

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imaavy 185 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 185 mg νιποκαλιμάμπης.

Ένα φιαλίδιο των 1,62 ml περιέχει 300 mg νιποκαλιμάμπης.

Ένα φιαλίδιο των 6,5 ml περιέχει 1.200 mg νιποκαλιμάμπης.

Η νιποκαλιμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,97 mg (φιαλίδιο των 300 mg) ή 3,9 mg (φιαλίδιο των 1.200 mg) πολυσορβικού 80 που ισοδυναμούν με 0,60 mg/ml.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Άχρωμο έως ελαφρώς καστανό, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον, pH 6,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imaavy ενδείκνυται ως προσθήκη στη συνήθη αγωγή για τη θεραπεία της γενικευμένης βαρείας μυασθένειας (μυασθένεια gravis) (gMG) σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω οι οποίοι είναι θετικοί σε αντισώματα έναντι του υποδοχέα ακετυλοχολίνης (AChR) ή έναντι του ειδικού μυϊκού υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης (MuSK).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με νευρομυϊκές διαταραχές και πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα

Πληθυσμός	Συνιστώμενη δόση (IV)	
	Αρχική εφάπαξ δόση	Δόση συντήρησης (κάθε 2 εβδομάδες)
Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω)	30 mg/kg	15 mg/kg

Παραλειφθείσα(ες) δόση(ες)

Εάν παραλειφθεί ένα προγραμματισμένο ραντεβού για την έγχυση, η δόση συντήρησης θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Η χορήγηση των δόσεων θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου κάθε 2 εβδομάδες εφεξής.

Ειδικοί πληθυσμοί***Ηλικιωμένοι***

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιοκαλιμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης με διήθηση εντός της γραμμής ή επιπρόσθετη διήθηση, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Μην χορηγείτε ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push) ή ταχεία ένεση (bolus).

Η αρχική εφάπαξ δόση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα περίπου 30 λεπτών και η δόση συντήρησης θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα περίπου 15 λεπτών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 30 λεπτά μετά από κάθε έγχυση για σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης ή αντίδρασης υπερευαισθησίας. Εάν εμφανιστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χορήγηση της θεραπείας, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από τη χορήγηση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν απαιτεί αραίωση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**Ιχνηλασιμότητα**

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

Ασθενείς κατηγορίας V κατά το Αμερικανικό Ίδρυμα για τη Μυασθένεια Gravis (MGFA)

Η θεραπεία με νικοκαλιμάμπη σε ασθενείς με νόσο κατηγορίας V κατά MGFA (δηλ. μυασθενική κρίση), η οποία ορίζεται ως διασωλήνωση με ή χωρίς μηχανικό αερισμό, εκτός του περιβάλλοντος συνήθους μετεγχειρητικής φροντίδας, δεν έχει μελετηθεί. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η ακολουθία έναρξης της θεραπείας μεταξύ των καθιερωμένων θεραπειών για την κρίση MG και της νικοκαλιμάμπης, καθώς και οι ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις τους (βλ. παράγραφο 4.5).

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η χορήγηση της νικοκαλιμάμπης μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, ναυτία, κόπωση, ζάλη, ρίγη και ερύθημα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν εξάνθημα, κνίδωση και έκζεμα. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν μη σοβαρές, ήπιες ή μέτριες, και δεν οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό αναφυλαξίας που οδήγησε στην οριστική διακοπή της θεραπείας.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για 30 λεπτά μετά από κάθε έγχυση για κλινικά σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Εάν παρουσιαστεί μια σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ή αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η εφαρμογή κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων, εάν απαιτείται. Μετά την υποχώρηση, η χορήγηση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξημένα επίπεδα λιπιδίων πλάσματος

Αυξημένα επίπεδα λιπιδίων πλάσματος είναι πολύ συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imaany, τόσο σε εφήβους όσο και σε ενήλικες ασθενείς όλων των ηλικιών (βλ. παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα λιπιδίων πλάσματος θα πρέπει ως εκ τούτου να μετρώνται περίπου 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε εφήβους (12 έως <18 ετών) και σε ασθενείς με υψηλό σωματικό βάρος/BMI (δηλ. $\geq 125 \text{ kg}$ ή $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$), εξετάστε το ενδεχόμενο στενότερης περιοδικής παρακολούθησης εφεξής. Η αξιολόγηση σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας με Imaany θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την πιθανή αρνητική επίπτωση στον μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο, λαμβάνοντας επίσης υπόψη και άλλους παράγοντες κινδύνου και να τη σταθμίζει έναντι του αναμενόμενου οφέλους της gMG θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνεχιζόμενης παρακολούθησης των επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος και εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών.

Λοιμώξεις

Δεδομένου ότι η νικοκαλιμάμπη προκαλεί μείωση των επιπέδων της IgG, ο κίνδυνος λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης λανθανουσών ιογενών λοιμώξεων όπως ο έρπης ζωστήρας, μπορεί να αυξηθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Η έναρξη της χορήγησης της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα λοίμωξης. Σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία και να ανασταλεί η θεραπεία με νικοκαλιμάμπη έως την υποχώρηση της λοίμωξης.

Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με ζώντα ή ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια και η ανταπόκριση στην ανοσοποίηση με αυτά τα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι γνωστές.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με νικοκαλιμάμπη, δεν συνιστάται ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς ή με ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια. Εάν απαιτείται εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς ή με ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια, αυτά τα

εμβόλια θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη θεραπεία και τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της νιοκαλιμάμπης.

Τα εμβόλια με μη ζώντες μικροοργανισμούς μπορούν να χορηγούνται όπως απαιτείται ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Όλα τα εμβόλια θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,97 mg (φιαλίδιο των 300 mg) ή 3,9 mg (φιαλίδιο των 1.200 mg) πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο εφάπαξ χρήσης, που ισοδυναμούν με 0,60 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις της νιοκαλιμάμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χρήση της νιοκαλιμάμπης είναι πιθανό να μειώσει τη συστηματική έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που συνδέονται στη θέση δέσμευσης της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) του ανθρώπινου νεογνικού υποδοχέα Fc (FcRn) (π.χ. προϊόντα IgG, μονοκλωνικά αντισώματα με βάση την IgG, παράγωγα αντισωμάτων που περιέχουν την ανθρώπινη Fc περιοχή της υποκατηγορίας IgG ή πρωτεΐνες σύντηξης Fc).

Σε μια ειδική κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς συμμετέχοντες, η νιοκαλιμάμπη (εφάπαξ δόση 30 mg/kg ενδοφλεβίως) μείωσε τη συστηματική C_{max} και την AUC της φρεμανεζουμάμπης (ενός μονοκλωνικού αντισώματος πλήρως βασισμένου στην IgG), που συγχρηγήθηκε την ίδια ημέρα, κατά 42% και 66%, αντίστοιχα. Όταν, στο πλαίσιο της μελέτης αυτής, χορηγήθηκε η ίδια δόση της νιοκαλιμάμπης 14 ημέρες μετά τη δόση της φρεμανεζουμάμπης, η C_{max} της φρεμανεζουμάμπης δεν μεταβλήθηκε, ενώ η AUC της μειώθηκε κατά 53%.

Σε μια άλλη ειδική κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς συμμετέχοντες, η ταυτόχρονη χορήγηση δόσεων της νιοκαλιμάμπης (15 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες) και της ετανερσέπτης, μιας πρωτεΐνης σύντηξης Fc, μείωσε τη συστηματική έκθεση στην ετανερσέπτη (C_{max} κατά ~9% και AUC κατά ~28%).

Εάν οι ασθενείς υπό νιοκαλιμάμπη χρειάζονται θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που συνδέονται στη θέση δέσμευσης της IgG του FcRn, συνιστάται η έναρξη αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων 2 εβδομάδες μετά την προηγούμενη δόση της νιοκαλιμάμπης.

Όταν η ταυτόχρονη μακροχρόνια χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων είναι απαραίτητη για τη φροντίδα των ασθενών, παρακολουθείτε στενά για τυχόν μειωμένη αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων και εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της νιοκαλιμάμπης ή χρήσης εναλλακτικών θεραπειών.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιοκαλιμάμπη

Η ανταλλαγή πλάσματος, η ανοσοπροσρόφηση και η πλασμαφαίρεση μπορεί να μειώσουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα της νιοκαλιμάμπης.

Εμβόλια

Η επίδραση της νιοκαλιμάμπης στην ανταπόκριση σε εμβόλιο εξαρτώμενο από T-κύτταρα (Tdap) ή μη εξαρτώμενο από T-κύτταρα (PPSV23) αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές (n=16). Οι συμμετέχοντες ήταν σε θέση να επιτύχουν μια ειδική ανταπόκριση της IgG σε αυτά τα εμβόλια, αλλά τα επίπεδα των ειδικών για το εμβόλιο IgG αντισωμάτων ήταν μειωμένα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιοκαλιμάμπη, με αποκατάσταση σε επίπεδα παρόμοια με αυτά της ομάδας ελέγχου μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με νιποκαλιμάμπη, δεν συνιστάται ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς ή με ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια. Εάν απαιτείται εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς ή με ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια, αυτά τα εμβόλια θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη θεραπεία και τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της νιποκαλιμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με gMG

Σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω μπορεί να εμφανιστούν οι ίδιες αλληλεπιδράσεις με αυτές που παρατηρούνται στον ενήλικο πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της νιποκαλιμάμπης σε εγκύους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της νιποκαλιμάμπης σε εγκύους με gMG, ενώ είναι περιορισμένα τα δεδομένα από μια ανοικτής επισημάνσης κλινική μελέτη Φάσης 2 σε 13 εγκύους υπό υψηλό κίνδυνο για Αιμολυτική Νόσο Εμβρύου και Νεογνού, στην οποία η νιποκαλιμάμπη μελετήθηκε κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Σε αυτή τη μελέτη, η χορήγηση της νιποκαλιμάμπης στις μητέρες δεν οδήγησε σε φαρμακολογικά δραστικές συγκεντρώσεις σε νεογνά ή βρέφη, λόγω της υψηλής συνάφειας της νιποκαλιμάμπης σε ουδέτερο (εξωκυτταρικό) pH (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια μελέτη σε ζώα, στην οποία κυοφορούντες πίθηκοι *cynomolgus* έλαβαν δόσεις νιποκαλιμάμπης προς το τέλος του πρώτου και κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, παρατηρήθηκαν μεγάλα, κεντρικά έμφρακτα του πλακούντα και θρόμβωση των μητρικών σπειροειδών αρτηριών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα ευρήματα συσχετίστηκαν με απώλεια του εμβρύου. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν υποδεικνύει μητρική τοξικότητα ή άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην προγεννητική ή μεταγεννητική ανάπτυξη. Καταδείχθηκαν αναστρέψιμες μειώσεις των επιπέδων της IgG σε νεογνά πιθήκων που προκλήθηκαν από τη νιποκαλιμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το ενδεχόμενο θεραπείας εγκύων γυναικών με το Imaany θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί των κινδύνων.

Καθώς η νιποκαλιμάμπη αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα των μητρικών αντισωμάτων IgG, αναμένεται μείωση της παθητικής προστασίας του νεογνού. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από τη χορήγηση εμβολίων από ζώντες μικροοργανισμούς ή ζωντανών εξασθενημένων εμβολίων σε βρέφη που εκτέθηκαν στη νιποκαλιμάμπη *in utero*.

Θηλασμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που δείχνουν ότι η νιποκαλιμάμπη που χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης απεκκρίνεται στο πρωτόγαλα και στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλά επίπεδα για έως και 8 ημέρες μετά τον τοκετό.

Ως γνωστόν, η μητρική IgG απαντάται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση και ακολούθως μειώνεται σε χαμηλά επίπεδα σε σύντομο χρονικό διάστημα: κατά συνέπεια, ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου. Ακολούθως, το ενδεχόμενο θεραπείας θηλαζουσών γυναικών με το Imaany θα μπορούσε να εξεταστεί εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί των κινδύνων.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της νικοκαλιμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στη γονιμότητα (βλ. 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μυϊκοί σπασμοί (12%) και περιφερικό οίδημα (12%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Συνολικά 250 ενήλικες ασθενείς με gMG έλαβαν θεραπεία με νικοκαλιμάμπη σε μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3. Εξ αυτών, 205 ασθενείς έλαβαν θεραπεία στη μελέτη Φάσης 3, συμπεριλαμβανομένων 98 ασθενών στη διπλά τυφλή φάση. Συνολικά, 178 εκτέθηκαν στη συνιστώμενη δόση συντήρησης (15 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, βλ. παράγραφο 4.2) για τουλάχιστον 6 μήνες και 132 εκτέθηκαν για τουλάχιστον 12 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 2 παρακάτω, με ταξινόμηση ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε SOC, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά συχνότητα, με τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες να προηγούνται.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Έρπης ζωστήρας ¹	Συχνές
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος*	Συχνές
	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού* ²	Συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Αυξημένα λιπίδια* ³	Πολύ συχνές
	Μειωμένη λευκοματίνη ορού*	Πολύ συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Συχνές
	Κοιλιακό άλγος ⁴	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές
	Περιφερικό οίδημα ⁵	Πολύ συχνές

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Συχνές
---	---------	--------

* Βλ. την παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

- 1 Περιλαμβάνει Έρπη ζωστήρα και Έρπη ζωστήρα ωτικό, αξιολόγηση και συχνότητα με βάση ολοκληρωμένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3 σε αρκετές ενδείξεις υπό μελέτη
- 2 Περιλαμβάνει πνευμονία και βρογχίτιδα
- 3 Περιλαμβάνει υπερχοληστερολαιμία, αυξημένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερλιπιδαιμία.
- 4 Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλιακής χώρας
- 5 Περιλαμβάνει περιφερικό οίδημα, οίδημα και περιφερική διόγκωση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη Φάσης 3 για την gMG, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων ήταν το ίδιο μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της νιοκαλιμάμπης και των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (42 [42,9%] σε κάθε ομάδα). Τα περισσότερα περιστατικά ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και δεν οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας με νιοκαλιμάμπη. Αναφέρθηκε λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος σε 5 ασθενείς (5,1%) στην ομάδα της νιοκαλιμάμπης σε σύγκριση με 0 ασθενείς (0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα συμβάντα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ήταν ήπιας (3 [3,1%]) και μέτριας (2 [2,0%]) βαρύτητας. Αναφέρθηκε πνευμονία ή βρογχίτιδα σε 5 ασθενείς (5,1%) στην ομάδα της νιοκαλιμάμπης σε σύγκριση με 2 ασθενείς (2,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αυξημένα λιπίδια

Σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με gMG που έλαβαν νιοκαλιμάμπη, αυξήσεις των λιπιδίων παρατηρήθηκαν στους περισσότερους ασθενείς. Στους ενήλικες, το 30% είχε ιδιαίτερος μη φυσιολογική ολική χοληστερόλη που εμφανίστηκε κατά τη θεραπεία ($\geq 6,2$ mmol/l), σε σύγκριση με το 4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μεταβολή για την ολική χοληστερόλη, την HDL και την LDL νηστείας από την έναρξη κορυφώθηκε την Εβδομάδα 4, στη συνέχεια μειώθηκε και σταθεροποιήθηκε έως την Εβδομάδα 24 σε μια μέση αύξηση 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l και 0,19 mmol/l, αντίστοιχα. Από τους ασθενείς με τιμές LDL < 4,1 mmol/l πριν από την έναρξη της θεραπείας, το 11,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με νιοκαλιμάμπη είχαν τιμές LDL $\geq 4,1$ mmol/l την Εβδομάδα 24 σε σχέση με το 4,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Βλ. παράγραφο 4.4.

Μειωμένα επίπεδα λευκοματίνης ορού

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη Φάσης 3 για την gMG, η μέση (SD) ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στα επίπεδα της λευκοματίνης ορού κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης ήταν -8,4% (5,27%) την Εβδομάδα 2 και -7,2% (5,37%) την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιοκαλιμάμπη σε σχέση με -0,5% (6,29%) την Εβδομάδα 2 και -2,1% (7,08%) την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα λευκοματίνης ορού κάτω από το κατώτερο εργαστηριακό φυσιολογικό όριο (LLN=33 g/l) στη διπλά τυφλή φάση ή εμφανώς χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ορού (≤ 20 g/l) στη διπλά τυφλή ή στην ανοικτής επισήμανσης φάση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της νιοκαλιμάμπης αξιολογήθηκε σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης που περιελάμβανε εφήβους ασθενείς με gMG ηλικίας 12 ετών και άνω (n=8) για έως και 24 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας μεταξύ ενηλίκων και εφήβων ασθενών. Τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στους εφήβους ακολούθησαν παρόμοια τάση με εκείνη που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξ δόσεις έως 60 mg/kg έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Δεν υπάρχουν γνωστά ειδικά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας με τη νιοκαλιμάμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και να ξεκινά αμέσως η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής και υποστηρικτικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AL03.

Μηχανισμός δράσης

Η νιοκαλιμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που στοχεύει ειδικά τη θέση δέσμευσης Fc της IgG του FcRn με υψηλή ειδικότητα και υψηλή συνάφεια τόσο σε ουδέτερο (εξωκυτταρικό) όσο και σε όξινο (ενδοκυτταρικό) pH, με αποτέλεσμα τη μείωση της κυκλοφορούσας IgG, συμπεριλαμβανομένων των αυτοαντισωμάτων IgG, χωρίς να επηρεάζονται οι άλλες ανοσοσφαιρίνες (IgA, IgE ή IgM). Η νιοκαλιμάμπη δεν επέδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της λευκωματίνης, η οποία συνδέεται σε διαφορετική θέση του FcRn.

Τα αυτοαντισώματα IgG αποτελούν την υποκείμενη αιτία της παθογένειας της MG. Τα αυτοαντισώματα IgG μειώνουν τη νευρομυϊκή διαβίβαση μέσω σύνδεσης στα AChR, MuSK ή LRP4.

Η νιοκαλιμάμπη μειώνει την πλακουντιακή μεταφορά της IgG από τη μητέρα στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με gMG, η ενδοφλέβια χορήγηση της νιοκαλιμάμπης στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2) οδήγησε σε σημαντική ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων της ολικής IgG στον ορό κατά 75% σε σύγκριση με την έναρξη εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης της θεραπείας, ακολουθούμενη από διατηρούμενη μείωση κατά περίπου 70% σε σύγκριση με την έναρξη από την Εβδομάδα 4 έως την Εβδομάδα 24. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις σε όλες τις υποκατηγορίες της IgG (IgG1, IgG2, IgG3 και IgG4).

Ανοσοποιήσεις (εμβολιασμοί)

Η επίδραση της νιοκαλιμάμπης στην απόκριση σε εμβόλιο εξαρτώμενο από T-κύτταρα (Tdap) και μη εξαρτώμενο από T-κύτταρα (PPSV23) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε υγιείς συμμετέχοντες (n=15 για την ομάδα ελέγχου, n=16 για τη νιοκαλιμάμπη). Στην ομάδα της νιοκαλιμάμπης, οι συμμετέχοντες έλαβαν νιοκαλιμάμπη την

Εβδομάδα 0 (30 mg/kg IV), την Εβδομάδα 2 (15 mg/kg IV) και την Εβδομάδα 4 (15 mg/kg IV), ενώ το Tdap και το PPSV23 χορηγήθηκαν υποδορίως 3 ημέρες μετά την πρώτη δόση της νιποκαλιμάμπης.

Οι συμμετέχοντες ήταν σε θέση να επιτύχουν μια ειδική ανταπόκριση της IgG σε αυτά τα εμβόλια, αλλά τα επίπεδα των ειδικών για το εμβόλιο IgG αντισωμάτων ήταν μειωμένα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιποκαλιμάμπη, με αποκατάσταση σε επίπεδα παρόμοια με αυτά της ομάδας ελέγχου μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τα επίπεδα της ειδικής έναντι του τοξοειδούς τους τετάνου (TT) IgG παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Στους συμμετέχοντες που έλαβαν νιποκαλιμάμπη, τα επίπεδα της ειδικής έναντι του TT IgG πέτυχαν την ανώτατη απόκριση την Εβδομάδα 2, μειώθηκαν την Εβδομάδα 4 και στη συνέχεια αυξήθηκαν έως την Εβδομάδα 16, 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της νιποκαλιμάμπης την Εβδομάδα 4. Τα επίπεδα της ειδικής έναντι του PCP (πνευμονιοκοκκικός καψιδικός πολυσακχαρίτης) IgG ακολούθησαν παρόμοιο μοτίβο με την πάροδο του χρόνου. Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5.

Πίνακας 3: Επίπεδα της IgG έναντι του TT (μέση τιμή±SE) με την πάροδο του χρόνου

Χρονικό Σημείο	Νιποκαλιμάμπη (n=16) IU/mL	Ομάδα ελέγχου (n=15) IU/mL
Κατά την έναρξη	1,97±0,612	2,38±0,538
Εβδομάδα 2	3,38±0,325	4,92±0,619
Εβδομάδα 4	1,63±0,269	4,56±0,591
Εβδομάδα 8 (4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση)	2,39±0,491	3,87±0,538
Εβδομάδα 16 (12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση)	2,53±0,223	3,20±0,474

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) ανιχνεύθηκαν πολύ συχνά σε χαμηλό τίτλο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη MOM-M281-011 (ενήλικες)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιποκαλιμάμπης για τη θεραπεία ενηλίκων με gMG μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων. Ακολούθως, δόθηκε η δυνατότητα στους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη να εισέλθουν σε μια φάση επέκτασης ανοικτής επισήμανσης κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν νιποκαλιμάμπη.

Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που πληρούσαν τα παρακάτω κύρια κριτήρια κατά τη διαλογή:

- Κλινική ταξινόμηση κατηγορίας II έως IV κατά το Αμερικανικό Ίδρυμα για τη Μυασθένεια Gravis (MGFA)
- Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα MG-Δραστηριότητες της καθημερινής διαβίωσης (MG-ADL) ≥ 6
- Υπό σταθερή δόση θεραπείας με το πρότυπο φροντίδας (SoC) πριν από την έναρξη, το οποίο περιλάμβανε αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (AChE), στεροειδή ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες με μη στεροειδή φάρμακα (NSIST), είτε σε συνδυασμό είτε ως μονοθεραπεία.

Συνολικά 196 ασθενείς (με ή χωρίς αυτοαντισώματα) τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε νιποκαλιμάμπη συν SoC (n=98) είτε εικονικό φάρμακο συν SoC (n=98). Εξ αυτών, 153 ασθενείς ήταν θετικοί σε αντισώματα (n=77 για τη νιποκαλιμάμπη, n=76 για το εικονικό φάρμακο). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με νιποκαλιμάμπη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Από τους 153 ασθενείς που ήταν θετικοί σε αντισώματα, το 88% ήταν θετικοί στα αντισώματα για AChR, το 10% ήταν θετικοί στα αντισώματα για MuSK και το 2% ήταν θετικοί στα αντισώματα για LRP4. Τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων της διάμεσης ηλικίας κατά τη διαλογή (52 [20-81] έτη, 24% ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών), του διάρκειου χρόνου από τη διάγνωση (6 [0-38] έτη), του φύλου (60% γυναίκες) και της φυλής (63% Λευκή, 32% Ασιατική). Η μέση συνολική βαθμολογία MG-ADL ήταν 9,2 και η μέση συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Ποσοτικοποιημένη Μυασθένεια Gravis ήταν 15,4.

Κατά την έναρξη, πάνω από το 97% σε κάθε ομάδα θεραπείας λάμβαναν σταθερή θεραπεία υποβάθρου με το πρότυπο φροντίδας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το 85% λάμβαναν αναστολείς AChE, το 66% λάμβαναν στεροειδή και το 54% λάμβαναν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες με μη στεροειδή φάρμακα (NSIST) σε σταθερές δόσεις.

Η αποτελεσματικότητα της νιοκαλιμάμπης μετρήθηκε με χρήση της κλίμακας Μυασθένειας Gravis-Δραστηριότητες της Καθημερινής Διαβίωσης (MG-ADL), η οποία αξιολογεί την επίδραση της gMG στις καθημερινές λειτουργίες. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 24, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδεικνύουν μεγαλύτερη δυσλειτουργία. Σε αυτή τη μελέτη, ως ανταπόκριση κατά MG-ADL ορίστηκε η μείωση ≥ 2 βαθμών στη συνολική βαθμολογία της MG-ADL σε σύγκριση με την έναρξη. Η αποτελεσματικότητα της νιοκαλιμάμπης μετρήθηκε επίσης με χρήση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα Ποσοτικοποιημένη Μυασθένεια Gravis (QMG) που μετρά τη μυϊκή αδυναμία. Μια συνολική πιθανή βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 39, όπου οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν δυσλειτουργία πιο βαριάς μορφής. Ως ανταπόκριση κατά QMG ορίστηκε η μείωση ≥ 3 βαθμών στη συνολική βαθμολογία QMG σε σύγκριση με την έναρξη.

Οι βασικές εκβάσεις αποτελεσματικότητας για το πρωτεύον και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της νιοκαλιμάμπης στις μεταβολές της MG-ADL και της QMG από την έναρξη.

Πίνακας 4: Σύνοψη της κλινικής ανταπόκρισης για το πρωτεύον και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

	Νιοκαλιμάμπη (n=77) Μέση τιμή LS (SE)	Εικονικό φάρμακο (n=76) Μέση τιμή LS (SE)	Μεταβολή με τη νιοκαλιμάμπη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο Διαφορά μέσων τιμών LS (95% CI)	Τιμή p
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
Ανταποκριθείς κατά MG-ADL, με βάση τον μέσο όρο της μεταβολής στις Εβδομάδες 22, 23 και 24 ³	68,8%	52,6%	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
Ανταποκριθείς κατά MG-ADL από την Εβδομάδα 4 έως και την Εβδομάδα 24 ⁴	55,8%	26,3%	29,5 (14,7, 44,4)	-
Βελτίωση $\geq 50\%$ κατά MG-ADL, με βάση τον μέσο όρο της μεταβολής στις Εβδομάδες 22, 23 και 24 ⁵	46,8%	25,0%	21,8 (7,0, 36,6)	-

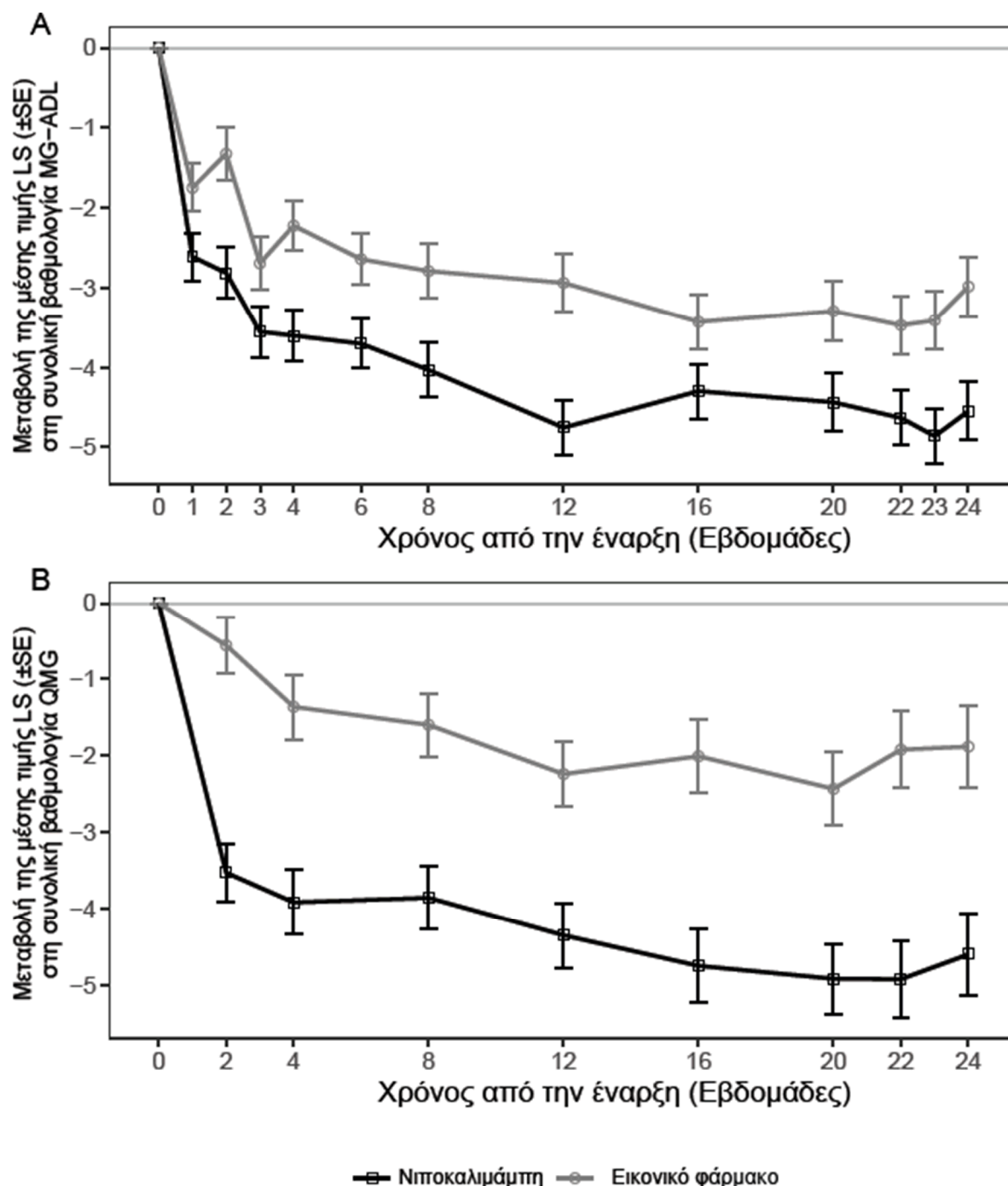
-
- ¹ Μέση μεταβολή από την έναρξη στις Εβδομάδες 22, 23 και 24.
- ² Μέση μεταβολή από την έναρξη στις Εβδομάδες 22 και 24.
- ³ Ο μέσος όρος της μεταβολής στις Εβδομάδες 22, 23 και 24 αποτελεί βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών από την έναρξη.
- ⁴ Βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στη συνολική βαθμολογία MG-ADL την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 24, και βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών την Εβδομάδα 6 έως και την Εβδομάδα 23, με δυνατότητα για όχι περισσότερες από 2 μη διαδοχικές αποκλίσεις (βελτίωση μικρότερη από 2 βαθμούς).
- ⁵ Ο μέσος όρος της μεταβολής στις Εβδομάδες 22, 23 και 24 είναι τουλάχιστον 50% βελτίωση από την έναρξη.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου (διπλά τυφλή φάση)

Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις με τη νιποκαλιμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο έως και την Εβδομάδα 24.

Η χρονική πορεία της ανταπόκρισης για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (MG-ADL) και του κύριου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας (QMG) παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Μέση Μεταβολή Ελαχίστων Τετραγώνων από την Έναρξη στη Συνολική Βαθμολογία MG-ADL (Α) και στη Συνολική Βαθμολογία QMG (Β) σε Διάστημα 24 Εβδομάδων



Με την πάροδο του χρόνου, υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχε διατηρούμενες ανταποκρίσεις κατά MG-ADL (βελτίωση ≥ 2 βαθμών από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 24) και κατά QMG (βελτίωση ≥ 3 βαθμών από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 24) στην ομάδα της νιποκαλιμάμπης (45,5% και 33,8%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21,1% και 7,9%, αντίστοιχα).

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου (φάση επέκτασης ανοικτής επισήμανσης)

Από τους 153 ασθενείς της διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης που ήταν θετικοί σε αντισώματα, οι 137 εντάχθηκαν στη φάση επέκτασης ανοικτής επισήμανσης για να λάβουν νιποκαλιμάμπη. Κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, διατηρήθηκαν οι μέσες βελτιώσεις στις συνολικές βαθμολογίες MG-ADL και QMG για τους ασθενείς που έλαβαν αρχικά νιποκαλιμάμπη

κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης και συνέχισαν να λαμβάνουν νιοκαλιμάμπη κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων (n=52) και των 84 εβδομάδων (n=20) της φάσης επέκτασης ανοικτής επισημάνσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη 80202135MYG2001 (κοόρτη εφήβων)

Η φαρμακοδυναμική, η φαρμακοκινητική και η αποτελεσματικότητα της νιοκαλιμάμπης για τη θεραπεία της gMG σε εφήβους ασθενείς αξιολογούνται την Εβδομάδα 24 σε μια υπό εξέλιξη μελέτη ανοικτής επισημάνσης.

Τα κύρια κριτήρια ένταξης της μελέτης είναι τα εξής:

- Κλινική ταξινόμηση κατηγορίας II έως IV κατά MGFA
- Θετική εξέταση για αυτοαντισώματα έναντι του AChR ή του MuSK
- Υπό σταθερή δόση θεραπείας με το πρότυπο φροντίδας πριν από τη διαλογή, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων AChE, στεροειδών ή NSIST, είτε σε συνδυασμό είτε ως μονοθεραπεία.

Οκτώ ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 13,5 έτη κατά τη διαλογή (εύρος από 12 έως 16 έτη) και διάμεσο χρόνο από τη διάγνωση 3,6 έτη (εύρος 0,8 έως 11,5). Επτά ασθενείς ήταν γυναίκες, 5 ήταν Ασιατικής φυλής, 1 ήταν Μαύρης φυλής και 2 ήταν άγνωστης φυλής. Η μέση (SD) συνολική βαθμολογία MG-ADL κατά την έναρξη ήταν 4,4 (2,26) και η μέση (SD) συνολική βαθμολογία QMG ήταν 13,3 (4,13). Όλοι οι ασθενείς ήταν θετικοί στα αντισώματα έναντι του AChR. Κατά την έναρξη, 4 ασθενείς λάμβαναν αγωγή με αναστολείς AChE, 6 με στεροειδή και 7 με NSIST σε σταθερές δόσεις.

Επτά από τους 8 εφήβους ασθενείς αξιολογήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 και έλαβαν νιοκαλιμάμπη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επίδραση της νιοκαλιμάμπης στην ολική IgG του ορού. Την Εβδομάδα 24, η διάμεση ποσοστιαία μείωση από την έναρξη της ολικής IgG πριν από τη δόση (n=7) ήταν 73,3%, ποσοστό που ήταν σύμφωνο με τη μείωση της IgG που παρατηρήθηκε στη μελέτη για την gMG σε ενήλικες. Η μέση (SD) μεταβολή της MG-ADL την Εβδομάδα 24 ήταν -2,57 (0,535) και η μέση μεταβολή της QMG την Εβδομάδα 24 ήταν -4,93 (3,81).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Imaany σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της βαρείας μυασθένειας (μυασθένεια gravis) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Ο μέσος (SD) όγκος κατανομής είναι 2,84 (0,63) l ή 0,0359 (0,0087) l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η νιοκαλιμάμπη αναμένεται να αποικοδομείται από πρωτεολυτικά ένζυμα σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών πορειών με τον ίδιο τρόπο όπως η ενδογενής IgG.

Αποβολή

Η νιοκαλιμάμπη παρουσιάζει φαρμακοκινητική που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 15 mg/kg νιοκαλιμάμπης, η μέση κάθαρση είναι 0,0627 l/ώρα και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 29,3 ώρες. Μετά τη διακοπή της χορήγησης, οι συγκεντρώσεις της IgG στον ορό επανέρχονται προς τα αρχικά επίπεδα εντός περίπου 8 εβδομάδων.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η νιοκαλιμάμπη παρουσιάζει μη γραμμική, δόσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση της νιοκαλιμάμπης σε δόσεις που κυμαίνονται από 0,3 έως 60 mg/kg σε υγιείς συμμετέχοντες, η C_{max} αυξήθηκε κατά τρόπο αναλογικό προς τη δόση, ενώ η AUC αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον αναλογικό προς τη δόση.

Λόγω του σχετικά σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής της νιοκαλιμάμπης, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.2) δεν οδηγεί σε συσσώρευση του φαρμάκου με την πάροδο του χρόνου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της νιοκαλιμάμπης αξιολογήθηκε σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με gMG (n=8). Μετά τη θεραπεία με νιοκαλιμάμπη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2), οι παρατηρούμενες συγκεντρώσεις της νιοκαλιμάμπης στον ορό ήταν συγκρίσιμες ανάμεσα σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με gMG (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Συγκεντρώσεις της νιοκαλιμάμπης στον ορό σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με gMG

Χρονικό σημείο	Παράμετρος Έκθεσης	Έφηβοι (n=8) Διάμεση τιμή (IQ εύρος)	Ενήλικες (n=97) Διάμεση τιμή (IQ εύρος)
Αρχική δόση	$C_{coi,ld}$ (μg/ml)	701 (673, 922)	864 (774, 1.000)
	$C_{trough,ld}$ (μg/ml)	0,01 (BQL, 0,02)	0,02 (BQL, 0,03)
Δόσεις συντήρησης	$C_{coi,ss}$ (μg/ml)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{trough,ss}$ (μg/ml)	BQL	BQL

BQL = κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (δηλ. <0,01 μg/ml), $C_{coi,ld}$ = συγκέντρωση στο τέλος της έγχυσης μετά από αρχική δόση 30 mg/kg, $C_{trough,ld}$ = συγκέντρωση πριν από τη δόση την Εβδομάδα 2 μετά από αρχική δόση 30 mg/kg, $C_{coi,ss}$ = συγκεντρώσεις στο τέλος της έγχυσης σε σταθερή κατάσταση μετά από δόσεις συντήρησης 15 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες, $C_{trough,ss}$ = συγκέντρωση πριν από τη δόση σε σταθερή κατάσταση μετά από δόσεις συντήρησης 15 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες, IQ = ενδοτεταρτημοριακό.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με τη νιοκαλιμάμπη δεν συμπεριέλαβαν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ενήλικες ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές ως προς την κάθαρση και τον όγκο κατανομής σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού που αξιολόγησε τις επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου και της φυλής δεν υπέδειξε καμία κλινικά σχετική επίδραση αυτών των συμμεταβλητών στις τιμές έκθεσης στη νιοκαλιμάμπη.

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος έχει επίδραση στη συστηματική έκθεση στη νιοκαλιμάμπη. Η συνιστώμενη με βάση το σωματικό βάρος δοσολογία (σε mg/kg) λαμβάνει υπόψη τις διαφορές στο σωματικό βάρος των ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της νιοκαλιμάμπης. Με βάση μια

ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η οποία περιλάμβανε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική λειτουργία δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στη φαινόμενη κάθαρση της νιοκαλιμάμπης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η νιοκαλιμάμπη δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και συνεπώς, η έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της νιοκαλιμάμπης. Με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η οποία περιλάμβανε συμμετέχοντες με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και έναν περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, δεν διαπιστώθηκε κλινικά σχετική επίδραση στη φαινόμενη κάθαρση της νιοκαλιμάμπης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη νιοκαλιμάμπη ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών σε μη κυοφορούντες πιθήκους cynomolgus σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 6 μηνών, όταν αξιολογήθηκαν ως προς τις μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα (βάρος και ιστοπαθολογία οργάνων). Όλα τα θηλυκά και το 80% των αρσενικών, που έλαβαν την υψηλότερη υπό δοκιμή δόση, ωρίμασαν σεξουαλικά κατά τη διάρκεια της 6μηνης περιόδου θεραπείας, κατά την οποία αξιολογήθηκαν επίπεδα έκθεσης έως και 44 φορές υψηλότερα από το αναμενόμενο επίπεδο έκθεσης σε ασθενείς στη συνιστώμενη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε μια ενισχυμένη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, όπου οι κυοφορούντες πιθήκοι cynomolgus εκτέθηκαν ενδοφλεβίως στη νιοκαλιμάμπη προς το τέλος του πρώτου και κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, το 16% (4/25) των πλακούντων παρουσίασαν μεγάλα, κεντρικά έμφρακτα και θρόμβωση των μητρικών σπειροειδών αρτηριών. Τρία από τα 4 περιστατικά εμφράκτων πλακούντα συσχετίστηκαν με απώλεια εμβρύων κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο. Τα έμφρακτα πλακούντα μπορεί να σχετίζονται με τη μητρική ανοσογονικότητα σε κυοφορούντες πιθήκους cynomolgus. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή. Τα επίπεδα έκθεσης (AUC) των κυοφορούντων πιθήκων cynomolgus στη νιοκαλιμάμπη ήταν μεγαλύτερα από το αναμενόμενο επίπεδο έκθεσης μη εγκύων γυναικών κατά τουλάχιστον 5 έως 24 φορές με βάση το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν τέθηκαν ζητήματα προγεννητικής ή μεταγεννητικής ανάπτυξης. Τα έμβρυα και τα νεογνά υπό θεραπεία μητέρων παρουσίασαν αμελητέα έκθεση στη μητρική νιοκαλιμάμπη, αλλά είχαν χαμηλά επίπεδα IgG κατά τη γέννηση. Τα επίπεδα IgG των νεογνών επανήλθαν εντός 6 μηνών. Δεν υπήρξε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στην ανοσοποιητική λειτουργία των νεογνών των υπό θεραπεία μητέρων, όπως αυτή αξιολογήθηκε με μια δοκιμασία Εξαρτώμενης από T-κύτταρα Απόκρισης Αντισωμάτων.

Η ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνος δράση της νιοκαλιμάμπης δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να προκαλέσουν μεταβολή του DNA ή των χρωμοσωμάτων.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη νιοκαλιμάμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αργινίνη υδροχλωρική

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

2 χρόνια.

Μετά την αραίωση

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής επιμόλυνσης, το αραιωμένο διάλυμα που παρασκευάστηκε (βλ. παράγραφο 6.6) θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να ψυχθεί για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C, με επιπλέον 12 ώρες φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης, σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C. Μην καταψύχετε.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,62 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο εφάπαξ χρήσης από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης, σφράγισμα αλουμινίου και αποσπώμενο πώμα που περιέχει 300 mg νιποκαλιμάμπης. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6,5 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο εφάπαξ χρήσης από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης, σφράγισμα αλουμινίου και αποσπώμενο πώμα που περιέχει 1.200 mg νιποκαλιμάμπης. Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, τα φιαλίδια εφάπαξ δόσης του Imaany απαιτούν αραίωση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση.

Προετοιμασία

Προετοιμάστε το διάλυμα προς έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

- Υπολογίστε τη δόση (mg), τον συνολικό όγκο (ml) του πυκνού διαλύματος που απαιτείται, καθώς και τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται με βάση το τρέχον βάρος του ασθενούς για τη συνιστώμενη αρχική εφάπαξ δόση των 30 mg/kg ή των 15 mg/kg για τις επόμενες δόσεις κάθε 2 εβδομάδες. Κάθε φιαλίδιο έχει συγκέντρωση 185 mg/ml.

- Ελέγξτε ότι το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο είναι άχρωμο έως ελαφρώς καστανό, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον, και χωρίς ορατά σωματίδια. Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο (έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς καστανό). Μην ανακινείτε.
- Αναρροφήστε απαλά τον υπολογισμένο όγκο του πυκνού διαλύματος από το(τα) φιαλίδιο(α). Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα των φιαλιδίων.
- Αραιώστε τον συνολικό όγκο του πυκνού διαλύματος που αναρροφήσατε προσθέτοντάς τον σε σάκο έγχυσης που περιέχει 250 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση για ασθενείς με βάρος 40 kg και άνω, ή 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση για ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 kg. Χρησιμοποιείτε μόνο σάκους έγχυσης από πολυολεφίνη, πολυπροπυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο.
- Αναστρέψτε απαλά τον σάκο έγχυσης τουλάχιστον δέκα φορές για να αναμιξέτε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Βεβαιωθείτε ότι έχει δημιουργηθεί ομοιόμορφο διάλυμα επιθεωρώντας το οπτικά. Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμός.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης με ένα ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο κατασκευασμένο από πολυαιθεροσουλφόνη ή πολυσουλφόνη (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα ή λιγότερο). Τα σετ χορήγησης πρέπει να είναι κατασκευασμένα από πολυβουταδιένιο, πολυαιθυλένιο, πολυουρεθάνη, πολυπροπυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο.
- Μην εγχέετε το αραιωμένο πυκνό διάλυμα ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Χορηγήστε την έγχυση ενδοφλεβίως σε διάστημα περίπου 30 λεπτών για την αρχική δόση (30 mg/kg) και περίπου 15 λεπτών για τις επόμενες δόσεις (15 mg/kg).
- Εάν εμφανιστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της χορήγησης, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά την κρίση του επαγγελματία υγείας.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

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

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

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

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

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

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (300 mg)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imaany 185 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
νιποκαλιμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 1,62 ml περιέχει 300 mg νιποκαλιμάμπης (185 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: αργινίνη υδροχλωρική, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, μεθειονίνη, E433, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

300 mg/1,62 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

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

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

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

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1989/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (300 mg)

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

Imaavy 185 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
νιποκαλιμάμπη
IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

300 mg/1,62 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (1.200 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imaany 185 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
νιποκαλιμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 6,5 ml περιέχει 1.200 mg νιποκαλιμάμπης (185 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: αργινίνη υδροχλωρική, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, μεθειονίνη, E433, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1.200 mg/6,5 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

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

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

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1989/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (1.200 mg)

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

Imaavy 185 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
νιποκαλιμάμπη
IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

1.200 mg/6,5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imaavy 185 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση νιποκαλιμάμπη

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

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Τι είναι το Imaavy

Το Imaavy περιέχει τη δραστική ουσία νιποκαλιμάμπη. Η νιποκαλιμάμπη συνδέεται σε μια πρωτεΐνη στο σώμα που ονομάζεται FcRn. Με τη σύνδεση στο FcRn, η νιποκαλιμάμπη μειώνει το επίπεδο των αυτοαντισωμάτων IgG. Τα αυτοαντισώματα IgG είναι πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος που επιτίθενται σε μέρη του ίδιου του σώματος του ατόμου κατά λάθος.

Ποια είναι η χρήση του Imaavy

Το Imaavy χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη συνήθη αγωγή για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω με γενικευμένη βαρεία μυασθένεια (μυασθένεια gravis) (gMG), μια αυτοάνοση νόσο που προκαλεί μυϊκή αδυναμία. Η gMG μπορεί να προσβάλει πολλαπλές μυϊκές ομάδες σε όλο το σώμα. Η πάθηση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε δύσπνοια, υπερβολική κόπωση και δυσκολία στην κατάποση.

Στους ασθενείς με gMG, τα αυτοαντισώματα IgG επιτίθενται και προξενούν βλάβη σε ορισμένες πρωτεΐνες των νευρών που ονομάζονται υποδοχείς ακετυλοχολίνης. Εξαιτίας αυτής της βλάβης, τα νεύρα δεν μπορούν να κάνουν τους μύες να συσπώνται εξίσου καλά με το φυσιολογικό, προκαλώντας μυϊκή αδυναμία και δυσκολία στην κίνηση. Με τη σύνδεση στην πρωτεΐνη FcRn και μειώνοντας τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων, το Imaavy μπορεί να βελτιώσει την ικανότητα των μυών να συσπώνονται και να μειώσει τα συμπτώματα της νόσου και τον αντίκτυπό τους στις καθημερινές δραστηριότητες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imaany

Μην χρησιμοποιήσετε το Imaany

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νικοκαλιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αντιδράσεις λόγω έγχυσης και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Imaany περιέχει μια πρωτεΐνη που μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις όπως κεφαλαλγία, ναυτία, εξάνθημα, εξάντληση, ρίγη, ερυθρότητα του δέρματος και ζάλη σε ορισμένα άτομα. Θα είστε υπό παρακολούθηση για σημεία αντίδρασης στην έγχυση ή σοβαρής αλλεργικής (αναφυλακτικής) αντίδρασης κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη θεραπεία. Τα σημεία μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν: πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του λαιμού ή της γλώσσας που καθιστά δύσκολη την κατάποση ή την αναπνοή, δύσπνοια, αίσθημα απώλειας συνείδησης ή δερματικό εξάνθημα. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Λοιμώξεις

Η θεραπεία με το Imaany μπορεί να μειώσει τη φυσική σας αντίσταση στις λοιμώξεις. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο ή κατά τη διάρκειά της, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης (όπως πυρετός, ρίγη ή ρίγος, βήχα ή πονόλαιμο).

Η θεραπεία με το Imaany μπορεί να επιτρέψει στη λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα (ζωστήρας) να επανέλθει. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φουσκάλες, καθώς μπορεί να είναι σημεία έρπητα ζωστήρα.

Πρόσθετες εξετάσεις παρακολούθησης

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει τα επίπεδα των λιπιδίων (χοληστερόλη) στο αίμα σας μετά τη θεραπεία με το Imaany (βλ. παράγραφο 4).

Εμβολιασμοί

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει κάποιο εμβόλιο τις τελευταίες 4 εβδομάδες ή εάν σκοπεύετε να εμβολιαστείτε στο εγγύς μέλλον (εντός μερικών εβδομάδων).

Παιδιά

Το Imaany δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Imaany

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Η λήψη του Imaany μαζί με άλλα φάρμακα, όπως θεραπευτικά αντισώματα ή ανοσοσφαιρίνες, μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους. Άλλες παρεμβάσεις όπως η ανταλλαγή πλάσματος (πλασμαφαίρεση) μπορεί να μειώσουν την επίδραση του Imaany.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Imaany κατά την εγκυμοσύνη ή τον θηλασμό. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Imaany δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Imaany περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,97 mg (φιαλίδιο των 300 mg) ή 3,9 mg (φιαλίδιο των 1.200 mg) πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο εφάπαξ χρήσης, που ισοδυναμούν με 0,60 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imaany

Η θεραπεία θα χορηγηθεί από τον γιατρό σας ή άλλο επαγγελματία υγείας.

Ποια δόση Imaany θα λάβετε και πόσο συχνά

Η δόση που θα λάβετε θα εξαρτηθεί από το σωματικό σας βάρος και θα χορηγείται απευθείας στο αίμα σας ως έγχυση (στάγδην) που χορηγείται μέσα σε φλέβα κάθε 2 εβδομάδες.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Imaany από την κανονική

Η δόση αυτού του φαρμάκου θα υπολογιστεί προσεκτικά από τον γιατρό σας. Εάν υποψιάζεστε ότι σας έχει χορηγηθεί κατά λάθος υψηλότερη δόση Imaany από τη συνταγογραφημένη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για να λάβετε το Imaany

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για συμβουλές και ανατρέξτε στην παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Imaany».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Imaany

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με το Imaany μπορεί να σας προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της gMG σας. Παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Imaany. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει επίσης να σας παρακολουθεί στενά.

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Imaany πριν από τη θεραπεία.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- υψηλό επίπεδο λιπιδίων (λιπαρών) ή χοληστερόλης στο αίμα
- μειώσεις στο επίπεδο της «λευκωματίνης» (μια πρωτεΐνη) στο αίμα
- μυϊκοί σπασμοί
- διογκωμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια (περιφερικό οίδημα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (μπορεί να προκαλέσει πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση)
- λοίμωξη του αναπνευστικού (όπως πνευμονία ή βρογχίτιδα)
- ζωστήρας (λοίμωξη από τον ιό έρπητα ζωστήρα)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- αίσθημα ζάλης

- διάρροια
- πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)
- ναυτία
- πυρετός

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Imaany

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Imaany

- Η δραστική ουσία είναι η νιποκαλιμάμπη.
 - Κάθε φιαλίδιο των 1,62 ml περιέχει 300 mg νιποκαλιμάμπης (185 mg/ml).
 - Κάθε φιαλίδιο των 6,5 ml περιέχει 1.200 mg νιποκαλιμάμπης (185 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι: αργινίνη υδροχλωρική, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Imaany και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Imaany διατίθεται ως στείρο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (300 mg ή 1.200 mg σε φιαλίδιο – συσκευασία 1 τεμαχίου).

Το Imaany είναι υγρό. Είναι άχρωμο έως ελαφρώς καστανό, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB
Ολλανδία

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

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

România

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

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

1. Πώς παρέχεται το Imaany;

Τα φιαλίδια περιέχουν:

- 300 mg νιποκαλιμάμπης σε 1,62 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Η
- 1.200 mg νιποκαλιμάμπης σε 6,5 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η συγκέντρωση είναι 185 mg νιποκαλιμάμπη/ml σε όλα τα φιαλίδια.

2. Πριν από τη χορήγηση

Το Imaany θα πρέπει να παρασκευάζεται για χορήγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Χρησιμοποιώντας τον τύπο του παρακάτω πίνακα, υπολογίστε τα ακόλουθα:

- Τη δόση του Imaany που απαιτείται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς στη συνιστώμενη αρχική εφάπαξ δόση των 30 mg/kg ή στη δόση συντήρησης των 15 mg/kg.
- Ο όγκος του απαιτούμενου πυκνού διαλύματος υπολογίζεται από τη συγκέντρωση 185 mg/ml. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg ή 1.200 mg νιποκαλιμάμπης.
- Ο αριθμός των φιαλιδίων που χρειάζονται υπολογίζεται με βάση τον όγκο του πυκνού διαλύματος.

Πίνακας 1. Τύπος

Βήμα 1 – Υπολογίστε τη δόση (mg)	30 mg/kg (αρχική εφάπαξ δόση) ή 15 mg/kg (δόση συντήρησης) x βάρος (kg)
Βήμα 2 – Υπολογίστε τον όγκο του πυκνού διαλύματος (ml)	δόση (mg) ÷ 185 mg/ml
Βήμα 3 – Υπολογίστε το αριθμό των φιαλιδίων	όγκος πυκνού διαλύματος (ml) ÷ 1,62 ή 6,5 ml

3. Προετοιμασία και χορήγηση

- Μην χορηγείτε ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push) ή ταχεία ένεση (bolus).
- Χορηγείτε μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Προετοιμασία

- Ελέγξτε ότι το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο είναι άχρωμο έως ελαφρώς καστανό, διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον, και χωρίς ορατά σωματίδια. Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο (έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς καστανό). Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
- Αναρροφήστε απαλά τον υπολογισμένο όγκο του πυκνού διαλύματος από το(τα) φιαλίδιο(α). Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα των φιαλιδίων.
- Αραιώστε τον συνολικό όγκο του πυκνού διαλύματος που αναρροφήσατε προσθέτοντάς τον σε σάκο έγχυσης που περιέχει 250 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση για ασθενείς με βάρος 40 kg και άνω, ή 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση για ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 kg. Χρησιμοποιείτε μόνο σάκους έγχυσης από πολυολεφίνη, πολυπροπυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο.
- Αναστρέψτε απαλά τον σάκο έγχυσης τουλάχιστον 10 φορές για να αναμίξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Βεβαιωθείτε ότι έχει δημιουργηθεί ομοιόμορφο διάλυμα επιθεωρώντας το οπτικά. Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμός.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης με ένα ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο κατασκευασμένο από πολυαιθεροσουλφόνη ή πολυσουλφόνη (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα ή λιγότερο). Τα σετ χορήγησης πρέπει να είναι κατασκευασμένα από πολυβουταδιένιο, πολυαιθυλένιο, πολυουρεθάνη, πολυπροπυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο.
- Μην εγχέετε το αραιωμένο πυκνό διάλυμα ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Χορηγήστε την έγχυση ενδοφλεβίως σε διάστημα περίπου 30 λεπτών για την αρχική δόση (30 mg/kg) και περίπου 15 λεπτών για τις επόμενες δόσεις (15 mg/kg).
- Εάν εμφανιστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της χορήγησης, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά την κρίση του επαγγελματία υγείας.
- Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής επιμόλυνσης, το αραιωμένο διάλυμα που παρασκευάστηκε θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να ψυχθεί για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C, με επιπλέον 12 ώρες φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης, σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C. Μην καταψύχετε.

4. Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε τα φιαλίδια σε ψυγείο (2 °C - 8 °C) μέχρι τη στιγμή της χρήσης. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.