

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imaavy 185 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 185 mg нипокалимаб (nirocalimab).

Един флакон от 1,62 ml съдържа 300 mg нипокалимаб.

Един флакон от 6,5 ml съдържа 1 200 mg нипокалимаб.

Нипокалимаб е изцяло човешко имуноглобулин G1 моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese hamster ovary, CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 0,97 mg (флакон от 300 mg) или 3,9 mg (флакон от 1 200 mg) полисорбат 80, които са еквивалентни на 0,60 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Безцветен до бледокафеникав, прозрачен до леко опалесцентен, pH 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Imaavy е показан като допълваща терапия към стандартната за лечение на генерализирана миастения гравис (ГМГ) при възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст на 12 и повече години, положителни за антитела срещу ацетилхолинов рецептор (AChR) или срещу мускулно-специфична тирозинкиназа (MuSK).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се наблюдава от лекар с опит в терапията на пациенти с невромускулни нарушения и да се прилага от медицински специалист.

Дозировка

Препоръчителната схема на приложение е показана на Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна схема на приложение

Популация	Препоръчителна доза (i.v.)	
	Начална единична доза	Поддържаща доза (на всеки 2 седмици)
Възрастни и юноши (12 и повече години)	30 mg/kg	15 mg/kg

Пропусната(и) доза(и)

Ако се пропусне насрочена дата за инфузия, поддържащата доза трябва да се приложи възможно най-скоро. След това трябва да се възобнови приложението на всеки 2 седмици.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на нипокалимаб при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия с вграден или допълнителен филтър, както е описано в точка 6.6. Да не се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

Началната единична доза на лекарствения продукт трябва да се прилага в продължение на приблизително 30 минути, а поддържащата доза трябва да се прилага в продължение на приблизително 15 минути.

Пациентите трябва да се наблюдават в продължение на 30 минути след всяка инфузия за признаци или симптоми на реакция, свързана с инфузията, или реакция на свръхчувствителност. Ако по време на приложението възникне нежелана реакция, инфузията може да се забави или да се преустанови (вж. точка 4.4).

Преди приложение се налага този лекарствен продукт да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти с миастения гравис клас V според клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)

Лечението с нипокалимаб при пациенти с MGFA клас V (т.е. миастенна криза), дефинирано като интубация със или без механична вентилация освен в условията на рутинни постоперативни грижи, не е проучвано. Трябва да се обмисли последователността на започване на терапията между установените терапии за криза на МГ и нипокалимаб, както и потенциалните взаимодействия между тях (вж. точка 4.5).

Реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност

Прилагането на нипокалимаб може да доведе до реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност. Най-често съобщаваните реакции, свързани с инфузията, са главоболие, обрив, гадене, умора, замаяност, втрисане и еритем. Най-често съобщаваните реакции на свръхчувствителност са обрив, уртикария и екзема. Повечето реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност не са сериозни, леки или умерени са и не водят до преустановяване на лечението. Съобщава се за един случай на анафилаксия, който е довел до преустановяване на лечението.

Пациентът трябва да се наблюдава в продължение на 30 минути след всяка инфузия за клинични признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, или реакции на свръхчувствителност. Ако по време на приложението възникне сериозна реакция, свързана с инфузията или реакция на свръхчувствителност, инфузията трябва да се преустанови и при необходимост да се предприемат подходящи поддържащи мерки. След като отшуми, приложението може да се възобнови (вж. точка 4.2).

Повишени плазмени нива на липидите

Повишени плазмени нива на липидите са много чести по време на лечение с Imaavu, както при юноши, така и при възрастни пациенти от всички възрасти (вж. точка 4.8). Поради това плазмените нива на липидите трябва да се измерват приблизително 12 седмици след започване на лечението. При юноши (от 12 до <18 години) и при пациенти с високо телесно тегло/ВМІ (напр. ≥ 125 kg или $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$), обмислете по-внимателно периодично наблюдение след това. При извършване на оценка, дали да се продължи лечението с Imaavu, трябва да се вземе предвид потенциално негативното въздействие върху дългосрочния сърдечносъдов риск, вземайки предвид също така други рискови фактори, и да се съпостави спрямо очакваната полза от лечението на гМГ. Трябва да се обмислят продължително наблюдение на плазмените нива на липидите и алтернативни възможности за лечение.

Инфекции

Тъй като нипокалимаб води до намаляване на нивата на IgG, рискът от инфекции, включително активиране на латентни вирусни инфекции като например херпес зостер, може да се увеличи (вж. точка 4.8). Началото на прилагане на лечението трябва да се отложи при пациенти с активна инфекция до отшумяване на инфекцията. По време на лечението пациентите трябва да се

наблюдават за клинични признаци и симптоми на инфекция. При пациенти с клинично значима активна инфекция трябва да се назначи подходящо лечение и лечението с нипокалимаб трябва да се отложи, докато инфекцията отшуми.

Имунизации

Няма известни данни относно безопасността на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини и отговорът към имунизация с тези ваксини по време на лечението.

При пациенти, които са на лечение с нипокалимаб, не се препоръчва ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза нипокалимаб.

При необходимост неживи ваксини могат да се прилагат по всяко време на лечението (вж. точки 4.5 и 5.1). Всички ваксини трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизация.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,97 mg (флакон от 300 mg) или 3,9 mg (флакон от 1 200 mg) полисорбат 80 във всеки флакон за еднократна употреба, които са еквивалентни на 0,60 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на нипокалимаб върху други лекарствени продукти

Има вероятност съпътстващото приложение на нипокалимаб да намали системната експозиция на лекарствени продукти, които се свързват с мястото на свързване с имуноглобулин G (IgG) на човешкия неонатален Fc рецептор (FcRn) (например IgG продукти, моноклонални антитела на базата на IgG, производни на антитела, съдържащи човешкия Fc домейн на подкласа IgG или Fc фузионни протеини).

В специално проучване за клинични взаимодействия при здрави участници нипокалимаб (единична доза 30 mg/kg интравенозно) намалява системната $C_{\max}$ и AUC на фреманезумаб (пълноверижно моноклонално антитяло на базата на IgG), приложен едновременно в същия ден, съответно с 42% и 66%. Когато в това проучване същата доза нипокалимаб е приложена 14 дни след дозата фреманезумаб, $C_{\max}$ на фреманезумаб не се променя, докато AUC намалява с 53%.

В друго специално проучване за клинични взаимодействия при здрави участници съпътстващото приложение на нипокалимаб (15 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици) и етанерецепт, Fc-фузионен протеин, намалява системната експозиция на етанерецепт ($C_{\max}$ с ~9% и AUC с ~28%).

Ако пациенти на нипокалимаб се нуждаят от лечение с лекарствени продукти, които се свързват с IgG свързващото място на FcRn, се препоръчва тези лекарствени продукти да се започнат 2 седмици след предходната доза нипокалимаб.

Когато съпътстващото продължително приложение на такива лекарствени продукти е от съществено значение за лечението на пациента, внимателно следете за намалена ефективност на тези лекарствени продукти и обмислете преустановяване на нипокалимаб или използване на алтернативни терапии.

Ефекти на други лекарствени продукти върху нипокалимаб

Плазменият обмен, имуноадсорбцията и плазмаферезата могат да намалят циркулиращите нива на нипокалимаб.

Ваксини

Въздействието на нипокалимаб върху Т-клетъчно зависимия (Tdap) или Т-клетъчно независимия (PPSV23) ваксинален отговор е оценено при здрави доброволци (n=16). Участниците са били в състояние да развият специфичен IgG отговор към тези ваксини, като нивата на специфичните за ваксината IgG антитела намаляват по време на лечението с нипокалимаб и се възстановяват до нива, подобни на тези в контролната група, след прекратяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти, които се лекуват с нипокалимаб, не се препоръчва ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза нипокалимаб (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на 12 и повече години с гМГ

Същите взаимодействия, които се наблюдават при възрастните, могат да възникнат и при пациенти в юношеска възраст на 12 и повече години.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на нипокалимаб при бременни жени. Липсват данни от употребата на нипокалимаб при бременни жени с гМГ и има ограничени данни от открито клинично проучване фаза 2 при 13 бременни жени с висок риск от хемолитична болест на фетуса и новороденото, при които нипокалимаб е проучван през втория и третия триместър на бременността. В това проучване приложението на нипокалимаб на майката не води до фармакологично активни концентрации при новородените или кърмачетата поради високия афинитет на нипокалимаб при неутрално (извънклетъчно) рН (вж. точка 5.1).

При проучване върху животни, при което бременни дългопашати макаци са третирани с нипокалимаб в края на първия, втория и третия триместър на бременността, са наблюдавани големи централни инфаркти на плацентата и тромбоза на майчините спирални артерии. В някои случаи находките са свързани със загуба на фетуса. Това проучване обаче не показва токсичност за майката или преки или косвени вредни ефекти върху пре- или постнаталното развитие. Доказано е обратимо понижение на нивата на IgG при бебетата маймуни, индуцирано от нипокалимаб (вж. точка 5.3).

Лечението на бременни жени с Имааву трябва да се обмисли, само ако клиничната полза надхвърля рисковете.

Тъй като се очаква нипокалимаб да намали нивата на IgG антителата при майката, се предвижда намаляване на пасивната защита на новороденото. Рисковете и ползите трябва да се обмислят преди прилагането на живи или живи атенюирани ваксини на новородени, изложени на нипокалимаб *in utero*.

Кърмене

Съществуват ограничени данни, които показват, че нипокалимаб, приложен по време на бременност, се отделя в коластрата и кърмата в ниски нива до 8 дни след раждането.

Известно е, че майчините IgG присъстват в кърмата през първите дни след раждането, като скоро след това намаляват до ниски нива: следователно, през този кратък период не може да се изключи риск за кърмачетата. Впоследствие може да се обмисли лечение с Imaavu на жени, които кърмят, само ако клиничната полза надхвърля рисковете.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на нипокалимаб върху фертилитета при хора. Проучванията върху животни не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Imaavu не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са мускулни спазми (12%) и периферен оток (12%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Общо 250 възрастни пациенти с гМГ са лекувани с нипокалимаб в проучвания фаза 2 и фаза 3. От тях 205 пациенти са лекувани в проучването фаза 3, включително 98 в двойнослепата фаза. Общо 178 са получавали препоръчителната поддържаща доза (15 mg/kg на всеки 2 седмици, вж. точка 4.2) в продължение на най-малко 6 месеца, а 132 в продължение на най-малко 12 месеца.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу, класифицирани по системо-органен клас (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са на първо място.

Категориите по честота са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Категория честота
Инфекции и инфестации	Херпес зостер ¹	Чести
	Инфекция на пикочните пътища*	Чести
	Инфекция на долните дихателни пътища* ²	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишени липиди* ³	Много чести
	Намален серумен албумин*	Много чести
Психични нарушения	Безсъние	Чести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Коремна болка ⁴	Чести
	Гадене	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток ⁵	Много чести
	Пирексия	Чести

* Вижте параграф „Описание на избрани нежелани реакции“

¹ Включва херпес зостер и херпес зостер отикус; оценката и честотата се основават на завършени плацебо-контролирани проучвания фаза 2 и фаза 3 при няколко проучвани показания

² Включва пневмония и бронхит

³ Включва хиперхолестеролемия, повишени липопротеини с ниска плътност, повишен холестерол в кръвта и хиперлипидемия.

⁴ Включва коремна болка и коремна болка в горната част на корема

⁵ Включва периферен оток, оток и периферно подуване

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В двойнослепото плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 при гМГ общият брой на инфекциите е еднакъв при пациентите в групата на нипокалимаб и пациентите в групата на плацебо (42 [42,9%] във всяка група). Повечето случаи са леки до умерени по тежест и не водят до преустановяване на лечението с нипокалимаб. Инфекция на пикочните пътища се съобщава при 5 пациента (5,1%) в групата, лекувана с нипокалимаб, в сравнение с 0 пациенти (0%) в групата на плацебо. Случаите на инфекция на пикочните пътища са леки (3 [3,1%]) и умерени (2 [2,0%]) по тежест. Пневмония или бронхит се съобщават при 5 пациенти (5,1%) в групата, лекувана с нипокалимаб, в сравнение с 2 пациенти (2,0%) в групата на плацебо.

Повишени липиди

При възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст с гМГ, получавали нипокалимаб, се наблюдава повишаване на липидите при повечето пациенти. При възрастните 30% имат значително отклонение в нивото на общия холестерол ($\geq 6,2$ mmol/l) в хода на лечението в сравнение с 4% в групата на плацебо. Средната промяна спрямо изходното ниво на общия холестерол, HDL и LDL на гладно достига своя максимум на Седмица 4, след което намалява и достига плато към Седмица 24 до средно увеличение съответно 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l и 0,19 mmol/l. При пациентите със стойности на LDL $< 4,1$ mmol/l преди започване на лечението 11,3% от пациентите, лекувани с нипокалимаб, имат стойности на LDL $\geq 4,1$ mmol/l на Седмица 24 спрямо 4,6% от пациентите на плацебо. Вижте точка 4.4.

Понижени нива на серумен албумин

В двойносляпото, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 при гМГ средната (SD) процентна промяна от изходното ниво в нивата на серумния албумин по време на двойносляпата фаза е била -8,4% (5,27%) на Седмица 2 и -7,2% (5,37%) на Седмица 24 при пациенти, лекувани с нипокалимаб, в сравнение с -0,5% (6,29%) на Седмица 2 и -2,1% (7,08%) на Седмица 24 при пациенти на плацебо. Нито един пациент няма нива на серумен албумин под лабораторната долна граница на нормата (LLN=33 g/l) в двойносляпата фаза или значително ниски нива на серумен албумин (≤ 20 g/l) в двойносляпата или отворената фаза.

Педиатрична популация

Безопасността на нипокалимаб е оценена в открито проучване, включващо юноши на възраст 12 и повече години (n=8) за период до 24 седмици (вж. точка 5.1). Не се установяват съществени разлики в профила на безопасност между възрастните пациенти и пациентите в юношеска възраст. Повишените нива на липидите при юношите следват подобна тенденция като тази, наблюдавана при възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Единични дози до 60 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. Не са известни специфични признаци и симптоми на предозиране на нипокалимаб. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават внимателно за евентуални нежелани реакции и незабавно да се започне подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AL03.

Механизъм на действие

Нипокалимаб е човешко IgG1 моноклонално антитяло, специфично насочено към мястото за свързване на IgG Fc с FcRn с висока специфичност и висок афинитет както при неутрално (екстрацелуларно), така и при кисело (интрацелуларно) pH, което води до намаляване на циркулиращите IgG, включително IgG автоантитела, без да се засягат други имуноглобулини (IgA, IgE или IgM). Нипокалимаб не показва клинично значимо въздействие върху циркулиращите нива на албумина, който се свързва на различно място на FcRn.

IgG автоантителата са основната причина в патогенезата на МГ. IgG автоантителата увреждат нервно-мускулното предаване чрез свързване с AChR, MuSK или LRP4.

Нипокалимаб намалява плацентарния трансфер на IgG от майката към фетуса (вж. точка 4.6).

Фармакодинамични ефекти

В двойносляпо плацебо-контролирано проучване при пациенти с гМГ интравенозното приложение на нипокалимаб по препоръчителната схема на приложение (вж. точка 4.2) води до значимо бързо намаляване на общите серумни концентрации на IgG със 75% в сравнение с изходните стойности в рамките на 2 седмици от началото на лечението, последвано от продължително намаляване с приблизително 70% в сравнение с изходните стойности от Седмица 4 до Седмица 24. Наблюдава се сходно дозозависимо намаляване на всички подкласове IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4).

Имунизации (ваксинации)

Въздействието на нипокалимаб върху Т-клетъчно зависимия (Tdap) и Т-клетъчно независимия (PPSV23) ваксинален отговор е оценено в рандомизирано, открито проучване при здрави участници (n=15 за контролната група, n=16 за нипокалимаб). В групата с нипокалимаб участниците получават нипокалимаб в Седмица 0 (30 mg/kg i.v.), Седмица 2 (15 mg/kg i.v.) и Седмица 4 (15 mg/kg i.v.), а Tdap и PPSV23 се прилагат подкожно 3 дни след първата доза нипокалимаб.

Участниците са били в състояние да развият специфичен IgG отговор към тези ваксини, като нивата на специфичните за ваксината IgG антители намаляват по време на лечението с нипокалимаб и се възстановяват до нива, подобни на тези в контролната група след прекратяване на лечението. Нивата на IgG, специфични за анти-ТТ (тетанус токсин), са показани в Таблица 3. При участниците, които получават нипокалимаб, нивата на IgG, специфични за анти-ТТ, достигат пика (максимален отговор) на Седмица 2, намаляват на Седмица 4 и след това се увеличават до Седмица 16, 12 седмици след последната доза нипокалимаб на Седмица 4. Нивата на специфичните IgG анти-РСР (пневмококов капсулен полизахарид) следват подобна тенденция във времето. Вижте точки 4.4 и 4.5.

Таблица 3: Нива на анти-ТТ IgG (средна стойност $\pm$ SE) във времето

Времева точка	Нипокалимаб (n=16) IU/ml	Контрола (n=15) IU/ml
Изходно ниво	1,97 $\pm$ 0,612	2,38 $\pm$ 0,538
Седмица 2	3,38 $\pm$ 0,325	4,92 $\pm$ 0,619
Седмица 4	1,63 $\pm$ 0,269	4,56 $\pm$ 0,591
Седмица 8 (4 седмици след последната доза)	2,39 $\pm$ 0,491	3,87 $\pm$ 0,538
Седмица 16 (12 седмици след последната доза)	2,53 $\pm$ 0,223	3,20 $\pm$ 0,474

Имуногенност

Много често се откриват антилекарствени антители (anti-drug antibodies, ADA) с нисък титър. Не се наблюдават обаче данни за въздействие на ADA върху фармакокинетиката, фармакодинамиката, ефикасността или безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване MOM-M281-011 (възрастни)

Безопасността и ефикасността на нипокалимаб при лечението на възрастни с гМГ е проучена в 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Пациентите, участвали в това проучване, впоследствие са допуснати до открита фаза на продължение, по време на която всички пациенти получават нипокалимаб.

В проучването са включени пациенти, които отговарят на следните основни критерии при скрининга:

- Клас II до IV съгласно клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (MGFA)
- Общ скор ≥ 6 по скалата Миастения гравис – ежедневни дейности (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL)
- На установена доза стандартна терапия (standard of care, SoC) преди изходното ниво, включително инхибитори на ацетилхолинестеразата (AChE), кортикостероиди или терапия с нестероидни имunosупресори (NSIST), в комбинация или самостоятелно.

Общо 196 пациенти (със или без автоантитела) са рандомизирани и получават или нипокалимаб плюс SoC (n=98), или плацебо плюс SoC (n=98). От тях 153 пациенти са положителни за антитела (n=77 за нипокалимаб, n=76 за плацебо). Пациентите са лекувани с нипокалимаб при препоръчаната схема на приложение (вж. точка 4.2).

От 153 пациенти, положителни за антитела, 88% са положителни за антитела срещу AChR, 10% срещу MuSK и 2% срещу LRP4. Изходните характеристики са сходни между групите на лечение, включително медиана на възрастта при скрининга (52 [20-81] години, 24% от пациентите са на възраст ≥ 65 години), медиана на времето от поставяне на диагнозата (6 [0-38] години), пол (60% жени) и раса (63% бели, 32% азиатци). Средният общ скор по MG-ADL е 9,2, а средният общ скор по Количествената оценка на миастения гравис е 15,4.

На изходно ниво над 97% от всяка група получават установена основна SoC. По време на лечението 85% получават инхибитори на AChE, 66% получават кортикостероиди, а 54% получават терапия с нестероидни имunosупресори (non-steroidal immunosuppressive therapies, NSIST) в установени дози.

Ефикасността на нипокалимаб е измерена с помощта на скалата Миастения гравис – ежедневни дейности (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL), която оценява влиянието на гМГ върху ежедневните функции. Общият скор варира от 0 до 24 точки, като по-високият скор показва по-голямо увреждане. В това проучване отговорът по MG-ADL се определя като намаление с ≥ 2 точки на общия скор по MG-ADL в сравнение с изходното ниво. Ефикасността на нипокалимаб е измерена и с помощта на общия скор по QMG, който измерва мускулната слабост. Общият възможен скор варира от 0 до 39 точки, като по-високият скор показва по-тежко увреждане. Отговорът по Количествената оценка на миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) се определя като намаление с ≥ 3 точки на общия скор по QMG в сравнение с изходното ниво.

Основните резултати за ефикасността на първичните и главните вторични крайни точки на проучването са показани в Таблица 4. Статистически значима разлика в полза на нипокалимаб се наблюдава при промените на MG-ADL и QMG спрямо изходното ниво.

Таблица 4: Обобщение на първичните и основните вторични клинични отговори

	Нипокалимаб (n=77) средна стойност на LS (SE)	Плацебо (n=76) средна стойност на LS (SE)	Промяна на нипокалимаб по отношение на плацебо разлика в средните стойности на LS (95% CI)	Р-стойност
MG-ADL ¹	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31; -0,47)	0,003
QMG ²	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23; -1,50)	<0,001
MG-ADL респондери въз основа на средната промяна през Седмици 22, 23 и 24 ³	68,8%	52,6%	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
MG-ADL респондери от Седмица 4 до Седмица 24 ⁴	55,8%	26,3%	29,5 (14,7; 44,4)	-
≥ 50% подобрене на MG-ADL въз основа на средната промяна през Седмици 22, 23 и 24 ⁵	46,8%	25,0%	21,8 (7,0; 36,6)	-

¹ Средна промяна от изходното ниво през Седмици 22, 23 и 24.

² Средна промяна от изходното ниво през Седмици 22 и 24.

³ Средната промяна през Седмици 22, 23 и 24 е подобрене с най-малко 2 точки от изходното ниво.

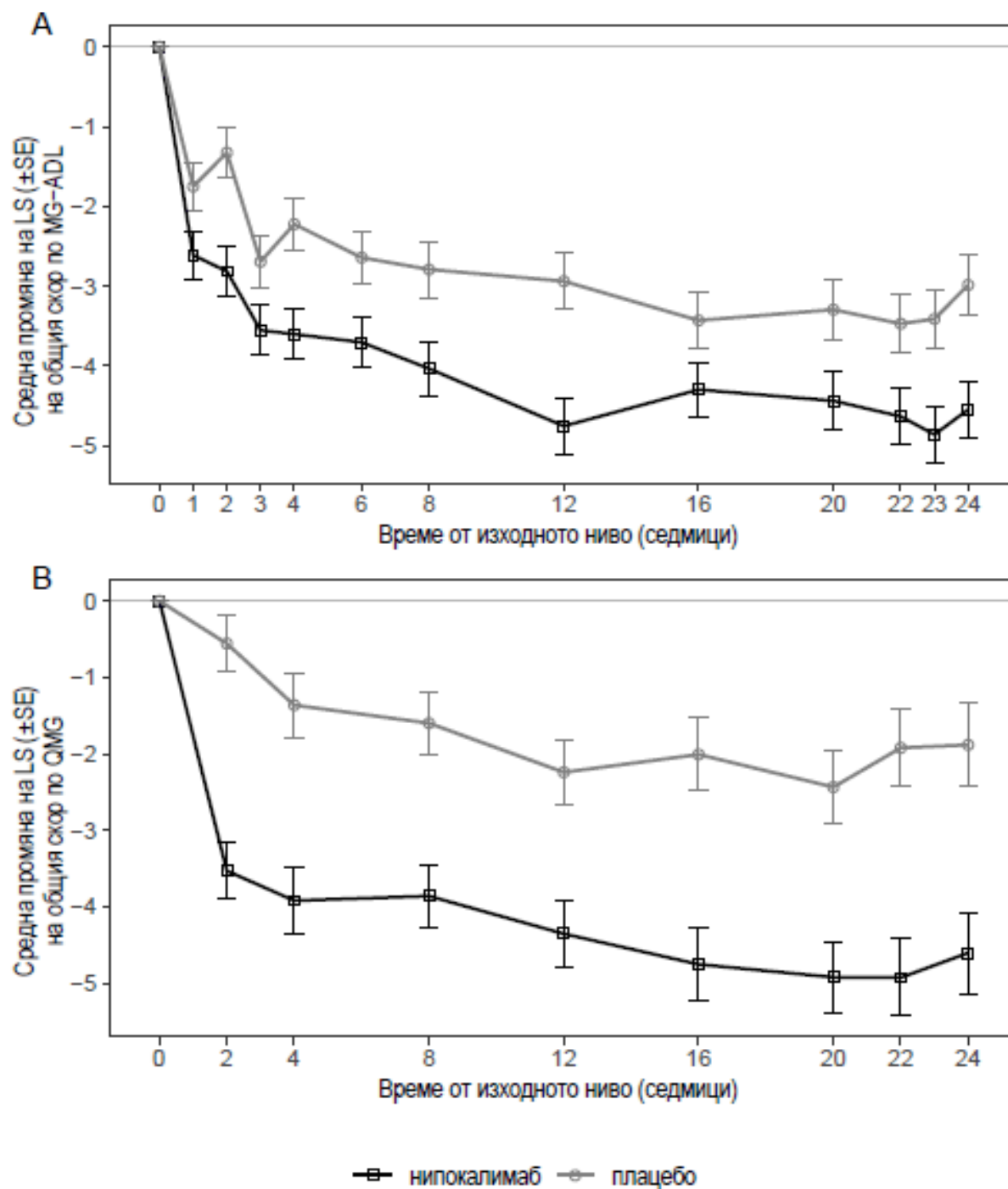
⁴ Подобрене с най-малко 2 точки на общия скор по MG-ADL на Седмица 4 и Седмица 24 и подобрене с най-малко 2 точки на Седмица 6 до Седмица 23, като са позволени повече от 2 непоследователни отклонения (подобрене с по-малко от 2 точки).

⁵ Средната промяна през Седмици 22, 23 и 24 е подобрене с най-малко 50% от изходното ниво.

Отговор във времето (двойносляпа фаза)

Подобренията при нипокалимаб в сравнение с плацебо се наблюдават до Седмица 24. Ходът на отговора във времето за първичната крайна точка за ефикасност (MG-ADL) и основната вторична крайна точка за ефикасност (QMG) е показан на Фигура 1.

Фигура 1: Средна промяна по метода на най-малките квадрати спрямо изходното ниво на общия скор по MG-ADL (A) и общия скор по QMG (B) за 24 седмици



С течение на времето по-голяма част от пациентите постигат трайни отговори по отношение на MG-ADL (подобрене ≥ 2 точки от Седмица 2 до Седмица 24) и на QMG (подобрене ≥ 3 точки от Седмица 2 до Седмица 24) в групата на нипокалимаб (съответно 45,5% и 33,8%) в сравнение с групата на плацебо (съответно 21,1% и 7,9%).

Отговор във времето (фаза на открито продължение)

От 153-та пациенти, положителни за антитела в двойносляпата плацебо-контролирана фаза, 137 влизат във фазата на открито продължение, като получават нипокалимаб. Към момента на анализа при пациентите, които първоначално са получавали нипокалимаб по време на двойносляпата фаза и са продължили да получават нипокалимаб през първите 48 седмици (n=52) и 84 седмици (n=20) от откритата фаза на продължение, средните подобрения в общите скорове по MG ADL и QMG се запазват.

Педиатрична популация

Проучване 80202135MYG2001 (кохорта от юноши)

Фармакодинамиката, фармакокинетиката и ефикасността на нипокалимаб при лечението на гМГ при пациенти в юношеска възраст са оценени на Седмица 24 в текущо открито проучване.

Основните критерии за включване в проучването са следните:

- Клас II до IV по клиничната класификация на MGFA
- Положителни за антитела срещу AChR или MuSK
- На установена доза стандартна терапия (SoC) преди скрининга, включително инхибитори на AChE, кортикостероиди или NSIST, в комбинация или самостоятелно.

При осемте пациенти медианата на възрастта е 13,5 години при скрининга (диапазон от 12 до 16 години), а медианата на времето от поставянето на диагнозата е 3,6 години (диапазон от 0,8 до 11,5 години). Седем от пациентите са от женски пол, 5 са азиатци, 1 е чернокож, а при 2 расата не е известна. Средният (SD) общ скор по MG-ADL на изходно ниво е 4,4 (2,26), а средният (SD) общ скор по QMG е 13,3 (4,13). Всички пациенти са положителни за антитела срещу AChR. На изходно ниво 4 пациенти приемат инхибитори на AChE, 6 приемат кортикостероиди, а 7 приемат NSIST при установени дози.

Седем от 8-те пациенти в юношеска възраст са оценени до Седмица 24 и получават нипокалимаб по препоръчителната схема на приложение (вж. точка 4.2). Първичната крайна точка е ефектът на нипокалимаб върху общия серумен IgG. На Седмица 24 медианата на процентното намаление на общия IgG преди приложението спрямо изходното ниво (n=7) е 73,3%, което съответства на намалението на IgG, наблюдавано в проучването при възрастни с гМГ. Средната промяна (SD) на Седмица 24 на MG-ADL е -2,57 (0,535), а средната промяна на Седмица 24 на QMG е 4,93 (3,81).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imaavu в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на миастения гравис (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Средният (SD) обем на разпределение е 2,84 (0,63) l или 0,0359 (0,0087) l/kg.

Биотрансформация

Очаква се нипокалимаб да се разгражда чрез протеолитични ензими на малки пептиди и аминокиселини по катаболен път по същия начин като ендогенния IgG.

Елиминиране

Нипокалимаб показва фармакокинетика, зависеща от концентрацията. След еднократно интравенозно приложение на 15 mg/kg нипокалимаб средният клирънс е 0,0627 l/h, а полуживотът е 29,3 часа. След спиране на приложението концентрациите на IgG в серума се възстановяват до изходните нива в рамките на приблизително 8 седмици.

Линейност/нелинейност

Нипокалимаб показва нелинейна, дозозависима фармакокинетика. След еднократна интравенозна инфузия на нипокалимаб при дози от 0,3 до 60 mg/kg на здрави участници C_{max} се увеличава пропорционално на дозата, докато AUC се увеличава повече от пропорционално на дозата.

Поради относително краткия полуживот на нипокалимаб многократното приложение в съответствие с препоръчителната поддържаща доза (вж. точка 4.2) не води до кумулиране на лекарството с течение на времето.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на нипокалимаб е оценена при пациенти в юношеска възраст от 12 до 17 години с гМГ (n=8). След лечение с нипокалимаб по препоръчителната схема на приложение (вж. точка 4.2) наблюдаваните серумни концентрации на нипокалимаб са сравними между възрастните пациенти и пациентите в юношеска възраст с гМГ (Таблица 5).

Таблица 5: Серумни концентрации на нипокалимаб при възрастни и юноши с гМГ

Времева точка	Показател на експозиция	Юноши (n=8) Медиана (интерквартилен размах)	Възрастни (n=97) Медиана (интерквартилен размах)
Начална доза	$C_{\text{coi,ld}}$ (µg/ml)	701 (673; 922)	864 (774; 1000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ (µg/ml)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Поддържащи дози	$C_{\text{coi,ss}}$ (µg/ml)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ (µg/ml)	BQL	BQL

BQL = под границата на количествено определение (т.е. < 0,01 µg/ml); $C_{\text{coi,ld}}$ = концентрация в края на инфузията след начална доза 30 mg/kg; $C_{\text{trough,ld}}$ = концентрация преди приложението на Седмица 2 след начална доза 30 mg/kg; $C_{\text{coi,ss}}$ = концентрации в края на инфузията в стационарно състояние след поддържащи дози 15 mg/kg на всеки две седмици; $C_{\text{trough,ss}}$ = концентрация преди приложението в стационарно състояние след поддържащи дози 15 mg/kg на всеки две седмици.

Старческа възраст

Клиничните проучвания с нипокалимаб не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те се повлияват различно от по-младите възрастни пациенти. Не са наблюдавани видими разлики в клирънса и обема на разпределение при пациенти на възраст ≥ 65 години в сравнение с пациенти на възраст < 65 години, което предполага, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Възраст, пол и етническа принадлежност

Популационният фармакокинетичен анализ, оценяващ влиянието на възрастта, пола и расата, не показва клинично значимо въздействие на тези ковариати върху експозицията на нипокалимаб.

Телесно тегло

Телесното тегло оказва влияние върху системната експозиция на нипокалимаб. Препоръчителната доза, базирана на теглото (в mg/kg), отчита разликите в телесното тегло на пациента.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани формални проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Не се очаква бъбречното увреждане да повлияе фармакокинетиката на нипокалимаб. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, който включва пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане, бъбречната функция няма клинично значим ефект върху привидния клирънс на нипокалимаб. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани формални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Нипокалимаб не се метаболизира чрез цитохром Р450 ензимите, поради което не се очаква чернодробното увреждане да повлияе фармакокинетиката на нипокалимаб. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, който включва участници с лека и ограничен брой участници с умерена степен на чернодробно увреждане, не се наблюдава клинично значим ефект върху привидния клирънс на нипокалимаб. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане.

При дългоопашати макаци не са наблюдавани свързани с нипокалимаб нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски, които не са бременни, в 6-месечно проучване с многократно прилагане, оценено чрез промените в репродуктивните органи (тегло на органите и хистопатология). Всички женски и 80% от мъжките при най-високата тествана доза са достигнали полова зрелост по време на 6-месечния период на третиране, при който са оценени нива на експозиция до 44 пъти по-високи от очакваното ниво на експозиция при пациенти на препоръчителната поддържаща доза (вж. точка 4.2).

При разширено проучване за пре- и постнаталното развитие, при което бременни дългоопашати макаци са били с експозиция на нипокалимаб, приложен интравенозно в края на първия, втория и третия триместър на бременността, 16% (4/25) от плацентите показват големи централни инфаркти на плацентата и тромбоза на майчините спирални артерии. Три от 4-те случая на инфаркт на плацентата са свързани със загуби на фетуса през втория или третия триместър. Инфарктите на плацентата може да са свързани с имуногенността при майката при бременни дългоопашати макаци. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Нивата на експозиция на нипокалимаб (AUC) при бременни дългоопашати макаци достигат най-малко 5 до 24 пъти очакваното ниво на експозиция при жени, които не са бременни, въз основа на препоръчителната поддържаща схема (вж. точка 4.2). Няма съображения, свързани с пренаталното или постнаталното развитие. Фетусите и малките на третирани майки показват незначителна експозиция на майчиния нипокалимаб, но имат ниски нива на IgG при раждането. Нивата на IgG при малките се възстановяват в рамките на 6 месеца. Няма нежелано въздействие върху имунната функция на малките на третираните майки, оценено чрез тест за Т-клетъчно зависим антители-отговор.

Мутагенният потенциал на нипокалимаб не е оценяван. Не се очаква обаче моноклоналните антитела да променят ДНК или хромозомите.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с нипокалимаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргининов хидрохлорид
Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Метионин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

След разреждане

От микробиологична гледна точка приготвеният разреден разтвор трябва да се използва веднага, освен ако методът на разреждане не изключва рисковете от микробно замърсяване (вж. точка 6.6). Ако не се употреби незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя. Ако не е възможно незабавно приложение, разреденият разтвор може да се съхранява в хладилник до 24 часа при температура от 2°C до 8°C с допълнителни 12 часа съхранение на стайна температура, включително времето за инфузия, при температура от 15°C до 30°C. Да не се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1,62 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон за еднократна употреба от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 300 mg нипокалимаб. Опаковка от 1 флакон.

6,5 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон за еднократна употреба от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 1 200 mg нипокалимаб. Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение еднодозовите флакони Imaavu трябва да се разреждат в инфузионен разтвор 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид.

Приготвяне

Пригответе инфузионния разтвор, като използвате асептична техника, както следва:

- Изчислете дозата (mg), общия обем (ml) на необходимия концентрат и броя на необходимите флакони въз основа на настоящото тегло на пациента за препоръчителната начална единична доза 30 mg/kg или за последващите дози 15 mg/kg на всеки 2 седмици. Всеки флакон е с концентрация 185 mg/ml.
- Проверете дали разтворът във всеки флакон е безцветен до бледокафеникав, бистър до леко опалесцентен и без видими частици. Не използвайте, ако има видими частици или ако разтворът е с променен цвят (различен от безцветен до бледокафеникав). Не разклащайте.
- Внимателно изтеглете изчисления обем концентрат от флакона(ите). Изхвърлете неизползваната част от флаконите.
- Разреждете общия обем на изтегления концентрат, като го добавите към инфузионен сак, съдържащ 250 ml инфузионен разтвор 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид при пациенти с тегло 40 kg или повече или 100 ml инфузионен разтвор 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид при пациенти с тегло под 40 kg. Използвайте само инфузионни сакове, изработени от полиолефин, полипропилен или поливинилхлорид.
- Внимателно обърнете инфузионния сак поне десет пъти, за да се смеси разтворът. Не разклащайте.
- Проверете дали е постигнат еднороден разтвор чрез визуална проверка. Не използвайте, ако са налице частици или промяна на цвета.

Приложение

- Приложете разреждения разтвор чрез интравенозна инфузия, като използвате инфузионен комплект с вграден или допълнителен стерилен, апирогенен филтър с ниско свързване с протеините, изработен от полиетерсулфон или полисулфон (размер на порите 0,2 микрометра или по-малко). Комплектите за приложение трябва да са изработени от полибутadiен, полиетилен, полиуретан, полипропилен или поливинилхлорид.
- Не вливайте разреждения концентрат едновременно с други средства през една и съща интравенозна линия.
- Прилагайте инфузията интравенозно в продължение на приблизително 30 минути за началната доза (30 mg/kg) и приблизително 15 минути за следващите дози (15 mg/kg).
- Ако по време на приложението възникне нежелана реакция, инфузията може да се забави или спре по преценка на медицинския специалист.

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1989/001

EU/1/25/1989/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu, 214092, Китай

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB, Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (300 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imaavy 185 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
нипокалимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 1,62 ml съдържа 300 mg нипокалимаб (185 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид монохидрат, метионин, Е433, захароза, вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
300 mg/1,62 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU1/25/1989/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (300 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Imaavy 185 mg/ml стерилен концентрат
нипокалимаб
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/1,62 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (1 200 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imaavy 185 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
нипокалимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 6,5 ml съдържа 1200 mg нипокалимаб (185 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид монохидрат, метионин, Е433, захароза, вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
1200 mg/6,5 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU1/25/1989/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (1 200 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Imaavy 185 mg/ml стерилен концентрат
нипокалимаб
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1200 mg/6,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Imaavy 185 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор нипокалимаб (nirocalimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Imaavy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Imaavy
3. Как да използвате Imaavy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imaavy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Imaavy и за какво се използва

Какво представлява Imaavy

Imaavy съдържа активното вещество нипокалимаб. Нипокалимаб се свързва към протеин в организма, наречен FcRn. Като се свързва с FcRn, нипокалимаб намалява нивото на IgG автоантителата. IgG автоантителата са протеини на имунната система, които по погрешка атакуват части от собственото тяло на човека.

За какво се използва Imaavy

Imaavy се използва заедно със стандартна терапия за лечение на възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст на 12 и повече години с генерализирана миастения гравис (гМГ), аутоимунно заболяване, което причинява мускулна слабост. гМГ може да засегне множество мускулни групи по цялото тяло. Заболяването може да доведе и до задых, силна умора и затруднено преглъщане.

При пациентите с гМГ IgG автоантителата атакуват и увреждат определени протеини върху нервните клетки, наречени рецептори на ацетилхолина. Поради това увреждане, нервните не са в състояние да накарат мускулите да се съкращават нормално, което води до мускулна слабост и затруднено движение. Като се свързва с FcRn протеина и намалява нивата на автоантителата, Imaavy може да подобри способността на мускулите да се съкращават и да намали симптомите на заболяването и влиянието им върху ежедневните дейности.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Imaavu

Не използвайте Imaavu

- ако сте алергични към нипокалимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Реакции, свързани с инфузията, и алергични реакции

Imaavu съдържа протеин, който може да предизвика реакции като главоболие, гадене, обрив, умора, студени тръпки, зачервяване на кожата и замаяност при някои хора. Ще бъдете наблюдавани за признаци на реакция към инфузията или сериозна алергична (анафилактична) реакция по време на лечението и поне 30 минути след него. Признаците на сериозна алергична реакция включват: подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява преглъщането или дишането, задух, усещане за загуба на съзнание или кожен обрив. Ако почувствате някой от тези симптоми, незабавно кажете на Вашия лекар.

Инфекции

Лечението с Imaavu може да намали естествената Ви устойчивост към инфекции. Преди да започнете или по време на лечението с това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако имате някакви симптоми на инфекция (като повишена температура, студени тръпки или треперене, кашлица или болки в гърлото).

Лечението с Imaavu може да доведе до повторна поява на херпес зостер инфекция. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите болезнен кожен обрив с мехури, тъй като това може да са признаци на херпес зостер.

Допълнителни контролни изследвания

Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери нивата на холестерол в кръвта след лечението с Imaavu (вижте точка 4).

Ваксинации

Моля, информирайте Вашия лекар, ако Ви е била поставена ваксина през последните 4 седмици или ако планирате да се ваксинирате в близко бъдеще (в рамките на няколко седмици).

Деца

Imaavu не е предназначен за употреба при деца под 12-годишна възраст, тъй като не е проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Imaavu

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Прилагането на Imaavu с други лекарства като терапевтични антитела или имуноглобулини може да намали тяхната ефективност. Други интервенции като например обмен на плазмата (плазмафереза), могат да намалят ефекта на Imaavu.

Бременност, кърмене и фертилитет

Има ограничени данни от употребата на Imaavu по време на бременност или кърмене. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Imaavu да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Imaavu съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,97 mg (флакон от 300 mg) или 3,9 mg (флакон от 1 200 mg) полисорбат 80 във всеки флакон за еднократна употреба, което е еквивалентно на 0,60 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Imaavu

Лечението ще се прилага от Вашия лекар или друг медицински специалист.

Каква доза и колко често ще получавате Imaavu

Дозата, която ще получите, ще зависи от телесното Ви тегло и ще се прилага директно в кръвообращението Ви като инфузия (капково вливане) във вена на всеки 2 седмици.

Ако сте получили повече от необходимата доза Imaavu

Вашият лекар ще изчисли внимателно дозата на това лекарство. Ако подозирате, че случайно Ви е била приложена по-висока доза Imaavu от предписаната, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет.

Ако пропуснете планиран час за получаване на Imaavu

Ако забравите за планиран час, незабавно се свържете с Вашия лекар за съвет и вижте точка „Ако сте спрели употребата на Imaavu“ по-долу.

Ако сте спрели употребата на Imaavu

Прекъсването или спирането на лечението с Imaavu може да доведе до връщане на симптомите на гМГ. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да спрете лечението с Imaavu. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар също така може да иска да Ви наблюдава внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Преди лечението Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползите от Imaavu.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- високо ниво на липиди (мазнини) или холестерол в кръвта
- понижено ниво на албумин (протеин) в кръвта
- мускулни спазми
- подути длани, глезени или стъпала (периферен оток)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на пикочните пътища (може да причини болка или усещане за парене при уриниране)
- инфекция в гръдния кош (като пневмония или бронхит)
- инфекция с вируса на херпес зостер
- безсъние (инсомния)
- усещане за замаяност
- диария
- коремна болка
- гадене
- повишена температура

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Imaavу

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху етикета след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Imaavу

- Активното вещество е нипокалимаб.
 - Всеки флакон от 1,62 ml съдържа 300 mg нипокалимаб (185 mg/ml).
 - Всеки флакон от 6,5 ml съдържа 1 200 mg нипокалимаб (185 mg/ml).
- Други съставки: аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид монохидрат, метионин, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Имаву и какво съдържа опаковката

Имаву се предлага като стерилен концентрат за инфузионен разтвор (300 mg или 1 200 mg във флакон – по 1 флакон в опаковка).

Имаву е течност. Тя е безцветна до бледокафеникава, бистра до леко опалесцентна.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

1. Как се доставя Имааву?

Флаконите съдържат:

- 300 mg нипокалимаб в 1,62 ml концентрат за инфузионен разтвор ИЛИ
- 1200 mg нипокалимаб в 6,5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Във всички флакони концентрацията е 185 mg нипокалимаб/ml.

2. Преди прилагане

Имааву трябва да се приготвя за приложение от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

Като използвате формулата в таблицата по-долу, изчислете следното:

- Необходимата доза Имааву се основава на телесното тегло на пациента в препоръчителната начална единична доза 30 mg/kg или поддържаща доза 15 mg/kg.
- Обемът на необходимия концентрат се изчислява от концентрацията 185 mg/ml. Всеки флакон съдържа 300 mg или 1200 mg нипокалимаб.
- Броят на необходимите флакони се изчислява от обема на концентрата.

Таблица 1. Формула

Стъпка 1 – Изчислете дозата (mg)	30 mg/kg (начална единична доза) или 15 mg/kg (поддържаща доза) x теглото (kg)
Стъпка 2 – Изчислете обема на концентрата (ml)	доза (mg) ÷ 185 mg/ml
Стъпка 3 – Изчислете броя флакони	Обем на концентрата (ml) ÷ 1,62 или 6,5 ml

3. Подготовка и прилагане

- Не прилагайте като интравенозна струйна или болус инжекция.
- Прилагайте само чрез интравенозна инфузия, както е описано по-долу.

Подготовка

- Проверете дали разтворът във всеки флакон е безцветен до бледокафеникав, бистър до леко опалесцентен и без видими частици. Не използвайте, ако има видими частици или ако разтворът е с променен цвят (различен от безцветен до бледокафеникав). Не разклащайте флаконите.
- Внимателно изтеглете изчисления обем концентрат от флакона(ите). Изхвърлете неизползваната част от флаконите.
- Разрежете общия обем на изтегления концентрат, като го добавите към инфузионен сак, съдържащ 250 ml инфузионен разтвор 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид при пациенти с тегло 40 kg или повече, или 100 ml инфузионен разтвор 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид при пациенти с тегло под 40 kg. Използвайте само инфузионни сакове, изработени от полиолефин, полипропилен или поливинилхлорид.
- Внимателно обърнете инфузионния сак поне 10 пъти, за да се смеси разтворът. Не разклащайте.

- Проверете дали е постигнат еднороден разтвор чрез визуална проверка. Не използвайте, ако са налице частици или промяна на цвета.

Прилагане

- Приложете разредения разтвор чрез интравенозна инфузия, като използвате инфузионен комплект с вграден или допълнителен стерилен, апирогенен филтър с ниско свързване с протеините, изработен от полиетерсулфон или полисулфон (размер на порите 0,2 микрометра или по-малко). Комплектите за приложение трябва да са изработени от полибутадиен, полиетилен, полиуретан, полипропилен или поливинилхлорид.
- Не вливайте разредения концентрат едновременно с други средства през една и съща интравенозна линия.
- Прилагайте инфузията интравенозно в продължение на приблизително 30 минути за началната доза (30 mg/kg) и приблизително 15 минути за следващите дози (15 mg/kg).
- Ако по време на приложението възникне нежелана реакция, инфузията може да се забави или спре по преценка на медицинския специалист.
- От микробиологична гледна точка приготвеният разреден разтвор трябва да се използва веднага, освен ако методът на разреждане не изключва рисковете от микробно замърсяване. Ако не се употреби незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя. Ако не е възможно незабавно приложение, разреденият разтвор може да се съхранява в хладилник до 24 часа при температура от 2°C до 8°C с допълнителни 12 часа съхранение на стайна температура, включително времето за инфузия, при температура от 15°C до 30°C. Да не се замразява.

4. Специален начин на работа и съхранение

Съхранявайте флаконите в хладилник (2°C - 8°C), докато не стане време за употреба. Да не се замразява. Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.