

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Briumvi 150 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150 mg συμπλουξιμάμπης σε 6 ml σε συγκέντρωση 25 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση μετά την αραίωση είναι περίπου 0,6 mg/ml για την πρώτη έγχυση και 1,8 mg/ml για τη δεύτερη έγχυση και όλες τις επακόλουθες εγχύσεις.

Η συμπλουξιμάμπη είναι ένα χημικό μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο σε κλώνο της κυτταρικής σειράς μυελώματος αρουραίου YB2/0 μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση [στείο διάλυμα]

Διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,3 έως 6,7 και η ωσμωτικότητα είναι 340 έως 380 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Briumvi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργή νόσο που ορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από εξειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων και οι οποίοι έχουν πρόσβαση στην κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση βαριών αντιδράσεων, όπως σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR).

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Οι ακόλουθες δύο προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται (από στόματος, ενδοφλέβια, ενδομυϊκά ή υποδόρια) πριν από κάθε έγχυση για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των IRR (βλ. παράγραφο 4.4 για πρόσθετα βήματα για τη μείωση των IRR):

- 100 mg μεθυλπρεδνισολόνη ή 10-20 mg δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο) περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση·
- διφαινυδραμίνη περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση·

Επιπλέον, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με ένα αντιτυρετικό (π.χ. παρακεταμόλη).

Δοσολογία

Πρώτη και δεύτερη δόση

Η πρώτη δόση χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση 150 mg (πρώτη έγχυση), ακολουθούμενη από μια ενδοφλέβια έγχυση 450 mg (δεύτερη έγχυση) 2 εβδομάδες αργότερα (βλ. Πίνακα 1).

Επακόλουθες δόσεις

Οι επακόλουθες δόσεις χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 450 mg κάθε 24 εβδομάδες (Πίνακας 1). Η πρώτη επακόλουθη δόση των 450 mg πρέπει να χορηγηθεί 24 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση.

Πρέπει να τηρείται ελάχιστο διάστημα 5 μηνών μεταξύ κάθε δόσης συμπλιτουξιμάμπης.

Προσαρμογές της έγχυσης σε περίπτωση IRR

Απειλητικές για τη ζωή IRR

Εάν, κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, υπάρχουν σημεία IRR που είναι απειλητική για τη ζωή ή προκαλεί αναπηρία, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής πρέπει να λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Βαριές IRR

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει βαριά IRR, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η έγχυση πρέπει να αρχίσει εκ νέου μόνο αφού έχουν υποχωρήσει όλα τα συμπτώματα. Κατά την επανέναρξη, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να είναι στο μισό του ρυθμού έγχυσης κατά τη στιγμή της εμφάνισης της IRR. Εάν ο ρυθμός είναι ανεκτός, ο ρυθμός πρέπει να αυξηθεί όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Ήπιες έως μέτριες IRR

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει κάποια ήπια έως μέτρια IRR, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να μειωθεί στο μισό του ρυθμού κατά την εμφάνιση του συμβάντος. Αυτός ο μειωμένος ρυθμός πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν ο μειωμένος ρυθμός είναι ανεκτός, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί στη συνέχεια να αυξηθεί όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Τροποποιήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης. Σε περίπτωση διακοπής της δόσης ή μείωσης του ρυθμού έγχυσης λόγω IRR, η συνολική διάρκεια της έγχυσης θα αυξηθεί, αλλά όχι η συνολική δόση.

Καθυστερημένες ή παραλειφθείσες δόσεις

Εάν μια έγχυση παραλειφθεί, πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν· η χορήγηση μετά από μια καθυστερημένη ή παραλειφθείσα δόση δεν πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Το διάστημα θεραπείας των 24 εβδομάδων (με ελάχιστο 5 μήνες) πρέπει να τηρείται μεταξύ των δόσεων (βλ. Πίνακα 1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενήλικες άνω των 55 ετών και ηλικιωμένοι

Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2), δεν θεωρείται απαραίτητη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Βriumνι σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Μετά την αραίωση, το Βriumνι χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω αποκλειστικής γραμμής. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push) ή έγχυση εφόδου (bolus).

Πίνακας 1: Δόση και χρονοδιάγραμμα

	Ποσότητα και όγκος	Ρυθμός έγχυσης	Διάρκεια¹
Πρώτη έγχυση	150 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Έναρξη στα 10 ml ανά ώρα για τα πρώτα 30 λεπτάΑύξηση στα 20 ml ανά ώρα για τα επόμενα 30 λεπτάΑύξηση στα 35 ml ανά ώρα για την επόμενη ώραΑύξηση στα 100 ml ανά ώρα για τις υπόλοιπες 2 ώρες	4 ώρες
Δεύτερη έγχυση (2 εβδομάδες αργότερα)	450 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Έναρξη στα 100 ml ανά ώρα για τα πρώτα 30 λεπτάΑύξηση στα 400 ml ανά ώρα για τα υπόλοιπα 30 λεπτά	1 ώρα
Επακόλουθες εγχύσεις (μία φορά κάθε 24 εβδομάδες)²	450 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none">Έναρξη στα 100 ml ανά ώρα για τα πρώτα 30 λεπτάΑύξηση στα 400 ml ανά ώρα για τα υπόλοιπα 30 λεπτά	1 ώρα

¹ Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να διαρκέσει περισσότερο εάν η έγχυση διακοπεί ή επιβραδυνθεί.

² Η πρώτη επακόλουθη έγχυση πρέπει να χορηγηθεί 24 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση.

Τα διαλύματα για ενδοφλέβια έγχυση παρασκευάζονται με αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος σε σάκκο έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε τελική συγκέντρωση 0,6 mg/ml για την πρώτη έγχυση και 1,8 mg/ml για τη δεύτερη έγχυση και όλες τις επακόλουθες εγχύσεις.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Βαριά ενεργή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς σε κατάσταση βαριάς ανοσοκαταστολής (βλ. παράγραφο 4.4).
- Γνωστές ενεργές κακοήθειες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR)

Τα συμπτώματα IRR μπορεί να περιλαμβάνουν πυρεξία, ρίγη, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ναυτία, κοιλιακό άλγος, ερεθισμό του λαιμού, ερύθημα και αναφυλακτική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές και ένα αντισταμινικό για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των IRR (βλ. παράγραφο 4.2). Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσθήκης ενός αντιπυρετικού (π.χ. παρακεταμόλη). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με συμπλιουξιμάμπη πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των εγχύσεων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση των δύο πρώτων εγχύσεων. Οι επακόλουθες εγχύσεις δεν απαιτούν παρακολούθηση μετά την έγχυση, εκτός εάν έχει παρατηρηθεί IRR ή/και υπερευαισθησία. Οι ιατροί πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστούν IRR έως 24 ώρες μετά την έγχυση.

Για καθοδήγηση σχετικά με τη δοσολογία για ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα IRR, βλ. παράγραφο 4.2.

Λοίμωξη

Η χορήγηση πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη.

Συνιστάται η επαλήθευση της ανοσολογικής κατάστασης του ασθενούς πριν από τη χορήγηση δόσης, δεδομένου ότι οι βαριά ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (π.χ. σημαντική ουδετεροπενία ή λεμφοπενία) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Η συμπλιουξιμάμπη ενέχει τη δυνατότητα σοβαρών, ενίοτε απειλητικών για τη ζωή ή θανατηφόρων, λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι περισσότερες από τις σοβαρές λοιμώξεις που εμφανίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) υποχώρησαν. Σημειώθηκαν 3 θάνατοι σχετιζόμενοι με λοίμωξη, όλοι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με συμπλιουξιμάμπη· οι λοιμώξεις που οδήγησαν στον θάνατο ήταν εγκεφαλίτιδα μετά από ιλαρά, πνευμονία και μετεγχειρητική σαλπινγίτιδα μετά από έκτοπη εγκυμοσύνη.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Λοίμωξη από τον ιό John Cunningham (JCV) με αποτέλεσμα PML έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντισώματα έναντι του CD20 και συσχετίζεται κυρίως με παράγοντες κινδύνου (π.χ. πληθυσμός ασθενών, λεμφοπενία, προχωρημένη ηλικία, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες).

Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν οποιαδήποτε νέα εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων, καθώς αυτά μπορεί να είναι παρόμοια με τη νόσο της ΠΣ.

Εάν πιθανολογείται PML, η χορήγηση της συμπλιουξιμάμπης πρέπει να ανασταλεί. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της σάρωσης Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) κατά προτίμηση με σκιαγραφικό μέσο (σε σύγκριση με MRI πριν από τη θεραπεία), επιβεβαιωτική εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) JCV και επαναληπτικές νευρολογικές αξιολογήσεις. Εάν επιβεβαιωθεί PML, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Επανενεργοποίηση του HBV, σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντισώματα έναντι του CD20.

Προκαταρκτικός έλεγχος για HBV πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό HBV (δηλ. ενεργή λοίμωξη που επιβεβαιώνεται από θετικά αποτελέσματα εξετάσεων HBsAg και αντι-HB) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με συμπλιουξιμάμπη. Οι ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (δηλ. αρνητικοί για HBsAg και θετικοί για πυρηνικό αντίσωμα HB, HBeAb+) ή οι οποίοι είναι φορείς του HBV (θετικοί για επιφανειακό αντιγόνο, HBsAg+) πρέπει να ζητούν τη συμβουλή ειδικών σε θέματα ηπατικής νόσου πριν από την έναρξη της θεραπείας και πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση και διαχείριση σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με ζώντα εξασθενημένα ή ζώντα εμβόλια δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όχι μέχρι την αναπλήρωση των Β-κυττάρων (βλ. παράγραφο 5.1).

Όλες οι ανοσοποιήσεις πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας για ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια και, όποτε είναι δυνατόν, τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας για αδρανοποιημένα εμβόλια.

Εμβολιασμός βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες που έλαβαν θεραπεία με συμπλιουξιμάμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Σε βρέφη μητέρων που έλαβαν θεραπεία με συμπλιουξιμάμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν πρέπει να χορηγούνται ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πριν επιβεβαιωθεί η ανάκαμψη του αριθμού των Β-κυττάρων. Η εξάντληση των Β-κυττάρων σε αυτά τα βρέφη μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους που συσχετίζονται με τα ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια. Συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων των CD19-θετικών Β-κυττάρων, σε νεογνά και βρέφη, πριν από τον εμβολιασμό.

Αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν όπως ενδείκνυται πριν την ανάκαμψη από την εξάντληση των Β-κυττάρων. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των

ανοσολογικών αποκρίσεων του εμβολίου, συμπεριλαμβανομένης της διαβούλευσης με εξειδικευμένο ειδικό, προκειμένου να καθοριστεί εάν αναπτύχθηκε προστατευτική ανοσολογική απόκριση.

Η ασφάλεια και ο χρόνος του εμβολιασμού πρέπει να συζητηθούν με τον ιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Εμβολιασμοί

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια μετά τη θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με ζώντα εξασθενημένα ή ζώντα εμβόλια δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μέχρι την αναπλήρωση των Β-κυττάρων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες

Δεν συνιστάται η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων ταυτόχρονα με την συμπλιτουξιμάμπη, εκτός από τα κορτικοστεροειδή για τη συμπτωματική θεραπεία των υποτροπών.

Κατά την έναρξη του Βριμνι μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή κατά την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά το Βριμνι, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα αλληλεπικαλυπτόμενων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις). Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Βριμνι λαμβάνοντας υπόψη τη φαρμακοδυναμική άλλων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών για την ΠΣ.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης της συμπλιτουξιμάμπης και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παρακάτω και παράγραφους 5.1 και 5.2).

Κύηση

Η συμπλιτουξιμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα υποτύπου ανοσοσφαιρίνης G1 και οι ανοσοσφαιρίνες είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση συμπλιτουξιμάμπης σε έγκυο γυναίκα. Το ενδεχόμενο αναβολής του εμβολιασμού με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να εξετάζεται για νεογνά και βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που έχουν εκτεθεί στην συμπλιτουξιμάμπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα για τον αριθμό των Β-κυττάρων σε νεογνά και βρέφη που εκτέθηκαν στην συμπλιτουξιμάμπη και η πιθανή διάρκεια της εξάντλησης των Β-κυττάρων σε νεογνά και βρέφη είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παροδική εξάντληση των περιφερικών Β-κυττάρων και λεμφοκυτταροπενία έχουν αναφερθεί σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που εκτέθηκαν σε άλλα αντισώματα έναντι του CD20 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε μελέτες προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Βriumνί πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η συμπλουξιμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ανθρώπινες IgG είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα στη συνέχεια· κατά συνέπεια, ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου. Έπειτα, η συμπλουξιμάμπη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού εάν απαιτείται κλινικά.

Γονιμότητα

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τα αναπαραγωγικά όργανα βάσει μελετών γενικής τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Βriumνί δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σημαντικές και συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι IRR (45,3%) και λοιμώξεις (55,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση της συμπλουξιμάμπης. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος και κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα συχνότητα εμφάνισης.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος	Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα, Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Πόνος στα άκρα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ¹	

¹ Συμπτώματα που αναφέρθηκαν ως IRR εντός 24 ωρών από την έγχυση περιγράφονται παρακάτω στην ενότητα «Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση».

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο δοκιμές στην ΥΠΣ, τα συμπτώματα IRR περιλάμβαναν πυρεξία, ρίγη, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ναυτία, κοιλιακό άλγος, ερεθισμό του λαιμού, ερύθημα και αναφυλακτική αντίδραση. Οι IRR ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Η επίπτωση των IRR στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη ήταν 45,3%, με την υψηλότερη επίπτωση στην πρώτη έγχυση (40,4%). Η επίπτωση των IRR ήταν 8,6% με τη δεύτερη έγχυση και μειωνόταν στη συνέχεια. Το 1,7% των ασθενών παρουσίασε IRR που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Το 0,4% των ασθενών παρουσίασε IRR που ήταν σοβαρές. Δεν υπήρξαν θανατηφόρες IRR.

Λοίμωξη

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο δοκιμές στην ΥΠΣ, η αναλογία των ασθενών που παρουσίασαν σοβαρή λοίμωξη με την συμπλιτουξιμάμπη ήταν 5,0% σε σύγκριση με 2,9% στην ομάδα της τεριφλουνομίδης. Το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεριφλουνομίδα (55,8% έναντι 54,4%, αντίστοιχα). Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και αφορούσαν κυρίως λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (ως επί το πλείστον ρινοφαρυγγίτιδα και βρογχίτιδα). Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος εμφανίστηκαν στο 33,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη και στο 31,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεριφλουνομίδα. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος εμφανίστηκαν στο 5,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη και στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεριφλουνομίδα.

Ανωμαλίες εργαστηριακών εξετάσεων

Μείωση των ανοσοσφαιρινών

Στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο δοκιμές στην ΥΠΣ, η θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη οδήγησε σε μείωση των ολικών ανοσοσφαιρινών κατά την ελεγχόμενη περίοδο των μελετών, κυρίως λόγω της μείωσης της IgM. Η αναλογία των ασθενών κατά την έναρξη που ανέφεραν IgG, IgA και IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη ήταν 6,3%, 0,6% και 1,1%, αντίστοιχα. Μετά τη θεραπεία, η αναλογία των ασθενών που έλαβαν

θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη οι οποίοι ανέφεραν IgG, IgA και IgM κάτω από το LLN στις 96 εβδομάδες ήταν 6,5%, 2,4% και 20,9%, αντίστοιχα.

Λεμφοκύτταρα

Στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο δοκιμές στην ΥΠΣ, παροδική μείωση των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε στο 91% των ασθενών με συμπλιτουξιμάμπη την Εβδομάδα 1. Η πλειονότητα των μειώσεων των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για έναν δεδομένο ασθενή που έλαβε θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη και υποχώρησαν έως την Εβδομάδα 2, οπότε μόνο το 7,8% των ασθενών ανέφερε μείωση των λεμφοκυττάρων. Όλες οι μειώσεις των λεμφοκυττάρων ήταν Βαθμού 1 (< LLN 800 κύτταρα/mm³) και 2 (μεταξύ 500 και 800 κυττάρων/mm³) σε βαρύτητα.

Αριθμοί ουδετεροφίλων

Στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο δοκιμές στην ΥΠΣ, μείωση των αριθμών των ουδετεροφίλων < LLN παρατηρήθηκε στο 15% των ασθενών με συμπλιτουξιμάμπη σε σύγκριση με το 22% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεριφλουνομίδη. Η πλειονότητα των μειώσεων των ουδετεροφίλων ήταν παροδικές (παρατηρήθηκαν μόνο μία φορά για έναν δεδομένο ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη) και ήταν Βαθμού 1 (μεταξύ < LLN και 1.500 κυττάρων/mm³) και 2 (μεταξύ 1.000 και 1.500 κυττάρων/mm³) σε βαρύτητα. Περίπου το 1% των ασθενών στην ομάδα συμπλιτουξιμάμπης εμφάνισε ουδετεροπενία Βαθμού 4 έναντι 0% στην ομάδα τεριφλουνομίδης. Ένας ασθενής με συμπλιτουξιμάμπη με ουδετεροπενία Βαθμού 4 (< 500 κύτταρα/mm³) χρειάστηκε ειδική θεραπεία με παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές δοκιμές στην ΥΠΣ με δόσεις υψηλότερες από την εγκεκριμένη ενδοφλέβια δόση της συμπλιτουξιμάμπης. Η υψηλότερη δόση που έχει δοκιμαστεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ΥΠΣ είναι 600 mg (μελέτη εύρεσης δόσης φάσης II στην ΥΠΣ). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας για την συμπλιτουξιμάμπη στις βασικές κλινικές μελέτες.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας· η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για IRR (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AG14.

Μηχανισμός δράσης

Η συμπλιτουξιμάμπη είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει εκλεκτικά τα κύτταρα που εκφράζουν το CD20.

Το CD20 είναι ένα κυτταρικό επιφανειακό αντιγόνο, το οποίο εντοπίζεται στα προ-B-κύτταρα, τα ώριμα B-κύτταρα και τα μνημονικά B-κύτταρα, αλλά δεν εκφράζεται στα λεμφοειδή αρχέγονα κύτταρα και τα πλασματοκύτταρα. Η σύνδεση της συμπλιτουξιμάμπης στο CD20 επάγει τη λύση των CD20+ B-κυττάρων κυρίως μέσω της εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταροδιαμεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC) και, σε μικρότερο βαθμό, μέσω της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC). Λόγω ενός ειδικού μοτίβου γλυκοζυλίωσης της Fc περιοχής της, η συμπλιτουξιμάμπη εμφανίζει αυξημένη συγγένεια για τον FcγRIIIa (CD16) και την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική κυτταρόλυση έναντι των B-κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη οδηγεί σε ταχεία εξάντληση των CD19+ κυττάρων στο αίμα από την πρώτη ημέρα μετά τη θεραπεία, ως αναμενόμενη φαρμακολογική επίδραση. Αυτό διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Για την καταμέτρηση των B-κυττάρων χρησιμοποιείται το CD19, καθώς η παρουσία της συμπλιτουξιμάμπης παρεμβάλλεται στην αναγνώριση του CD20 από την ανάλυση.

Στις μελέτες Φάσης III, η θεραπεία με συμπλιτουξιμάμπη οδήγησε σε διάμεση μείωση των αριθμών των CD19+ B-κυττάρων κατά 97% από τις τιμές έναρξης μετά την πρώτη έγχυση και στις δύο μελέτες, και παρέμειναν εξαντλημένα σε αυτό το επίπεδο για όλη τη διάρκεια της χορήγησης δόσεων.

Στις μελέτες Φάσης III, μεταξύ κάθε δόσης συμπλιτουξιμάμπης, το 5,5% των ασθενών εμφάνισε αναπλήρωση των B-κυττάρων (> κατώτερο φυσιολογικό όριο [LLN] ή αρχική τιμή) τουλάχιστον σε ένα χρονικό σημείο.

Ο μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης μετά την τελευταία έγχυση συμπλιτουξιμάμπης στις μελέτες Φάσης III υποδεικνύει ότι ο διάμεσος χρόνος μέχρι την αναπλήρωση των B-κυττάρων (επιστροφή στη τιμή έναρξης/LLN, όποιο συνέβη πρώτο) ήταν 70 εβδομάδες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συμπλιτουξιμάμπης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, διπλού εικονικού φαρμάκου, ελεγχόμενες με δραστικό συγκριτικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (ULTIMATE I και ULTIMATE II), με πανομοιότυπο σχεδιασμό, σε ασθενείς με ΥΠΣ (σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald 2010) και ενδείξεις δραστηριότητας της νόσου (όπως ορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά) εντός των δύο προηγούμενων ετών. Ο σχεδιασμός της μελέτης και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι ασθενείς προβλεπόταν να λάβουν είτε: (1) συμπλιτουξιμάμπη 450 mg συν από στόματος εικονικό φάρμακο· ή (2) περιφλουνομίδη 14 mg συν έγχυση εικονικού φαρμάκου. Η από στόματος θεραπεία (δραστικό ή εικονικό φάρμακο) προβλεπόταν να ξεκινήσει την Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 και η θεραπεία προβλεπόταν να συνεχιστεί μέχρι την τελευταία ημέρα της Εβδομάδας 95. Οι εγχύσεις (δραστικό ή εικονικό φάρμακο) προβλεπόταν να ξεκινήσουν την Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 στα 150 mg, στη συνέχεια να αυξηθούν στα 450 mg την Εβδομάδα 3 Ημέρα 15, και να συνεχιστούν στα 450 mg την Εβδομάδα 24, την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 72.

Πίνακας 3: Σχεδιασμός της μελέτης, δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη

Όνομα μελέτης	Μελέτη 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Μελέτη 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Σχεδιασμός της μελέτης				
Πληθυσμός της μελέτης	Ασθενείς με ΥΠΣ			
Ιστορικό νόσου κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο	Τουλάχιστον δύο υποτροπές εντός των δύο προηγούμενων ετών, μία υποτροπή εντός του προηγούμενου έτους, ή η παρουσία βλάβης που ενισχύεται με γαδολίνιο (Gd) σε T1 κατά το προηγούμενο έτος: EDSS* μεταξύ 0 έως και 5,5			
Διάρκεια της μελέτης	2 έτη			
Ομάδες θεραπείας	Ομάδα Α: IV έγχυση ουμπλιτουξιμάμπης 450 mg + από στόματος εικονικό φάρμακο Ομάδα Β: Από στόματος τεριφλουνομίδη 14 mg + IV έγχυση εικονικού φαρμάκου			
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη	Ουμπλιτουξιμάμπη 450 mg (n = 271)	Τεριφλουνομίδη 14 mg (n = 274)	Ουμπλιτουξιμίδη 450 mg (n = 272)	Τεριφλουνομίδη 14 mg (n = 272)
Μέση ηλικία (έτη)	36,2	37,0	34,5	36,2
Ηλικιακό εύρος (έτη) κατά την έναρξη	18-55	18-55	18-55	18-55
Κατανομή φύλου (% άνδρες/% γυναίκες)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Μέση/διάμεση διάρκεια νόσου από τη διάγνωση (έτη)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι ως προς προηγούμενη τροποποιητική της νόσου θεραπεία (%)**	40,2	40,9	49,3	43,0
Μέσος αριθμός υποτροπών κατά το τελευταίο έτος	1,3	1,4	1,3	1,2
Μέση EDSS*	2,96	2,89	2,80	2,96
Αναλογία ασθενών με βλάβες που ενισχύονται με Gd σε T1	43,2	42,3	51,8	49,6

* Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale)

** Ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με καμία φαρμακευτική αγωγή για ΥΠΣ κατά τα 5 έτη πριν από την τυχαιοποίηση.

Τα βασικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας, κλινικά και MRI, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η ουμπλιτουξιμάμπη κατέστειλε σημαντικά τις υποτροπές και την υποκλινική δραστηριότητα της νόσου μετρούμενη με MRI σε σύγκριση με την από στόματος τεριφλουνομίδη 14 mg.

Πίνακας 4: Βασικά καταληκτικά σημεία, κλινικά και MRI, από τις μελέτες ULTIMATE I και ULTIMATE II

	Μελέτη 1 (ULTIMATE I)		Μελέτη 2 (ULTIMATE II)	
Καταληκτικά σημεία	Ουμπλιτουξιμάμπη 450 mg	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Ουμπλιτουξιμάμπη 450 mg	Τεριφλουνομίδη 14 mg
Κλινικά καταληκτικά σημεία¹				
Ετησιοποιημένος ρυθμός υποτροπών (ARR) (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,076	0,188	0,091	0,178
Σχετική μείωση	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Αναλογία ασθενών χωρίς υποτροπή στις 96 εβδομάδες	86%	74%	87%	72%
Αναλογία ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε διάστημα 12 εβδομάδων ^{2,3}	5,2% ουμπλιτουξιμάμπη έναντι 5,9% τεριφλουνομίδη			
Μείωση κινδύνου (συγκεντρωτική ανάλυση) ⁴	16% (p = 0,5099)			
Αναλογία ασθενών χωρίς ενδείξεις δραστηριότητας νόσου (NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
Καταληκτικά σημεία MRI⁵				
Μέσος αριθμός βλαβών που ενισχύονται με Gd σε T1 ανά σάρωση MRI ⁶	0,016	0,491	0,009	0,250
Σχετική μείωση	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Μέσος αριθμός νέων ή/και διευρυνόμενων υπερενισχυμένων βλαβών σε T2 ανά σάρωση MRI ⁶	0,213	2,789	0,282	2,831
Σχετική μείωση	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

¹ Με βάση τον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (mITT), ο οποίος ορίζεται ως όλοι οι τυχαίοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία έγχυση του φαρμάκου της μελέτης και είχαν μία αξιολόγηση αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και μετά την έναρξη. ULTIMATE I: ουμπλιτουξιμάμπη (N = 271), τεριφλουνομίδη (N = 274). ULTIMATE II: ουμπλιτουξιμάμπη (N = 272), τεριφλουνομίδη (N = 272).

² Δεδομένα που συγκεντρώθηκαν προοπτικά από τη Μελέτη 1 και τη Μελέτη 2: ουμπλιτουξιμάμπη (N = 543), τεριφλουνομίδη (N = 546).

³ Ορίζεται ως αύξηση κατά 1,0 μονάδα ή περισσότερο από την βαθμολογία EDSS έναρξης για ασθενείς με βαθμολογία έναρξης 5,5 ή λιγότερο, ή κατά 0,5 ή περισσότερο όταν η βαθμολογία

έναρξης είναι μεγαλύτερη από 5,5, εκτιμήσεις Kaplan-Meier την Εβδομάδα 96.

⁴ Με βάση τον λόγο κινδύνου.

⁵ Με βάση τον πληθυσμό mITT μαγνητικής τομογραφίας (ασθενείς mITT που έχουν μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη και μετά την έναρξη). ULTIMATE I: συμπλιουξιμάμπη (N = 265), τεριφλουνομίδη (N = 270). ULTIMATE II: συμπλιουξιμάμπη (N = 272), τεριφλουνομίδη (N = 267).

⁶ Κατά την Εβδομάδα 96.

⁷ Ονομαστική τιμή p.

Ανοσογονικότητα

Δείγματα ορού από ασθενείς με ΥΠΣ εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι της συμπλιουξιμάμπης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Το 81% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συμπλιουξιμάμπη βρέθηκε θετικό για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 96 εβδομάδων σε κλινικές δοκιμές αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Τα ADA ήταν γενικά παροδικά (την Εβδομάδα 96, το 18,5% των ασθενών ήταν θετικό για ADA). Εξουδετερωτική δραστηριότητα ανιχνεύθηκε στο 6,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συμπλιουξιμάμπη. Η παρουσία ADA ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων δεν είχε κανέναν παρατηρήσιμο αντίκτυπο στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της συμπλιουξιμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την συμπλιουξιμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στις μελέτες της ΥΠΣ, η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της συμπλιουξιμάμπης μετά από επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες εγχύσεις περιγράφηκε από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με αποβολή πρώτης τάξης και με ΦΚ παραμέτρους τυπικές για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1. Η έκθεση στην συμπλιουξιμάμπη αυξήθηκε με τρόπο ανάλογο προς τη δόση (δηλ. γραμμική φαρμακοκινητική) στο δοσολογικό εύρος 150 έως 450 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ. Η χορήγηση 150 mg συμπλιουξιμάμπης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης την Ημέρα 1 ακολουθούμενη από 450 mg συμπλιουξιμάμπης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα μίας ώρας την Ημέρα 15, την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 48 οδήγησε σε γεωμετρική μέση AUC σταθερής κατάστασης 3.000 µg/ml ανά ημέρα (CV = 28%) και μέση μέγιστη συγκέντρωση 139 µg/ml (CV = 15%).

Απορρόφηση

Η συμπλιουξιμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της συμπλιουξιμάμπης, ο κεντρικός όγκος κατανομής εκτιμήθηκε σε 3,18 l και ο περιφερικός όγκος κατανομής εκτιμήθηκε σε 3,6 l.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της συμπλιουξιμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα, καθώς τα αντισώματα αποβάλλονται κυρίως μέσω καταβολισμού (δηλ. διάσπασης σε πεπτίδια και αμινοξέα).

Αποβολή

Μετά την ενδοφλέβια έγχυση 150 mg ουμπλιτουξιμάμπης την Ημέρα 1 ακολουθούμενη από 450 mg ουμπλιτουξιμάμπης την Ημέρα 15, την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 48, η μέση τελική ημίσεια ζωή αποβολής της ουμπλιτουξιμάμπης εκτιμήθηκε σε 22 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ουμπλιτουξιμάμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών.

Ενήλικες άνω των 55 ετών

Δεν υπάρχουν αποκλειστικές ΦΚ μελέτες της ουμπλιτουξιμάμπης σε ασθενείς ≥ 55 ετών λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες της ουμπλιτουξιμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με μέτρια και βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η ουμπλιτουξιμάμπη δεν απεκκρίνεται μέσω των ούρων, δεν αναμένεται ότι οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα χρειαστούν τροποποίηση της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες της ουμπλιτουξιμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Δεδομένου ότι ο ηπατικός μεταβολισμός των μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως η ουμπλιτουξιμάμπη είναι ασήμαντος, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται ότι οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα χρειαστούν τροποποίηση της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τις μελέτες μεταλλαξιγένεσης *in vitro*. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης με την ουμπλιτουξιμάμπη.

Σε μια μελέτη αυξημένης προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης, σε εγκυμονούντες πιθήκους *cynomolgus* χορηγήθηκαν εβδομαδιαίες ενδοφλέβιες δόσεις 30 mg/kg ουμπλιτουξιμάμπης (που αντιστοιχούν σε AUC 26 φορές την AUC σε ασθενείς με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση) κατά τη διάρκεια είτε του πρώτου, είτε του δεύτερου, είτε του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, γεγονός που οδήγησε σε κατάσταση ετοιμοθάνατης μητέρας και απώλεια εμβρύου. Οι παθολογοανατομικές παρατηρήσεις στις μητέρες που εκτέθηκαν αφορούσαν πολλαπλά οργανικά συστήματα (θρόμβοι σε πολλαπλά όργανα, αγγειακή νέκρωση στο έντερο και το ήπαρ, φλεγμονή και οίδημα στους πνεύμονες και την καρδιά), καθώς και τον πλακούντα, και τα ευρήματα αυτά ήταν σε συμφωνία με ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δευτερογενείς της ανοσογονικότητας.

Ανωμαλίες του βρέφους απουσίαζαν στις μητέρες που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Σχετιζόμενες με την ουμπλιτουξιμάμπη εξωτερικές, σπλαγγχνικές και σκελετικές ανωμαλίες σημειώθηκαν σε δύο βρέφη από μητέρες που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Οι ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις αποκάλυψαν

ελάχιστη έως μέτρια εκφύλιση/νέκρωση στον εγκέφαλο. Τα εμβρυϊκά ευρήματα περιλάμβαναν συσπάσεις και μη φυσιολογική κάμψη πολλαπλών άκρων και ουράς, βραχυμένη κάτω γνάθο, επιμήκη θόλο του κρανίου, διεύρυνση των αυτιών ή/και κρανιογναθικές ανωμαλίες που αποδόθηκαν σε εγκεφαλική νέκρωση. Αυτά τα ευρήματα δυνητικά σχετίζονται με την ανοσογονική απόκριση της συμπλιτουξιμάμπης στις μητέρες, η οποία επηρέασε την πλακουντιακή ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών.

Η παρουσία συμπλιτουξιμάμπης στο μητρικό γάλα δεν αξιολογήθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο (E 331)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) (E 507)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C – 8°C και ακολούθως για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Από μικροβιολογική άποψη, η παρασκευασμένη έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C και ακολούθως για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην ανακινείτε και μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6 ml πυκνό διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο. Συσκευασία του 1 ή των 3 φιαλιδίων. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες αραιώσης

Το Βriumνί πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με άσηπτη τεχνική. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Το προϊόν προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Να μη χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν παρουσιάζει δυσχρωμία ή εάν περιέχει ξένη σωματιδιακή ύλη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιωθεί πριν τη χορήγηση. Το διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση παρασκευάζεται με αραιώση του προϊόντος σε σάκκο έγχυσης που περιέχει ισότονο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της συμπλιτουξιμάμπης και των σάκκων πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) ή πολυολεφίνης (PO) και των σετ ενδοφλέβιας χορήγησης.

Για την πρώτη έγχυση, αραιώστε ένα φιαλίδιο του προϊόντος στον σάκκο έγχυσης (150 mg / 250 ml) σε τελική συγκέντρωση περίπου 0,6 mg/ml.

Για επακόλουθες εγχύσεις, αραιώστε τρία φιαλίδια του προϊόντος στον σάκκο έγχυσης (450 mg / 250 ml) σε τελική συγκέντρωση περίπου 1,8 mg/ml.

Πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C).

Σε περίπτωση που η ενδοφλέβια έγχυση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί την ίδια ημέρα, το υπολειπόμενο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Samsung Biologics Co., Ltd.
300 Songo bio-daero Yeonsu-gu
Incheon, Νότια Κορέα 21987

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Millmount Healthcare
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
Ιρλανδία
K32 YD60

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Briumvi 150 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
συμπλιτουξιμάμπη
150 mg/6 ml
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg συμπλιτουξιμάμπης σε 6 ml (25 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο
Πολυσορβικό 80
Υδροχλωρικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
150 mg/6 ml
1 φιαλίδιο
3 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1730/001 (συσκευασία 1 φιαλιδίου)

EU/1/23/1730/002 (συσκευασία 3 φιαλιδίων)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Briumvi 150 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, στείρο πυκνό διάλυμα
συμπλιτουζιμάμπη
Για ενδοφλέβια IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

150 mg/6 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Briumvi 150 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Ουμπλιτουξιμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Briumvi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Briumvi
3. Πώς χορηγείται το Briumvi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Briumvi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Briumvi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Briumvi

Το Briumvi περιέχει τη δραστική ουσία ουμπλιτουξιμάμπη. Είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα αντισώματα λειτουργούν με το να προσκολλώνται σε ειδικούς στόχους στο σώμα σας.

Ποια είναι η χρήση του Briumvi

Το Briumvi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ), όπου ο ασθενής έχει εξάρσεις (υποτροπές) που ακολουθούνται από περιόδους με ηπιότερα ή καθόλου συμπτώματα.

Τι είναι η Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα, ιδίως τα νεύρα στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Στην ΠΣ, λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται Β-κύτταρα και αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος (το αμυντικό σύστημα του οργανισμού) λειτουργούν λανθασμένα και επιτίθενται στο προστατευτικό στρώμα (που ονομάζεται έλυτρο μυελίνης) γύρω από τα νευρικά κύτταρα, προκαλώντας φλεγμονή και βλάβη. Η διάσπαση του έλυτρο μυελίνης εμποδίζει τα νεύρα να λειτουργούν σωστά και προκαλεί τα συμπτώματα της ΠΣ. Τα συμπτώματα της ΠΣ εξαρτώνται από το μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος που έχει προσβληθεί και μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα με τη βάδιση και την ισορροπία, μυϊκή αδυναμία, μούδιασμα, διπλή και θολή όραση, κακό συντονισμό και προβλήματα με την ουροδόχο κύστη.

Στις υποτροπιάζουσες μορφές της ΠΣ, ο ασθενής έχει επαναλαμβανόμενα επεισόδια συμπτωμάτων (υποτροπές) που μπορεί να εμφανιστούν ξαφνικά μέσα σε λίγες ώρες ή αργά σε διάστημα αρκετών ημερών. Τα συμπτώματα εξαφανίζονται ή βελτιώνονται μεταξύ των υποτροπών, αλλά η βλάβη μπορεί να συσσωρευτεί και να οδηγήσει σε μόνιμη αναπηρία.

Πώς δρα το Briumvi;

Το Briumvi λειτουργεί με το να προσκολλάται σε έναν στόχο που ονομάζεται CD20 στην επιφάνεια των Β-κυττάρων. Τα Β-κύτταρα είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Στην πολλαπλή σκλήρυνση, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στο προστατευτικό στρώμα γύρω από τα νευρικά κύτταρα. Τα Β-κύτταρα συμμετέχουν σε αυτή τη διεργασία. Το Briumvi στοχεύει και αφαιρεί τα Β-κύτταρα και έτσι μειώνει την πιθανότητα υποτροπής, ανακουφίζει από τα συμπτώματα και επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Briumvi

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Briumvi:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην συμπλιουξιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- εάν πάσχετε από βαριά λοίμωξη,
- εάν σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε βαριά προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα, ή
- εάν έχετε καρκίνο.

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Briumvi.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Briumvi εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Briumvi ή μπορεί να αποφασίσει ότι δεν μπορείτε να λάβετε το Briumvi εάν:

- έχετε κάποια **λοίμωξη**. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη πριν σας χορηγήσει το Briumvi.
- είχατε ποτέ **ηπατίτιδα Β** ή είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β. Ο λόγος είναι ότι φάρμακα όπως το Briumvi μπορούν να προκαλέσουν την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Πριν από τη θεραπεία σας με το Briumvi, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν διατρέχετε κίνδυνο λοίμωξης από ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς που είχαν ηπατίτιδα Β ή είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β θα υποβληθούν σε εξέταση αίματος και θα παρακολουθούνται από γιατρό για σημεία λοίμωξης από ηπατίτιδα Β.
- σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα κάποιο εμβόλιο ή ενδέχεται να σας χορηγηθεί εμβόλιο στο εγγύς μέλλον.
- έχετε **καρκίνο** ή εάν είχατε καρκίνο στο παρελθόν. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει τη θεραπεία σας με το Briumvi.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

- Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με το Briumvi είναι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, τύποι αλλεργικών αντιδράσεων που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη χορήγηση ενός φαρμάκου. Αυτές μπορεί να είναι σοβαρές.
- Στα συμπτώματα μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνονται:
 - κνησμός στο δέρμα
 - κνίδωση
 - ερυθρότητα του προσώπου ή του δέρματος

- ερεθισμός του λαιμού
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - πρήξιμο της γλώσσας ή του λαιμού
 - συριγμός
 - ρίγη
 - πυρετός
 - πονοκέφαλος
 - ζάλη
 - αίσθημα λιποθυμίας
 - ναυτία
 - πόνος στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά)
 - γρήγορος καρδιακός παλμός.
- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν έχετε ή νομίζετε ότι μπορεί να έχετε οποιαδήποτε αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση.** Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως 24 ώρες μετά την έγχυση.
 - Για τη μείωση του κινδύνου αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει άλλα φάρμακα πριν από κάθε έγχυση του Briumvi (βλ. παράγραφο 3) και θα σας παρακολουθεί στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης.
 - Εάν εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να διακόψει ή να επιβραδύνει τον ρυθμό της έγχυσης.

Λοιμώξεις

- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Briumvi εάν έχετε ή νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη. Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη πριν σας χορηγήσει το Briumvi.
- Μπορεί να παρουσιάζετε λοιμώξεις πιο εύκολα με το Briumvi. Ο λόγος είναι ότι τα ανοσοκύτταρα που στοχεύει το Briumvi βοηθούν επίσης στην καταπολέμηση των λοιμώξεων.
- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν έχετε λοίμωξη ή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Briumvi:**
 - πυρετός ή ρίγη
 - βήχας που δεν υποχωρεί
 - έρπης (όπως επιχείλιος έρπης, έρπης ζωστήρας ή έρπης των γεννητικών οργάνων)
- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν νομίζετε ότι η ΠΣ σας επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα.** Αυτό ισχύει εξαιτίας μιας πολύ σπάνιας και απειλητικής για τη ζωή εγκεφαλικής λοίμωξης, που ονομάζεται «προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια» (PML), η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της ΠΣ. Η PML μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν φάρμακα όπως το Briumvi και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΣ.
- **Ενημερώστε τον/τη σύντροφό σας ή τον φροντιστή σας** σχετικά με τη θεραπεία σας με το Briumvi. Μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα PML που δεν έχετε παρατηρήσει εσείς, όπως είναι κενά μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στη βάρδιση, απώλεια όρασης, μεταβολές στον τρόπο ομιλίας, τα οποία θα πρέπει να διερευνήσει ο γιατρός σας.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα κάποιο εμβόλιο ή ενδέχεται να σας χορηγηθεί εμβόλιο στο εγγύς μέλλον.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν χρειάζεστε τυχόν εμβολιασμούς πριν από την έναρξη της θεραπείας σας με το Briumvi. Πρέπει να λάβετε έναν τύπο εμβολίου που ονομάζεται ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας σας με το Briumvi. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Briumvi, δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια μέχρι να σας πει ο γιατρός σας ότι το ανοσοποιητικό σας σύστημα δεν είναι πλέον εξασθενημένο.

- Όταν είναι δυνατόν, πρέπει να λάβετε άλλους τύπους εμβολίου που ονομάζονται αδρανοποιημένα εμβόλια τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας σας με το Briumvi. Εάν επιθυμείτε να λάβετε οποιαδήποτε αδρανοποιημένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Briumvi, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Briumvi δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Ο λόγος είναι ότι δεν έχει ακόμα μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Briumvi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ιδιαίτερα ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως χημειοθεραπεία, ανοσοκατασταλτικά (εκτός από κορτικοστεροειδή) ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΣ. Ο λόγος είναι ότι αυτά μπορεί να έχουν πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα.
- εάν σκοπεύετε να λάβετε οποιουσδήποτε εμβολιασμούς (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» παραπάνω).

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Briumvi.

Κόηση και θηλασμός

- Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Briumvi εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο λόγος είναι ότι το Briumvi μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να επηρεάσει το μωρό σας.
- Μην χρησιμοποιήσετε το Briumvi εάν είστε έγκυος εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος από τη λήψη του Briumvi έναντι του κινδύνου για το μωρό σας.
- Εάν έχετε μωρό και λάβατε το Briumvi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό του μωρού σας σχετικά με τη λήψη του Briumvi, ώστε να μπορέσει να σας συστήσει τότε πρέπει να εμβολιαστεί το μωρό σας.
- Δεν είναι γνωστό εάν το Briumvi περνά στο μητρικό γάλα σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο σίτισης του βρέφους σας εάν παίρνετε το Briumvi.

Αντισύλληψη για γυναίκες

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος (να συλλάβετε), πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη:

- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Briumvi και
- για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία σας έγχυση του Briumvi.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Briumvi είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

Το Briumvi περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Briumvi

Το Briumvi θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη χρήση αυτής της θεραπείας. Θα σας παρακολουθούν στενά ενώ σας χορηγείται αυτό το φάρμακο. Αυτό γίνεται σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Briumvi θα σας χορηγείται πάντα ως στάγδην έγχυση (ενδοφλέβια έγχυση).

Φάρμακα που θα λάβετε πριν σας χορηγηθεί το Briumvi

Πριν σας χορηγηθεί το Briumvi, θα λάβετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη ή τη μείωση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παραγράφους 2 και 4 για πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση).

Θα λάβετε ένα κορτικοστεροειδές και ένα αντισταμινικό πριν από κάθε έγχυση και μπορεί επίσης να λάβετε άλλα φάρμακα για τη μείωση του πυρετού.

Σε ποια ποσότητα και πόσο συχνά θα σας χορηγείται το Briumvi

- Η πρώτη δόση του Briumvi θα είναι 150 mg. Αυτή η έγχυση θα διαρκέσει 4 ώρες.
- Η δεύτερη δόση του Briumvi θα είναι 450 mg και θα χορηγηθεί 2 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση. Αυτή η έγχυση θα διαρκέσει 1 ώρα.
- Η επακόλουθη δοσολόγηση του Briumvi θα είναι 450 mg χορηγούμενα 24 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση και στη συνέχεια κάθε 24 εβδομάδες. Αυτές οι εγχύσεις θα διαρκέσουν 1 ώρα.

Πώς χορηγείται το Briumvi

- Το Briumvi θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο. Το Briumvi πρέπει να αραιωθεί πριν σας χορηγηθεί. Η αραιώση θα γίνεται από επαγγελματία υγείας. Θα χορηγηθεί ως έγχυση σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).
- Θα βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση ενώ σας χορηγείται το Briumvi και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη χορήγηση των δύο πρώτων εγχύσεων. Αυτό γίνεται σε περίπτωση που έχετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά εάν έχετε μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, ανάλογα με το πόσο σοβαρή είναι (βλ. παραγράφους 2 και 4 για πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση).

Εάν παραλείψετε μια έγχυση του Briumvi

- Εάν παραλείψετε μια έγχυση του Briumvi, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για να κανονίσετε να τη λάβετε το συντομότερο δυνατόν. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη έγχυσή σας.
- Για να επωφεληθείτε πλήρως από το Briumvi, είναι σημαντικό να λαμβάνετε κάθε έγχυση όταν προβλέπεται.

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με το Briumvi

- Είναι σημαντικό να συνεχίσετε τη θεραπεία σας για όσο διάστημα εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σας βοηθάει.
- Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα Β-κυττάρων. Αφού σταματήσετε τη θεραπεία με το Briumvi, μπορεί να εξακολουθήσετε να παρουσιάζετε τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες έως ότου τα Β-κύτταρά σας επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα.
- Πριν ξεκινήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, ενημερώστε τον γιατρό σας πότε λάβατε την τελευταία σας έγχυση του Briumvi.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Briumνί:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

- Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με το Briumνί (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ήπιες αντιδράσεις, αλλά μπορεί να εμφανιστούν ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις.
- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρουσιάσετε σημεία ή συμπτώματα αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως 24 ώρες μετά την έγχυση.** Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται, ενδεικτικά, τα εξής:
 - κνησμός στο δέρμα
 - κνίδωση
 - ερυθρότητα του προσώπου ή του δέρματος
 - ερεθισμός του λαιμού
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - πρήξιμο της γλώσσας ή του λαιμού
 - συριγμός
 - ρίγη
 - πυρετός
 - πονοκέφαλος
 - ζάλη
 - αίσθημα λιποθυμίας
 - ναυτία
 - πόνος στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά)
 - γρήγορος καρδιακός παλμός.
- Εάν έχετε μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, θα σας χορηγηθούν φάρμακα για την αντιμετώπισή της και η έγχυση ενδέχεται να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί. Όταν η αντίδραση σταματήσει, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Εάν η αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση είναι απειλητική για τη ζωή, ο γιατρός σας θα διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με το Briumνί.

Λοιμώξεις

- Μπορεί να παρουσιάζετε λοιμώξεις πιο εύκολα με το Briumνί. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι σοβαρές. Οι ακόλουθες λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Briumνί στην ΠΣ:
 - **Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
 - λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού)
 - λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (λοιμώξη των αεραγωγών)

- **Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
 - λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (λοιμώξη των πνευμόνων, όπως βρογχίτιδα ή πνευμονία)
 - ερπητικές λοιμώξεις (επιχείλιος έρπης ή έρπης ζωστήρας)
- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης:
 - πυρετός ή ρίγη
 - βήχας που δεν υποχωρεί
 - έρπης (όπως επιχείλιος έρπης, έρπης ζωστήρας ή έρπης των γεννητικών οργάνων)

Ο γιατρός σας θα περιμένει μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη πριν σας χορηγήσει το Briumvi.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετεροφίλων, ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων)
- πόνος στα άκρα (χέρια ή πόδια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Briumvi

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Το Briumvi θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική υπό τις ακόλουθες συνθήκες:

- Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Αυτό το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Δεν πρέπει να καταψύχεται. Το φιαλίδιο πρέπει να φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Συνιστάται το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραίωση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του επαγγελματία υγείας και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C και ακολούθως 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Briumvi

- Η δραστική ουσία είναι η συμπλιτουξιμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150 mg συμπλιτουξιμάμπης σε 6 ml σε συγκέντρωση 25 mg/ml.

- Τα άλλα συστατικά είναι γλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο, πολυσορβικό 80, υδρογλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Briumni και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Briumni είναι διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.
- Παρέχεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 3 φιαλίδια (γυάλινα φιαλίδια πυκνού διαλύματος 6 ml). Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Millmount Healthcare
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
Ιρλανδία
K32 YD60

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics PC
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics PC
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.:+ 43 (0) 2236 320038

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Διαβάστε την ΠΧΠ για πρόσθετες πληροφορίες.

Δοσολογία




- Πρώτη και δεύτερη δόση

Η πρώτη δόση χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση 150 mg (πρώτη έγχυση), ακολουθούμενη από μια ενδοφλέβια έγχυση 450 mg 2 εβδομάδες αργότερα (δεύτερη έγχυση).

- Επακόλουθες δόσεις

Οι επακόλουθες δόσεις του Briumni χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 450 mg κάθε 24 εβδομάδες (Πίνακας 1). Η πρώτη επακόλουθη δόση των 450 mg πρέπει να χορηγηθεί 24 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση. Πρέπει να τηρείται ελάχιστο διάστημα 5 μηνών μεταξύ κάθε δόσης Briumni.

Εικόνα 1: Δόση και χρονοδιάγραμμα του Briumni

Πρώτη έγχυση Ημέρα 1	Δεύτερη έγχυση Ημέρα 15	Επακόλουθες εγχύσεις Κάθε 6 μήνες
		

Διαχείριση IRR πριν από την έγχυση

- Η θεραπεία με το Briumni πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από έμπειρο επαγγελματία υγείας με πρόσβαση στην κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση βαριών αντιδράσεων, όπως σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR).
- Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για IRR

Οι ακόλουθες δύο προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση του Briumni για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των IRR:

- 100 mg μεθυλπρεδνισολόνη ή 10-20 mg δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο) περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Briumni·
- διφαινυδραμίνη περίπου 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση του Briumni·

Επιπλέον, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με ένα αντιτυρετικό (π.χ. παρακεταμόλη).

Οδηγίες αραιώσης

- Το Briumni πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας με άσηπτη τεχνική. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Το προϊόν προορίζεται για μία χρήση μόνο.
- Να μη χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν παρουσιάζει δυσχρωμία ή εάν το διάλυμα περιέχει ξένη σωματιδιακή ύλη.
- Το φαρμακευτικό προϊόν Briumni πρέπει να αραιωθεί πριν τη χορήγηση. Τα διαλύματα του Briumni για ενδοφλέβια χορήγηση παρασκευάζονται με αραιώση του προϊόντος σε σάκκο

έγχυσης που περιέχει ισότονο χλωριούχο νάτριο 0,9%. Για την πρώτη έγχυση, αραιώστε ένα φιαλίδιο του προϊόντος στον σάκκο έγχυσης (150 mg/250 ml) σε τελική συγκέντρωση περίπου 0,6 mg/ml. Για επακόλουθες εγχύσεις, αραιώστε τρία φιαλίδια του προϊόντος στον σάκκο έγχυσης (450 mg/250 ml) σε τελική συγκέντρωση περίπου 1,8 mg/ml.

- Πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου.

Τρόπος χορήγησης

- Μετά την αραιώση, το Briumni χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω αποκλειστικής γραμμής.
- Οι εγχύσεις του Briumni δεν πρέπει να χορηγούνται ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push) ή έγχυση εφόδου (bolus).

Πίνακας 1: Δόση και χρονοδιάγραμμα του Briumni

	Ποσότητα και όγκος	Ρυθμός έγχυσης	Διάρκεια¹
Πρώτη έγχυση	150 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη στα 10 ml ανά ώρα για τα πρώτα 30 λεπτά • Αύξηση στα 20 ml ανά ώρα για τα επόμενα 30 λεπτά • Αύξηση στα 35 ml ανά ώρα για την επόμενη ώρα • Αύξηση στα 100 ml ανά ώρα για τις υπόλοιπες 2 ώρες 	4 ώρες
Δεύτερη έγχυση (2 εβδομάδες αργότερα)	450 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη στα 100 ml ανά ώρα για τα πρώτα 30 λεπτά • Αύξηση στα 400 ml ανά ώρα για τα υπόλοιπα 30 λεπτά 	1 ώρα
Επακόλουθες εγχύσεις (μία φορά κάθε 24 εβδομάδες) ²	450 mg σε 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη στα 100 ml ανά ώρα για τα πρώτα 30 λεπτά • Αύξηση στα 400 ml ανά ώρα για τα υπόλοιπα 30 λεπτά 	1 ώρα

¹Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να διαρκέσει περισσότερο εάν η έγχυση διακοπεί ή επιβραδυνθεί.

²Η πρώτη επακόλουθη έγχυση πρέπει να χορηγηθεί 24 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση.

Διαχείριση IRR κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση των δύο πρώτων εγχύσεων.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης

- Προσαρμογές της έγχυσης σε περίπτωση IRR

Σε περίπτωση IRR κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε έγχυσης, βλ. τις ακόλουθες προσαρμογές.

Απειλητικές για τη ζωή IRR

Εάν, κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης, υπάρχουν σημεία IRR που είναι απειλητική για τη ζωή ή προκαλεί αναπηρία, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής πρέπει να λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Το Briumni πρέπει να διακοπεί οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Βαριές IRR

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει βαριά IRR, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής πρέπει να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Η έγχυση πρέπει να αρχίσει εκ νέου μόνο αφού έχουν υποχωρήσει όλα τα συμπτώματα. Κατά την επανέναρξη, ξεκινήστε με το μισό του ρυθμού έγχυσης κατά τη στιγμή της εμφάνισης της IRR. Εάν ο ρυθμός είναι ανεκτός, αυξήστε τον ρυθμό όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Ήπιες έως μέτριες IRR

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει κάποια ήπια έως μέτρια IRR, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να μειωθεί στο μισό του ρυθμού κατά την εμφάνιση του συμβάντος. Αυτός ο μειωμένος ρυθμός πρέπει να διατηρηθεί για τουλάχιστον 30 λεπτά. Εάν ο μειωμένος ρυθμός είναι ανεκτός, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί στη συνέχεια να αυξηθεί όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Μετά την έγχυση

- Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Βriumνί πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον μία ώρα μετά την ολοκλήρωση των δύο πρώτων εγχύσεων για οποιοδήποτε σύμπτωμα IRR.
- Οι ιατροί πρέπει να προειδοποιούν τους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανιστεί IRR εντός 24 ωρών από την έγχυση.

Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

- Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C – 8°C και ακολούθως για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.
- Από μικροβιολογική άποψη, η παρασκευασμένη έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C και ακολούθως για 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.
- Στην περίπτωση που η ενδοφλέβια έγχυση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί την ίδια ημέρα, το υπολειπόμενο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.