de ser administradas antes de cada perfusão de Briumvi para reduzir a frequência e a gravidade das RRP:
  - 100 mg de metilprednisolona ou 10-20 mg de dexametasona (ou um equivalente), aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão de Briumvi;
  - difenidramina, aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão de Briumvi.

  Além disso, poderá também ser considerada uma pré-medicação com um antipirético (p. ex., paracetamol).

Instruções para a diluição

- Briumvi deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética. Não agitar o frasco para injetáveis.
- O medicamento destina-se apenas a uma única utilização.
- Não utilize a solução se esta estiver descolorida ou se contiver partículas de matéria estranha.
- Briumvi tem de ser diluído antes da administração. As soluções de Briumvi para administração intravenosa são preparadas através da diluição do medicamento num saco de perfusão contendo solução isotónica de cloreto de sódio a 0,9%. Para a primeira perfusão, diluir um frasco para

injetáveis do medicamento no saco de perfusão (150 mg/250 ml) para obter uma concentração final de cerca de 0,6 mg/ml. Para as perfusões subsequentes, diluir três frascos para injetáveis do medicamento no saco de perfusão (450 mg/250 ml) para obter uma concentração final de cerca de 1,8 mg/ml.

- Antes de iniciar a perfusão intravenosa, o conteúdo do saco de perfusão deve estar à temperatura ambiente.

Modo de administração

- Após diluição, Briumvi é administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, através de uma linha específica.
- As perfusões de Briumvi não devem ser administradas sob a forma de perfusão intravenosa rápida (*push*) ou em bólus.

Tabela 1: Dose e esquema de Briumvi

	Quantidade e volume	Débito de perfusão	Duração [1]
Primeira perfusão	150 mg em 250 ml	• Começar com 10 ml por hora durante os primeiros 30 minutos • Aumentar para 20 ml por hora durante os 30 minutos seguintes • Aumentar para 35 ml por hora durante a hora seguinte • Aumentar para 100 ml por hora durante as restantes 2 horas	4 horas
Segunda perfusão (2 semanas mais tarde)	450 mg em 250 ml	• Começar com 100 ml por hora durante os primeiros 30 minutos • Aumentar para 400 ml por hora durante os restantes 30 minutos	1 hora
Perfusões subsequentes (uma vez a cada 24 semanas)[2]	450 mg em 250 ml	• Começar com 100 ml por hora durante os primeiros 30 minutos • Aumentar para 400 ml por hora durante os restantes 30 minutos	1 hora

[1]A perfusão pode demorar mais se a perfusão for interrompida ou abrandada.
[2]A primeira perfusão subsequente deve ser administrada 24 semanas após a primeira perfusão.

Controlo de RRP durante e após a perfusão

Os doentes devem ser monitorizados durante a perfusão e durante, pelo menos, uma hora após a conclusão das primeiras duas perfusões.

Durante a perfusão

- Ajustes à perfusão em caso de RRP

Em caso de RRP durante qualquer perfusão, ver os seguintes ajustes.

RRP potencialmente fatais

Se existirem sinais de uma RRP potencialmente fatal ou incapacitante durante uma perfusão, a perfusão tem de ser imediatamente interrompida e o doente deve receber tratamento apropriado. Briumvi tem de ser descontinuado permanentemente nestes doentes (ver secção 4.3).

RRP graves

Se um doente tiver uma RRP grave, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e o doente deve receber tratamento sintomático. A perfusão deve ser reiniciada apenas após resolução de todos os sintomas. Ao reiniciar, comece com metade do débito de perfusão utilizado no momento do início da RRP. Se o débito for tolerado, aumentar o débito conforme descrito na Tabela 1.

RRP ligeiras a moderadas

Se um doente tiver uma RRP ligeira a moderada, o débito de perfusão deve ser reduzido para metade do débito no momento do início do acontecimento. Este débito reduzido deve ser mantido durante, pelo menos, 30 minutos. Se o débito reduzido for tolerado, o mesmo pode então ser aumentado conforme descrito na Tabela 1.

Após a perfusão

- Os doentes tratados com Briumvi devem ser observados durante, pelo menos, uma hora após a conclusão das primeiras duas perfusões quanto a quaisquer sintomas de uma RRP.
- Os médicos devem alertar os doentes para o facto de que as RRP podem ocorrer até 24 horas após a perfusão.

Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos

Solução diluída para perfusão intravenosa

- A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C e 8°C e subsequentemente durante 8 horas à temperatura ambiente.
- Do ponto de vista microbiológico, a perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C e subsequentemente durante 8 horas à temperatura ambiente, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.
- No caso de a perfusão intravenosa não poder ser concluída no mesmo dia, a solução restante deve ser eliminada.

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para ublituximab, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre encefalite/meningite/meningoencefalite a partir de ensaios clínicos e notificações espontâneas, incluindo, em sete casos, uma relação temporal próxima, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre ublituximab e encefalite/meningite/meningoencefalite é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do produto de produtos que contêm ublituximab deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a ublituximab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) ublituximab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.