

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imaavy 185 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 185 mg nipocalimab.

Et hætteglas på 1,62 ml indeholder 300 mg nipocalimab.

Et hætteglas på 6,5 ml indeholder 1.200 mg nipocalimab.

Nipocalimab er et fuldt humant immunglobulin G1-monoklonalt antistof, som fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 0,97 mg (300 mg hætteglas) eller 3,9 mg (1.200 mg hætteglas) polysorbat 80, svarende til 0,60 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt)

Farveløs til let brunlig, klar til let opaliserende, pH 6,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Imaavy er indiceret som et supplement til standardbehandling af generaliseret myasthenia gravis (gMG) hos voksne og unge patienter i alderen 12 år og derofter, som er antistofpositive for anti-acetylcholinreceptor (AChR) eller anti-muskel-specifikt tyrosinkinase (MuSK).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med neuromuskulære lidelser og skal administreres af en sundhedsperson.

Dosering

Anbefalet dosering er vist i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet dosering

Population	Anbefalet dosis (i.v.)	
	Indledende enkeltdosis	Vedligeholdelsesdosis (hver 2. uge)
Voksne og unge (12 år og derover)	30 mg/kg	15 mg/kg

Glemte doser

Hvis en planlagt infusionsaftale glemmes, skal vedligeholdelsesdosen administreres snarest muligt. Herefter skal doseringen genoptages hver 2. uge.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Nipocalimabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 12 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel må kun administreres via intravenøs infusion med in-line- eller add-on-filtrering som beskrevet i pkt. 6.6. Det må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjektion.

Den indledende enkeltdosis af lægemidlet skal administreres over ca. 30 minutter, og vedligeholdelsesdoserne skal administreres over ca. 15 minutter.

Patienterne skal overvåges i 30 minutter efter hver infusion for tegn eller symptomer på en infusionsrelateret reaktion eller en overfølsomhedsreaktion. Hvis der opstår en bivirkning under administration af behandlingen, kan infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen kan afbrydes (se pkt. 4.4).

Før administration skal lægemidlet fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patienter i klasse V i henhold til MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)

Behandling med nipocalimab hos patienter med MGFA i klasse V (dvs. myasten krise), defineret som intubation med eller uden mekanisk ventilation undtagen i forbindelse med rutinemæssig postoperativ behandling, er ikke blevet undersøgt. Rækkefølgen af iværksættelse af behandling mellem etablerede behandlinger af MG-krise og nipocalimab samt disses mulige interaktioner skal overvejes (se pkt. 4.5).

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner

Administration af nipocalimab kan udløse infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner. De hyppigst rapporterede infusionsrelaterede reaktioner var hovedpine, udslæt, kvalme, træthed, svimmelhed, kulderystelser og erytem. De hyppigst rapporterede overfølsomhedsreaktioner var udslæt, urticaria og eksem. De fleste infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner var ikke-alvorlige, lette eller moderate og førte ikke til seponering af behandlingen. Der er rapporteret om et tilfælde af anafylaksi, som førte til seponering af behandlingen.

Patienten skal overvåges i 30 minutter efter hver infusion for kliniske tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner. Hvis der opstår en alvorlig infusionsrelateret reaktion eller overfølsomhedsreaktion under administrationen, skal infusionen afbrydes, og de nødvendige understøttende procedurer skal iværksættes, hvis det er nødvendigt. Når reaktionen er remitteret, kan administrationen genoptages (se pkt. 4.2).

Forhøjede plasmalipidniveauer

Forhøjede plasmalipidniveauer er meget almindelige under behandling med Imaavy, både hos unge og voksne patienter i alle aldre (se pkt. 4.8). Plasmalipidniveauer skal derfor måles ca. 12 uger efter behandlingsstart. Hos unge (12 til < 18 år) og patienter med høj kropsvægt/BMI (f.eks. ≥ 125 kg eller BMI > 35 kg/m²) skal efterfølgende nøjere periodisk overvågning overvejes. Vurderingen af, om behandlingen med Imaavy skal fortsætte, skal tage hensyn til den potentielle negative indvirkning på den langsigtede kardiovaskulære risiko, idet der også tages hensyn til andre risikofaktorer, og dette opvejes imod den forventede fordel ved gMG-behandlingen. Fortsat overvågning af plasmalipidniveauer og alternative behandlingsmuligheder skal overvejes.

Infektioner

Nipocalimab nedsætter IgG-niveauet, hvilket kan øge risikoen for infektioner, herunder aktivering af latente virusinfektioner såsom herpes zoster (se pkt. 4.8). Administration af behandlingen skal udsættes hos patienter med en aktiv infektion, indtil infektionen er remitteret. Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på infektion under behandlingen. Hos patienter med en klinisk væsentlig aktiv infektion skal der gives relevant behandling, og behandlingen med nipocalimab skal udsættes, indtil infektionen er remitteret.

Immuniseringer

Sikkerheden ved immunisering med levende eller levende svækkede vacciner og respons på immunisering med disse vacciner under behandlingen er ukendt.

Hos patienter, der er i behandling med nipocalimab, frarådes vaccination med levende eller levende svækkede vacciner. Hvis vaccination med levende eller levende svækkede vacciner er nødvendig, skal disse vacciner administreres mindst 4 uger før behandling og mindst 2 uger efter den sidste dosis nipocalimab.

Ikke-levende vacciner kan administreres efter behov på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen (se pkt. 4.5 og 5.1). Alle vacciner skal administreres i overensstemmelse med retningslinjerne for immunisering.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,97 mg (300 mg hætteglas) eller 3,9 mg (1.200 mg hætteglas) polysorbat 80 pr. engangshætteglas, svarende til 0,60 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nipocalimabs indvirkning på andre lægemidler

Samtidig brug af nipocalimab vil sandsynligvis reducere den systemiske eksponering for lægemidler, der binder til immunglobulin G (IgG)-bindingsstedet på den humane neonatale Fc-receptor (FcRn) (f.eks. IgG-produkter, IgG-baserede monoklonale antistoffer, antistofderivater, der indeholder det humane Fc-domæne i IgG-subklassen, eller Fc-fusionsproteiner).

I et dedikeret klinisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner reducerede nipocalimab (enkeltdosis 30 mg/kg intravenøst) systemisk $C_{\max}$ og AUC for fremanezumab (et fuldt IgG-baseret monoklonalt antistof), administreret samtidigt på den samme dag, med henholdsvis 42 % og 66 %. Da den samme dosis nipocalimab i dette studie blev administreret 14 dage efter fremanezumab-dosen, forblev fremanezumabs $C_{\max}$ uændret, mens dets AUC blev reduceret med 53 %.

I et andet dedikeret klinisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner reducerede samtidig dosering af nipocalimab (15 mg/kg intravenøst hver 2. uge) og etanercept, et Fc-fusionsprotein, etanercepts systemiske eksponering ($C_{\max}$ med ~9 % og AUC med ~28 %).

Såfremt patienter i behandling med nipocalimab har behov for behandling med lægemidler, der binder til IgG-bindingsstedet på FcRn, anbefales det, at sådanne lægemidler påbegyndes 2 uger efter den foregående dosis af nipocalimab.

Hvis længerevarende anvendelse samtidig med sådanne lægemidler er afgørende for patientbehandlingen, er det vigtigt at overvåge, om virkningen af disse lægemidler reduceres, og i så fald overveje seponering af nipocalimab eller behandlingsalternativer.

Andre lægemidlers indvirkning på nipocalimab

Udskiftning af plasma, immunadsorption og plasmaferese kan reducere niveauet af cirkulerende nipocalimab.

Vacciner

Virkningen af nipocalimab på et T-celleafhængigt (Tdap) eller et T-celle-uafhængigt (PPSV23) vaccinerespons blev vurderet hos raske frivillige (n = 16). Deltagerne var i stand til at opbygge et specifikt IgG-respons på disse vacciner, men vaccinespecifikke IgG-antistofniveauer blev reduceret under behandling med nipocalimab med genopretning til niveauer svarende til kontrolgruppen efter behandlingsophør (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hos patienter, der er i behandling med nipocalimab, frarådes vaccination med levende eller levende svækkede vacciner. Hvis vaccination med levende eller levende svækkede vacciner er nødvendig, skal disse vacciner administreres mindst 4 uger før behandling og mindst 2 uger efter den sidste dosis nipocalimab (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover med gMG

De interaktioner, der er observeret hos den voksne population, kan forekomme hos unge patienter i alderen 12 år og derover.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af nipocalimab til gravide kvinder. Der foreligger ingen data fra anvendelse af nipocalimab til gravide kvinder med gMG og begrænsede data fra et åbent klinisk fase 2-studie, hvor nipocalimab blev undersøgt i andet og tredje trimester af graviditeten hos 13 gravide kvinder med høj risiko for hæmolytisk sygdom hos fosteret og den nyfødte. Ved administration af nipocalimab til moderen blev der i dette studie ikke opnået farmakologisk aktive koncentrationer hos nyfødte eller spædbørn på grund af nipocalimabs høje affinitet ved neutral (ekstracellulær) pH (se pkt. 5.1).

I et dyreforsøg, hvor drægtige javamakakker blev doseret med nipocalimab i slutningen af første, andet og tredje trimester af drægtighedsperioden, blev der observeret store, centrale placentainfarkter og trombose i spiralarterierne hos moderdyret. I nogle tilfælde var fundene forbundet med fostertab. Dette studie indikerer imidlertid ingen maternel toksicitet eller direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår udvikling før eller efter fødslen. Der blev påvist en reversibel nipocalimab-induceret reduktion i IgG-niveauet hos abeunger (se pkt. 5.3).

Behandling af gravide kvinder med Imaavy bør kun overvejes, hvis den kliniske fordel opvejer risiciene.

Idet det antages, at nipocalimab reducerer moderens IgG-antistofniveau, forventes den passive beskyttelse af det nyfødte barn at være reduceret. Der skal foretages en afvejning af risici og fordele, før der gives levende eller levende svækkede vacciner til spædbørn, der har været eksponeret for nipocalimab *in utero*.

Amning

Der er begrænsede data, der viser, at nipocalimab administreret under graviditeten udskilles i små mængder i kolostrum og human mælk i op til 8 dage efter fødslen.

Det er påvist, at maternel IgG er til stede i brystmælken i de første dage efter fødslen, men herefter falder til et lavt niveau. Derfor kan en risiko for ammede spædbørn ikke udelukkes i denne korte periode. Herefter kan behandling med Imaavy til ammende kvinder overvejes, hvis de kliniske fordele opvejer risiciene.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende nipocalimabs indvirkning på human fertilitet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Imaavy påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var muskelkramper (12 %) og perifert ødem (12 %).

Tabel over bivirkninger

I alt 250 voksne gMG-patienter blev behandlet med nipocalimab i fase 2- og fase 3-studier. Af disse blev 205 patienter behandlet i fase 3-studiet, heraf 98 i den dobbeltblinded fase. I alt blev 178 eksponeret for den anbefalede vedligeholdelsesdosis (15 mg/kg hver anden uge, se pkt. 4.2) i mindst 6 måneder, og 132 blev eksponeret i mindst 12 måneder.

Bivirkningerne er anført i tabel 2 nedenfor og grupperet i henhold til MedDRA-systemorganklasser. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed, med de hyppigste bivirkninger først.

Hyppighedskategorierne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighedskategori
Infektioner og parasitære sygdomme	Herpes zoster ¹	Almindelig
	Urinvejsinfektion*	Almindelig
	Infektion i de nedre luftveje* ²	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Forhøjede lipider* ³	Meget almindelig
	Nedsat serumalbumin*	Meget almindelig
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Abdominal smerter ⁴	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelkramper	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem ⁵	Meget almindelig
	Pyreksi	Almindelig

* Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

¹ Omfatter herpes zoster og herpes zoster oticus. Evaluering og hyppighed baseret på fuldførte, placebokontrollerede fase 2- og fase 3-studier på tværs af flere undersøgte indikationer

² Omfatter pneumoni og bronkitis

³ Omfatter hyperkolesterolemie, forhøjede lipoproteiner med lav densitet, forhøjet kolesterol i blodet og hyperlipidæmi.

⁴ Omfatter abdominalsmerter og smerter i den øvre del af maven

⁵ Omfatter perifert ødem, ødem og perifer hævelse

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I det dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske fase 3-studie af gMG var den samlede infektionshyppighed den samme blandt patienter i nipocalimab-gruppen og patienter i placebogruppen (42 [42,9 %] i hver gruppe). I de fleste tilfælde var sværhedsgraden let til moderat og førte ikke til seponering af nipocalimab-behandlingen. Der blev rapporteret om urinvejsinfektion hos 5 patienter (5,1 %) i nipocalimab-gruppen sammenlignet med 0 patienter (0 %) i placebogruppen. Sværhedsgraden af urinvejsinfektionerne var let (3 [3,1 %]) og moderat (2 [2,0 %]). Der blev rapporteret om pneumoni eller bronkitis hos 5 patienter (5,1 %) i nipocalimab-gruppen sammenlignet med 2 patienter (2,0 %) i placebogruppen.

Forhøjede lipider

Der er observeret forhøjede lipider hos de fleste voksne og unge gMG-patienter i behandling med nipocalimab. Hos voksne fik 30 % markant abnormt totalcholesterol ($\geq 6,2$ mmol/l) under behandlingen, sammenlignet med 4 % i placebogruppen. Den gennemsnitlige ændring fra baseline for fastende totalcholesterol, HDL og LDL toppede i uge 4, hvorefter den faldt og nåede et plateau i uge 24, med en gennemsnitlig stigning på henholdsvis 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l og 0,19 mmol/l. Af de patienter, der havde LDL-værdier $< 4,1$ mmol/l før behandlingsstart, havde 11,3 % af de nipocalimab-behandlede patienter LDL-værdier $\geq 4,1$ mmol/l i uge 24 sammenlignet med 4,6 % af de placebo-behandlede patienter. Se pkt. 4.4.

Nedsatte serumalbumin-niveauer

I det dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske fase 3-studie af gMG, var den gennemsnitlige (SD) procentvise ændring fra baseline i serumalbumin-niveauer i løbet af den dobbeltblindede fase -8,4 % (5,27 %) i uge 2 og -7,2 % (5,37 %) i uge 24 hos patienter, som blev behandlet med nipocalimab, sammenlignet med -0,5 % (6,29 %) i uge 2 og -2,1 % (7,08 %) i uge 24 hos patienter i placebogruppen. Ingen patienter havde serumalbumin-niveauer under laboratoriets nedre normalgrænse (LLN = 33 g/l) i den dobbeltblindede fase eller markant lave serumalbumin-niveauer (≤ 20 g/l) i den dobbeltblindede eller åbne fase.

Pædiatrisk population

Nipocalimabs sikkerhed blev evalueret i et åbent studie med unge gMG-patienter i alderen 12 år og derover (n = 8) i op til 24 uger (se pkt. 5.1). Der er ikke identificeret større forskelle i sikkerhedsprofilen mellem voksne og unge patienter. Øgede plasmalipidniveauer hos unge fulgte samme tendens som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er blevet administreret enkeltdoser på op til 60 mg/kg intravenøst i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. Der er ingen kendte specifikke tegn og symptomer på overdosering med nipocalimab. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres nøje for bivirkninger, og at passende symptomatisk og understøttende behandling iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AL03.

Virkningsmekanisme

Nipocalimab er et humant monoklonalt IgG1-antistof, der er specifikt rettet mod IgG Fc-bindingsstedet på FcRn og har høj specificitet og høj affinitet ved både neutral (ekstracellulær) og sur pH (intracellulær), hvilket resulterer i en reduktion af cirkulerende IgG, herunder IgG-autoantistoffer, uden påvirkning af andre immunglobuliner (IgA, IgE eller IgM). Nipocalimab har ikke vist tegn på klinisk relevant indvirkning på niveauet af cirkulerende albumin, som binder til et andet sted på FcRn.

IgG-autoantistoffer er den underliggende årsag til patogenesen af MG. IgG-autoantistoffer hæmmer neuromuskulær transmission ved at binde til AChR, MuSK eller LRP4.

Nipocalimab reducerer placental overførsel af IgG fra moder til foster (se pkt. 4.6).

Farmakodynamisk virkning

I et dobbeltblindet placebokontrolleret studie med gMG-patienter bevirkede intravenøs administration af nipocalimab ved den anbefalede dosis (se pkt. 4.2) en signifikant hurtig reduktion af de samlede IgG-serumkoncentrationer. Reduktionen udgjorde 75 % i forhold til baseline inden for 2 uger efter behandlingsstart, efterfulgt af en vedvarende reduktion på ca. 70 % i forhold til baseline fra uge 4 til uge 24. Der blev iagttaget tilsvarende dosisafhængige reduktioner i alle IgG-subklasserne (IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4).

Immuniseringer (vaccinationer)

Nipocalimabs indvirkning på T-celle-afhængigt (Tdap) og T-celle-uafhængigt (PPSV23) vaccinerespons blev vurderet i et randomiseret, ublindt studie hos raske deltagere (n = 15 for kontrol, n = 16 for nipocalimab). I nipocalimab-gruppen fik deltagerne nipocalimab i uge 0 (30 mg/kg i.v.), uge 2 (15 mg/kg i.v.) og uge 4 (15 mg/kg i.v.), og Tdap og PPSV23 blev administreret subkutant 3 dage efter den første dosis nipocalimab.

Deltagerne var i stand til at opbygge et specifikt IgG-respons på disse vacciner, men de vaccinespecifikke IgG-antistofniveauer blev reduceret under behandling med nipocalimab og vendte tilbage til niveauer svarende til kontrolgruppen efter behandlingens ophør. Anti-TT (tetanustoksoid)-specifikke IgG-niveauer er vist i tabel 3. Hos de deltagere, der fik nipocalimab, nåede de anti-TT-specifikke IgG-niveauer det maksimale respons i uge 2, faldt i uge 4 og steg derefter til og med uge 16, 12 uger efter den sidste dosis

af nipocalimab i uge 4. Anti-PCP (pneumokok-kapselpolysaccharid)-specifikke IgG-niveauer fulgte et lignende mønster over tid. Se pkt. 4.4 og 4.5.

Tabel 3: Anti-TT IgG-niveauer (gennemsnitlig $\pm$ SE) over tid

Tidspunkt	Nipocalimab (n = 16) IE/ml	Kontrol (n = 15) IE/ml
Baseline	1,97 $\pm$ 0,612	2,38 $\pm$ 0,538
Uge 2	3,38 $\pm$ 0,325	4,92 $\pm$ 0,619
Uge 4	1,63 $\pm$ 0,269	4,56 $\pm$ 0,591
Uge 8 (4 uger efter sidste dosis)	2,39 $\pm$ 0,491	3,87 $\pm$ 0,538
Uge 16 (12 uger efter sidste dosis)	2,53 $\pm$ 0,223	3,20 $\pm$ 0,474

Immunogenicitet

Anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) forekom hyppigt ved lav titer. Der blev dog ikke fundet tegn på, at ADA påvirkede farmakokinetik, farmakodynamik, virkning eller sikkerhed.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studie MOM-M281-011 (voksne)

Nipocalimabs sikkerhed og virkning til behandling af voksne med gMG blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med en varighed på 24 uger. De patienter, der deltog i dette studie, kunne efterfølgende deltage i en ublindet forlængelsesfase, hvor alle patienter fik nipocalimab.

Studiet inkluderede patienter, der opfyldte følgende hovedkriterier ved screening:

- Klinisk klassifikation klasse II til IV i henhold til Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- Samlet MG-ADL-score på ≥ 6 (MG-Activities of Daily Living)
- På stabil dosis af standardbehandling før baseline, herunder acetylcholinesterase (AChE)-hæmmere, steroider eller non-steroid immunsupprimerende behandling (NSIST), enten i kombination eller alene.

I alt 196 patienter (med eller uden autoantistoffer) blev randomiseret og fik enten nipocalimab plus standardbehandling (n = 98) eller placebo plus standardbehandling (n = 98). Af disse var 153 patienter antistofpositive (n = 77 for nipocalimab, n = 76 for placebo). Patienterne blev behandlet med nipocalimab ved den anbefalede dosis (se pkt. 4.2).

Af de 153 antistofpositive patienter var 88 % antistofpositive for AChR, 10 % var antistofpositive for MuSK, og 2 % var antistofpositive for LRP4. Baseline-karakteristika var de samme i begge behandlingsgrupper, herunder medianalder ved screening (52 [20-81] år, 24 % patienter ≥ 65 år), mediantid siden diagnose (6 [0-38] år), køn (60 % kvinder) og race (63 % kaukasiere, 32 % asiater). Den gennemsnitlige MG-ADL totalscore var 9,2, og den gennemsnitlige Quantitative Myasthenia Gravis-totalscore var 15,4.

Ved baseline fik over 97 % i hver behandlingsgruppe stabil standard-baggrundsbehandling. Under behandlingen fik 85 % AChE-hæmmere, 66 % fik steroider, og 54 % fik non-steroid immunsupprimerende behandling (NSIST) ved stabile doser.

Virkningen af nipocalimab blev målt ved hjælp af MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale), som vurderer påvirkningen af gMG på evnen til at udføre dagligdags aktiviteter. En totalscore spænder fra 0 til 24, hvor en højere score indikerer en større funktionsnedsættelse. I dette studie

blev et MG-ADL-respons defineret som en ≥ 2 -point reduktion i den samlede MG-ADL-score sammenlignet med baseline. Nipocalimabs virkning blev desuden målt ved hjælp af Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)-totalscore, som er et mål for muskelsvaghed. En totalscore spænder fra 0 til 39, hvor en højere score indikerer en sværere funktionsnedsættelse. Et QMG-respons blev defineret som en ≥ 3 -point reduktion i QMG-totalscore sammenlignet med baseline.

De vigtigste virkningsresultater for det primære endepunkt og de vigtigste sekundære endepunkter i studiet fremgår af tabel 4. Ændringerne i MG-ADL og QMG fra baseline viste en statistisk signifikant forskel til fordel for nipocalimab.

Tabel 4: Sammenfatning af primære og vigtigste sekundære kliniske responser

	Nipocalimab (n = 77) LS- middelværdi (SE)	Placebo (n = 76) LS- middelværdi (SE)	Nipocalimab- ændring i forhold til placebo Forskel i LS- middelværdi (95 % CI)	P-værdi
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-respons baseret på gennemsnitlig ændring i uge 22, 23 og 24 ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
MG-ADL-respons fra uge 4 til uge 24 ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7; 44,4)	-
≥ 50 % forbedring af MG-ADL baseret på gennemsnitlig ændring i uge 22, 23 og 24 ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0; 36,6)	-

¹ Gennemsnitlig ændring fra baseline i uge 22, 23 og 24.

² Gennemsnitlig ændring fra baseline i uge 22 og 24.

³ Gennemsnitlig ændring i uge 22, 23 og 24 er en forbedring på mindst 2 point fra baseline.

⁴ En forbedring på mindst 2 point i MG-ADL-totalscore i uge 4 og uge 24, og en forbedring på mindst 2 point i uge 6 til uge 23 med højst 2 ikke på hinanden følgende afvigelser (forbedring mindre end 2 point).

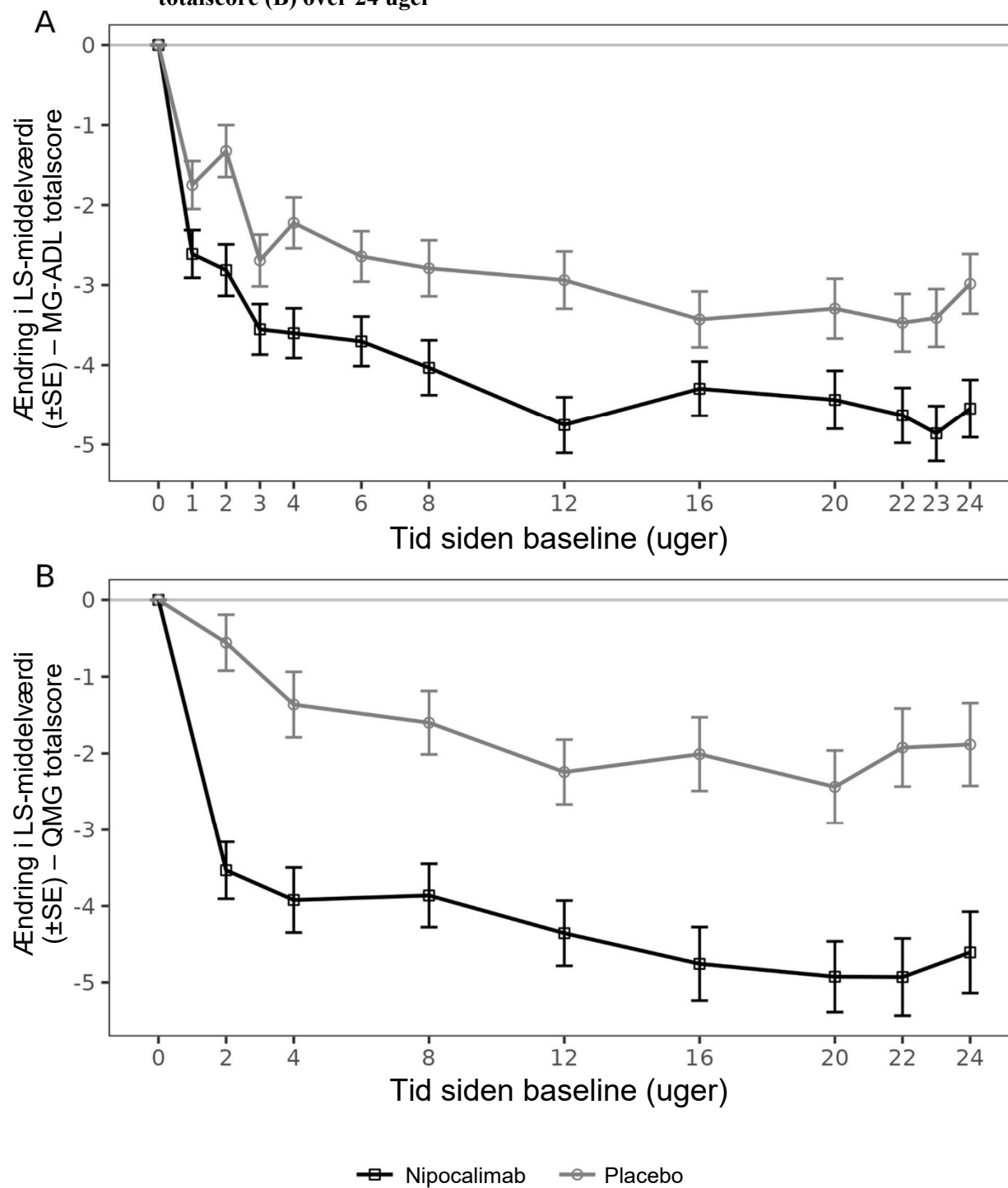
⁵ Gennemsnitlig ændring i uge 22, 23 og 24 er en forbedring på mindst 50 % fra baseline.

Respons over tid (dobbelblindet fase)

Der blev observeret forbedringer med nipocalimab sammenlignet med placebo til og med uge 24.

Tidsforløbet for respons for det primære virkningsendepunkt (MG-ADL) og det vigtigste sekundære virkningsendepunkt (QMG) er vist i figur 1.

Figur 1: Ændring i LS-middelværdi fra baseline i MG-ADL-totalscore (A) og QMG-totalscore (B) over 24 uger



Over tid opnåede en større andel af patienterne vedvarende MG-ADL-respons (forbedring ≥ 2 point fra uge 2 til uge 24) og QMG-respons (forbedring ≥ 3 point fra uge 2 til uge 24) i nipocalimab-gruppen (henholdsvis 45,5 % og 33,8 %) sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 21,1 % og 7,9 %).

Respons over tid (ublindet forlængelsesfase)

Af de 153 antistofpositive patienter i den dobbeltblindede placebokontrollerede fase indgik 137 i den ublindede forlængelsesfase og blev behandlet med nipocalimab. På tidspunktet for analysen blev de gennemsnitlige forbedringer i MG-ADL- og QMG-totalscore opretholdt hos patienter, der oprindeligt fik nipocalimab i den dobbeltblindede fase og fortsatte med at få nipocalimab i løbet af de første 48 uger (n = 52) og 84 uger (n = 20) i den ublindede forlængelsesfase.

Pædiatrisk population

Studie 80202135MYG2001 (kohorte med unge patienter)

Nipocalimabs farmakodynamik, farmakokinetik og virkning ved behandling af gMG hos unge patienter evalueres i uge 24 i et igangværende ublindet studie.

De vigtigste inklusionskriterier i studiet er som følger:

- Klinisk klassifikation klasse II til IV i henhold til MGFA
- Positiv for autoantistoffer mod AChR eller MuSK
- På stabil dosis af standardbehandling før screening, herunder AChE-hæmmere, steroider eller NSIST, enten i kombination eller alene.

Otte patienter havde en medianalder på 13,5 år ved screening (interval 12 til 16 år) og en mediantid siden diagnosticering på 3,6 år (interval 0,8 til 11,5). Syv patienter var piger, 5 var asiater, 1 var sort og 2 var af ukendt race. Gennemsnitlig (SD) MG-ADL-totalscore ved baseline var 4,4 (2,26), og gennemsnitlig (SD) QMG-totalscore var 13,3 (4,13). Alle patienter var AChR-antistofpositive. Ved baseline fik 4 patienter AChE-hæmmere, 6 fik steroider, og 7 fik NSIST i stabile doser.

7 af de 8 unge patienter blev evalueret til og med uge 24 og fik nipocalimab ved den anbefalede dosis (se pkt. 4.2). Det primære endepunkt var nipocalimabs indvirkning på total serum-IgG. I uge 24 var medianen for den procentvise reduktion af total IgG før dosis fra baseline (n = 7) 73,3 %, hvilket er i overensstemmelse med den IgG-reduktion, der blev set i gMG-studiet med voksne. Den gennemsnitlige (SD) ændring i MG-ADL i uge 24 var -2,57 (0,535), og den gennemsnitlige ændring i QMG i uge 24 var -4,93 (3,81).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Imaavy i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af myasthenia gravis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Det gennemsnitlige (SD) fordelingsvolumen er 2,84 (0,63) l eller 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformation

Nipocalimab forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Nipocalimab udviser koncentrationsafhængig farmakokinetik. Efter en enkelt intravenøs administration af 15 mg/kg nipocalimab er den gennemsnitlige clearance 0,0627 l/t, og halveringstiden er 29,3 timer. Efter

administrationsophør vendte serumkoncentrationen af IgG tilbage mod baselineniveauet i løbet af cirka 8 uger.

Linearitet/non-linearitet

Nipocalimab udviser non-lineær, dosisafhængig farmakokinetik. Efter en enkelt intravenøs infusion af nipocalimab i doser fra 0,3 til 60 mg/kg hos raske forsøgspersoner steg $C_{\max}$ dosisproportionalt, mens AUC steg mere end dosisproportionalt.

På grund af nipocalimabs relativt korte halveringstid resulterer gentagen dosering administreret i overensstemmelse med den anbefalede vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2) ikke i akkumulering af lægemidlet over tid.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Nipocalimabs farmakokinetik blev evalueret hos unge patienter med gMG i alderen 12 til 17 år ($n = 8$). Efter behandling med nipocalimab ved den anbefalede dosis (se pkt. 4.2) var de observerede serumkoncentrationer af nipocalimab sammenlignelige mellem voksne og unge patienter med gMG (tabel 5).

Tabel 5: Serumkoncentrationer af nipocalimab hos voksne og unge patienter med gMG

Tidspunkt	Eksponeringsparameter	Unge ($n = 8$) Median (IQ-interval)	Voksne ($n = 97$) Median (IQ-interval)
Startdosis	$C_{\text{coi,ld}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	701 (673; 922)	864 (774; 1.000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Vedligeholdelsesdoser	$C_{\text{coi,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	BQL	BQL

BQL = under kvantifikationsgrænsen (dvs. $< 0,01 \mu\text{g/ml}$), $C_{\text{coi,ld}}$ = koncentration ved infusionsafslutning efter startdosis på 30 mg/kg, $C_{\text{trough,ld}}$ = koncentration inden dosering i uge 2 efter startdosis på 30 mg/kg, $C_{\text{coi,ss}}$ = koncentration ved infusionsafslutning ved steady state efter vedligeholdelsesdoser på 15 mg/kg hver anden uge, $C_{\text{trough,ss}}$ = koncentration inden dosering ved steady state efter vedligeholdelsesdoser på 15 mg/kg hver anden uge; IQ = interkvartil.

Ældre

I kliniske studier med nipocalimab var der ikke nok patienter i alderen 65 år og derover til at afgøre, om disse patienter responderer anderledes end yngre voksne patienter. Der blev ikke konstateret nogen tydelige forskelle i clearance og fordelingsvolumen hos patienter i alderen ≥ 65 år sammenlignet med patienter i alderen < 65 år, hvormed det kan antages, at der ikke er behov for dosisjustering hos ældre patienter (se pkt. 4.2).

Køn, alder og etnisk oprindelse

En populationsfarmakokinetisk analyse, hvori virkningerne af alder, køn og race blev vurderet, viste ingen klinisk relevant indvirkning af disse kovariater på eksponeringen for nipocalimab.

Kropsvægt

Kropsvægt har indflydelse på den systemiske eksponering for nipocalimab. Den anbefalede vægtbaserede dosering (i mg/kg) tager højde for forskellene i patienternes kropsvægt.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion forventes ikke at påvirke nipocalimabs farmakokinetik. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse, som omfattede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, havde nyrefunktion ingen klinisk relevant indvirkning på nipocalimabs tilsyneladende clearance. Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier med patienter med nedsat leverfunktion. Nipocalimab metaboliseres ikke af cytokrom P450-enzymet, og derfor forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke nipocalimabs farmakokinetik. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse, som omfattede forsøgspatienter med let og et begrænset antal patienter med moderat nedsat leverfunktion, var der ingen klinisk relevant indvirkning på nipocalimabs tilsyneladende clearance. Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser.

Der var ingen nipocalimab-relaterede bivirkninger hvad angår handyr og hundyrers fertilitet hos ikke-drægtige javamakakker i et 6-måneders studie med gentagne doser, hvilket blev vurderet på basis af ændringer i forplantningsorganerne (organvægt og histopatologi). Ved den højeste testede dosis blev alle hunner og 80 % af hannerne kønsmodne i løbet af den 6 måneder lange behandlingsperiode, hvor eksponeringsniveauer på op til 44 gange den forventede eksponering hos patienter ved den anbefalede vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2) blev vurderet.

I et udvidet studie af præ- og postnatal udvikling, hvor drægtige javamakakker blev eksponeret intravenøst for nipocalimab i slutningen af første, andet og tredje trimester af drægtighedsperioden, viste 16 % (4/25) af placenterne store, centrale placentinfarkter og trombose i de maternelle spiralarterier. 3 af de 4 placentinfarkt-tilfælde var forbundet med fostertab i andet eller tredje trimester. Placentinfarkterne kan være relateret til maternel immunogenicitet hos drægtige javamakakker. Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke. Nipocalimab-eksponeringsniveauerne (AUC) hos drægtige javamakakker svarede til mindst 5 til 24 gange den forventede eksponering hos ikke-gravide kvinder baseret på den anbefalede vedligeholdelsesdosering (se pkt. 4.2). Der opstod ingen udviklingsmæssige problemer præ- eller postnalt. Fostre og nyfødte unger af behandlede moderdyr viste ubetydelig eksponering for nipocalimab fra moderen, men havde lave IgG-niveauer ved fødslen. De nyfødte ungers IgG-niveauer blev genoprettet inden for 6 måneder. Der var ingen negativ indvirkning på immunfunktionen hos nyfødte af behandlede moderdyr, hvilket blev vurderet ved hjælp af en T-celleafhængig antistofresponsanalyse.

Nipocalimabs mutagene potentiale er ikke blevet evalueret. Monoklonale antistoffer forventes dog ikke at ændre DNA eller kromosomer.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med nipocalimab.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Argininhydrochlorid
Histidin

Histidinmonohydrochloridmonohydrat
Methionin
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Efter fortynding

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte fortyndede opløsning (se pkt. 6.6) anvendes med det samme, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar. Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, kan den fortyndede opløsning opbevares i køleskab i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med yderligere 12 timers opbevaring ved stuetemperatur (15 °C til 30 °C), inklusive infusionstid. Må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,62 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et engangshætteglas af type 1-glas med en elastomerprop og en aluminiumsforsøgling med et vippelåg, der indeholder 300 mg nipocalimab.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et engangshætteglas af type 1-glas med en elastomerprop og en aluminiumsforsøgling med et vippelåg, der indeholder 1.200 mg nipocalimab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før administration skal Imaavy enkelt-dosis-hætteglas fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning.

Klargøring

Infusionsvæsken skal klargøres ved brug aseptisk teknik som følger:

- Beregn dosis (mg), samlet påkrævet mængde (ml) koncentrat og antal hætteglas baseret på patientens aktuelle vægt for den anbefalede indledende enkelt-dosis på 30 mg/kg eller for de

efterfølgende doser på 15 mg/kg hver anden uge. Hvert hætteglas har en koncentration på 185 mg/ml.

- Kontroller, at opløsningen i hvert hætteglas er farveløs til let brunlig, klar til let opaliserende og fri for synlige partikler. Anvend ikke opløsningen, hvis den indeholder synlige partikler eller er misfarvet (på anden måde end farveløs til let brunlig). Undlad at omryste.
- Træk forsigtigt den beregnede mængde koncentrat op af hætteglasset/hætteglassene. Kassér ikke anvendt indhold i hætteglassene.
- Fortynd den samlede mængde af det udtagne koncentrat ved at overføre det til en infusionspose, der indeholder 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning hos patienter, der vejer 40 kg eller derover, eller 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning hos patienter, der vejer under 40 kg. Brug kun infusionsposer, der er fremstillet af polyolefin, polypropylen eller polyvinylchlorid.
- Vend forsigtigt infusionsposen på hovedet mindst ti gange for at blande opløsningen. Undlad at omryste.
- Bekræft ved visuel inspektion, at der er opnået en ensartet opløsning. Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.

Administration

- Administrer den fortyndede opløsning via intravenøs infusion ved hjælp af et infusionssæt med et sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende in-line- eller add-on-filter fremstillet af polyethersulfon eller polysulfon (porestørrelse 0,2 mikrometer eller mindre). Administrationssættene skal være fremstillet af enten polybutadien, polyethylen, polyurethan, polypropylen eller polyvinylchlorid.
- Fortyndet koncentrat må ikke infunderes sammen med andre midler i den samme intravenøse slange.
- Administrer infusionen intravenøst over ca. 30 minutter for startdosen (30 mg/kg) og ca. 15 minutter for de efterfølgende doser (15 mg/kg).
- Hvis der opstår en bivirkning under administrationen, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen seponeres efter sundhedspersonalets skøn.

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1989/001
EU/1/25/1989/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Janssen Sciences Ireland UC (JSI)
Barnahely, Ringaskiddy
Co. Cork, P43 FA46, Irland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (300 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
nipocalimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 1,62 ml indeholder 300 mg nipocalimab (185 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochloridmonohydrat, methionin, E433, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

koncentrat til infusionsvæske, opløsning
300 mg/1,62 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1989/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET (300 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat, sterilt
nipocalimab
i.v. anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg/1,62 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (1.200 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
nipocalimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 6,5 ml indeholder 1 200 mg nipocalimab (185 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochloridmonohydrat, methionin, E433, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 200 mg/6,5 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1989/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET (1.200 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat, sterilt
nipocalimab
i.v. anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 200 mg/6,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Imaavy 185 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning nipocalimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Imaavy
3. Sådan får du Imaavy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Imaavy indeholder det aktive stof nipocalimab. Nipocalimab binder sig til et protein i kroppen, der hedder FcRn. Ved at binde sig til FcRn reducerer nipocalimab niveauet af IgG-autoantistoffer. IgG-autoantistoffer er proteiner i immunsystemet, der fejlagtigt angriber dele af personens egen krop.

Anvendelse

Imaavy anvendes sammen med standardbehandling til behandling af voksne og unge patienter i alderen 12 år og derover med generaliseret myasthenia gravis (gMG), en autoimmun sygdom, som fører til svaghed i muskulaturen. gMG kan påvirke flere muskelgrupper i hele kroppen. Tilstanden kan også føre til åndenød, udpræget træthed og synkebesvær.

Hos patienter med gMG angriber og beskadiger IgG-autoantistofferne en bestemt type proteiner på nerverne, der kaldes for acetylcholinreceptorer. På grund af denne beskadigelse er nerverne ikke i stand til at få musklerne til at trække sig sammen så godt som normalt, hvilket fører til muskelsvaghed og bevægelsesvanskeligheder. Ved at binde sig til FcRn-proteinet og reducere autoantistofniveauet kan Imaavy forbedre musklernes evne til at trække sig sammen og reducere symptomerne på sygdommen og dens indvirkning på daglige aktiviteter.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Imaavy

Få ikke Imaavy

- hvis du er allergisk over for nipocalimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imaavy (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Infusionsrelaterede reaktioner og allergiske reaktioner

Imaavy indeholder et protein, der kan forårsage reaktioner som hovedpine, kvalme, udslæt, træthed, kulderystelser, hudrødme og svimmelhed hos nogle mennesker. Du vil blive overvåget for tegn på en infusionsrelateret eller alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion under og i mindst 30 minutter efter behandlingen. Tegn på en alvorlig allergisk reaktion omfatter: hævelse af ansigt, læber, svælg eller tunge, som gør det svært at synke eller trække vejret, åndenød, følelse af bevidstløshed eller hududslæt. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever et eller flere disse symptomer.

Infektioner

Behandlingen med Imaavy kan reducere din naturlige modstand mod infektioner. Du skal fortælle det til lægen, hvis du har symptomer på en infektion (såsom feber, kuldegysninger eller kulderystelser, hoste eller ondt i halsen) før eller under behandlingen med dette lægemiddel.

Infektion med herpes zoster (helvedesild) kan vende tilbage under behandling med Imaavy. Fortæl det til lægen, hvis du får et smertefuldt hududslæt med blærer, da det kan være tegn på helvedesild.

Yderligere kontroller

Lægen vil tage blodprøver for at kontrollere indholdet af fedt (kolesterol) i dit blod efter behandlingen med Imaavy (se punkt 4).

Vaccinationer

Fortæl det til lægen, hvis du er blevet vaccineret inden for de sidste 4 uger, eller hvis du planlægger at blive vaccineret i den nærmeste fremtid (inden for et par uger).

Børn

Imaavy er ikke beregnet til børn under 12 år, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Imaavy

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Hvis du tager Imaavy sammen med visse andre lægemidler, såsom terapeutiske antistoffer eller immunglobuliner, kan det nedsætte virkningen af disse lægemidler. Andre interventioner såsom plasmaudskiftning (plasmaferese) kan forringe virkningen af Imaavy.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er begrænset information om brugen af Imaavy under graviditet eller under amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Imaavy forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Imaavy indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,97 mg (300 mg hætteglas) eller 3,9 mg (1.200 mg hætteglas) polysorbat 80 pr. engangshætteglas, svarende til 0,60 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Imaavy

Behandlingen gives af lægen eller en anden sundhedsperson.

Så meget Imaavy får du, og så ofte

Den dosis, du får, afhænger af din kropsvægt og gives direkte i blodet som en infusion (drop) i en vene hver anden uge.

Hvis du har fået for meget Imaavy

Lægen beregner omhyggeligt dosen af dette lægemiddel. Hvis du har mistanke om, at du ved et uheld har fået en højere dosis Imaavy end foreskrevet, skal du kontakte lægen for at få råd.

Hvis du glemmer en aftale, hvor du skulle have haft Imaavy

Hvis du glemmer en aftale, skal du straks kontakte lægen for at få råd. Se også afsnittet nedenfor "Hvis du holder op med at få Imaavy".

Hvis du holder op med at få Imaavy

Hvis du afbryder eller stopper behandlingen med Imaavy, kan det medføre, at dine gMG-symptomer vender tilbage. Tal med lægen, før du stopper behandling med Imaavy. Lægen vil drøfte mulige bivirkninger og risici med dig. Lægen vil desuden overvåge dig nøje.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil drøfte de mulige bivirkninger med dig og forklare dig risici og fordele ved Imaavy før behandlingen.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- højt indhold af lipider (fedtstoffer) eller kolesterol i blodet
- nedsatte niveauer af "albumin" (et protein) i blodet
- muskelkramper
- hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion (kan forårsage smerter eller en brændende fornemmelse under vandladning)
- brystinfektion (såsom lungebetændelse eller bronkitis)
- helvedesild (infektion med herpes zoster-virus)
- søvnbesvær (insomni)
- svimmelhed
- diarré

- mavesmerter (abdominalsmerter)
- kvalme
- feber

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imaavy indeholder:

Aktivt stof: nipocalimab.

- Hvert hætteglas på 1,62 ml indeholder 300 mg nipocalimab (185 mg/ml).
- Hvert hætteglas på 6,5 ml indeholder 1.200 mg nipocalimab (185 mg/ml).

Øvrige indholdsstoffer: argininhydrochlorid, histidin, histidinmonohydrochloridmonohydrat, methionin, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Imaavy leveres som et sterilt koncentrat til infusionsvæske, opløsning (300 mg eller 1.200 mg i et hætteglas – pakningsstørrelse på 1).

Imaavy er en væske. Den er farveløs til let brunlig, klar til let opaliserende.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

Leiden, 2333 CB
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB ”JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@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-Cil ag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

1. Levering

Hætteglassene indeholder:

- 300 mg nipocalimab i 1,62 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning ELLER
- 1.200 mg nipocalimab i 6,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Koncentrationen er 185 mg nipocalimab/ml i alle hætteglas.

2. Før administration

Imaavy skal klargøres til administration af en kvalificeret sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik.

Brug formelen i tabellen nedenfor til at beregne følgende:

- Den nødvendige dosis Imaavy er baseret på patientens kropsvægt ved den anbefalede indledende enkeltdosis på 30 mg/kg eller vedligeholdelsesdosis på 15 mg/kg.
- Den nødvendige mængde koncentrat beregnes ud fra koncentrationen på 185 mg/ml. Hvert hætteglas indeholder 300 mg eller 1.200 mg nipocalimab.
- Antallet af nødvendige hætteglas beregnes ud fra mængden af koncentrat.

Tabel 1. Formel

Trin 1 – Beregn dosis (mg)	30 mg/kg (indledende enkeltdosis) eller 15 mg/kg (vedligeholdelsesdosis) x vægt (kg)
Trin 2 – Beregn mængden af koncentrat (ml)	dosis (mg) ÷ 185 mg/ml
Trin 3 – Beregn antallet af hætteglas	volumen af koncentrat (ml) ÷ 1,62 eller 6,5 ml

3. Klargøring og administration

- Lægemidlet må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjektion.
- Det må kun administreres via intravenøs infusion som beskrevet nedenfor.

Klargøring

- Kontroller, at opløsningen i hvert hætteglas er farveløs til let brunlig, klar til let opaliserende og fri for synlige partikler. Anvend ikke opløsningen, hvis den indeholder synlige partikler eller er misfarvet (på anden måde end farveløs til let brunlig). Ryst ikke hætteglassene.
- Træk forsigtigt den beregnede mængde koncentrat op af hætteglasset/hætteglassene. Kassér ikke anvendt indhold i hætteglassene.
- Fortynd den samlede mængde af det udtagne koncentrat ved at overføre det til en infusionspose, der indeholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning hos patienter, der vejer 40 kg eller derover, eller 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning hos patienter, der vejer under 40 kg. Brug kun infusionsposer, der er fremstillet af polyolefin, polypropylen eller polyvinylchlorid.
- Vend forsigtigt infusionsposen på hovedet mindst 10 gange for at blande opløsningen. Undlad at omryste.
- Bekræft ved visuel inspektion, at der er opnået en ensartet opløsning. Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.

Administration

- Administrer den fortyndede opløsning via intravenøs infusion ved hjælp af et infusionssæt med et sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende in-line- eller add-on-filter fremstillet af polyethersulfon eller polysulfon (porestørrelse 0,2 mikrometer eller mindre). Administrationssættene skal være fremstillet af enten polybutadien, polyethylen, polyurethan, polypropylen eller polyvinylchlorid.
- Fortyndet koncentrat må ikke infunderes sammen med andre midler i den samme intravenøse slange.
- Administrer infusionen intravenøst over ca. 30 minutter for startdosen (30 mg/kg) og ca. 15 minutter for de efterfølgende doser (15 mg/kg).
- Hvis der opstår en bivirkning under administrationen, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen seponeres efter sundhedspersonalets skøn.
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte fortyndede opløsning anvendes med det samme, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar. Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, kan den fortyndede opløsning opbevares i køleskab i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med yderligere 12 timers opbevaring ved stuetemperatur (15 °C til 30 °C), inklusive infusionstid. Må ikke nedfryses.

4. Særlig håndtering og opbevaring

Opbevar hætteglassene i køleskab (2 °C - 8 °C), indtil de skal bruges. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.