

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 185 mg de nipocalimab.

Un vial de 1,62 ml contiene 300 mg de nipocalimab.

Un vial de 6,5 ml contiene 1200 mg de nipocalimab.

Nipocalimab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G1 completamente humano producido en células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 0,97 mg (vial de 300 mg) o 3,9 mg (vial de 1200 mg) de polisorbato 80, lo que equivale a 0,60 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Incoloro a ligeramente parduzco, transparente a ligeramente opalescente, pH 6,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Imaavy está indicado como complemento de la terapia estándar de la Miastenia Gravis generalizada (MGg) en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, con anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina (AChR), o frente al receptor muscular específico de la tirosina cinasa (MuSK).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos neuromusculares y debe ser administrado por un profesional sanitario.

Posología

La pauta posológica recomendada se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Pauta posológica recomendada

Población	Dosis recomendada (i.v.)	
	Dosis única inicial	Dosis de mantenimiento (cada 2 semanas)
Adultos y adolescentes (a partir de 12 años)	30 mg/kg	15 mg/kg

Dosis olvidadas

Si se omite una cita programada para la perfusión, se administrará la dosis de mantenimiento lo antes posible. A partir de entonces, las administraciones se deben programar cada 2 semanas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes a partir de 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nipocalimab en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento se debe administrar exclusivamente mediante perfusión intravenosa con una vía de perfusión con filtro o con un filtro adicional como se describe en la sección 6.6. No administrar en forma de perfusión intravenosa rápida ni en forma de inyección intravenosa en bolo.

La dosis inicial única del medicamento se debe administrar durante aproximadamente 30 minutos y la dosis de mantenimiento durante aproximadamente 15 minutos.

Se debe vigilar a los pacientes durante 30 minutos después de cada perfusión para detectar signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad o relacionada con la perfusión. Si se produce una reacción adversa durante la administración del tratamiento, se puede reducir la velocidad de perfusión o suspenderse (ver sección 4.4).

Antes de su administración, este medicamento requiere dilución en solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Pacientes con MGg Clase V de la clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

No se ha estudiado el tratamiento con nipocalimab en pacientes con MGg Clase V de la clasificación MGFA (es decir, crisis miasténica), definida como intubación con o sin ventilación mecánica, excepto en el contexto de la asistencia postoperatoria habitual. Se deben tener en cuenta tanto la secuencia de inicio del tratamiento entre los tratamientos probados para las crisis de MG y nipocalimab, como sus posibles interacciones (ver sección 4.5).

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

La administración de nipocalimab puede producir reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad. Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas con más frecuencia fueron cefalea, erupción, náuseas, cansancio, mareo, escalofríos y eritema. Las reacciones de hipersensibilidad notificadas con más frecuencia fueron erupción, urticaria y eccema. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad fueron no graves, leves o moderadas, y no motivaron la suspensión del tratamiento. Se ha notificado un caso de anafilaxia que motivó la suspensión del tratamiento.

Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada perfusión para detectar signos y síntomas clínicos de reacciones relacionadas con la perfusión o hipersensibilidad. Si se produce una reacción grave relacionada con la perfusión o hipersensibilidad durante la administración, se interrumpirá la perfusión y se instaurarán las medidas de apoyo adecuadas, en caso necesario. Una vez resuelta, se puede reanudar la administración (ver sección 4.2).

Aumento de los niveles plasmáticos de lípidos

El aumento de los niveles plasmáticos de lípidos es muy frecuente durante el tratamiento con Imaavy, tanto en adolescentes como en adultos de todas las edades (ver sección 4.8). Por lo tanto, los niveles plasmáticos de lípidos deben evaluarse aproximadamente 12 semanas después del inicio del tratamiento. En adolescentes (de 12 a < 18 años) y en pacientes con alto peso corporal/IMC (p. ej., ≥ 125 kg o IMC > 35 kg/m²), se debe considerar posteriormente una monitorización periódica más cercana. Al evaluar la continuación del tratamiento con Imaavy, se debe tener en cuenta el potencial impacto negativo sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo, considerando también otros factores de riesgo y sopesarlo frente al beneficio esperado del tratamiento de la MGg. Se debería considerar la monitorización continua de los niveles plasmáticos de lípidos y otras opciones de tratamiento.

Infecciones

Dado que nipocalimab reduce los niveles de IgG, puede aumentar el riesgo de infecciones, incluida la activación de infecciones víricas latentes como el herpes zóster (ver sección 4.8). El inicio de la administración del tratamiento debe retrasarse en los pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante el tratamiento. En pacientes con una infección activa clínicamente importante, se debe administrar el tratamiento adecuado y se debe interrumpir el tratamiento con nipocalimab hasta que la infección se haya resuelto.

Inmunizaciones

Se desconoce la seguridad de la inmunización con vacunas con microorganismos vivos o con microorganismos vivos atenuados, así como la respuesta a la inmunización con estas vacunas durante el tratamiento.

No se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos o atenuados en pacientes tratados con nipocalimab. Si fuera necesaria la vacunación con vacunas con microorganismos vivos o atenuados, estas vacunas deben administrarse al menos 4 semanas antes del tratamiento y al menos 2 semanas después de la última dosis de nipocalimab.

Pueden administrarse vacunas inactivadas según sea necesario en cualquier momento durante el tratamiento (ver secciones 4.5 y 5.1). Todas las vacunas deben administrarse de acuerdo con las directrices de vacunación.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,97 mg (vial de 300 mg) o 3,9 mg (vial de 1200 mg) de polisorbato 80 en cada vial de un solo uso, lo que equivale a 0,60 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de nipocalimab sobre otros medicamentos

Es probable que el uso concomitante de nipocalimab reduzca la exposición sistémica de medicamentos que se unen al sitio de unión para la inmunoglobulina G (IgG) del receptor neonatal para el Fc humano (FcRn) (p. ej., productos de IgG, anticuerpos monoclonales basados en IgG, derivados de anticuerpos que contienen el dominio Fc humano de la subclase IgG, o proteínas de fusión de Fc).

En un estudio específico de interacciones clínicas en participantes sanos, nipocalimab (dosis única de 30 mg/kg por vía intravenosa) redujo la C_{máx} y el AUC sistémicos de fremanezumab (un anticuerpo monoclonal completo basado en IgG), administrado conjuntamente el mismo día, en un 42 % y un 66 %, respectivamente. Cuando en este estudio se administró la misma dosis de nipocalimab 14 días después de la dosis de fremanezumab, la C_{máx} de fremanezumab no se alteró, mientras que su AUC disminuyó un 53 %.

En otro estudio específico de interacciones clínicas en participantes sanos, la administración concomitante de nipocalimab (15 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas) y etanercept, una proteína de fusión Fc, redujo la exposición sistémica a etanercept (C_{máx} en ~9 % y AUC en ~28 %).

Si los pacientes en tratamiento con nipocalimab necesitan tratamientos con medicamentos que se unan al sitio de unión para la IgG del FcRn, se recomienda iniciar estos medicamentos 2 semanas después de la dosis previa de nipocalimab.

Cuando el uso concomitante a largo plazo de estos medicamentos sea esencial para la atención médica de los pacientes, se vigilará estrechamente la reducción de su eficacia y se considerará la posibilidad de suspender la administración de nipocalimab o de utilizar tratamientos alternativos.

Efectos de otros medicamentos sobre nipocalimab

El recambio plasmático, la inmunoadsorción y la plasmaférésis pueden reducir las concentraciones circulantes de nipocalimab.

Vacunas

Se evaluó el efecto de nipocalimab sobre la respuesta a una vacuna dependiente de los linfocitos T (Tdap) o independiente de los linfocitos T (VNP23) en voluntarios sanos ($n = 16$). Los participantes pudieron generar una respuesta específica tipo IgG a estas vacunas, pero los niveles de anticuerpos IgG específicos frente a la vacuna se redujeron durante el tratamiento con nipocalimab y se recuperaron a niveles similares al grupo de control después de la interrupción del tratamiento.
(ver secciones 4.4 y 5.1).

No se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos o atenuados en pacientes tratados con nipocalimab. Si fuera necesaria la vacunación con vacunas con microorganismos vivos o atenuados, estas vacunas deben administrarse al menos 4 semanas antes del tratamiento y al menos 2 semanas después de la última dosis de nipocalimab. (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos a partir de 12 años con MGg

En pacientes adolescentes a partir de 12 años de edad pueden producirse las mismas interacciones que se han observado en la población adulta.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de nipocalimab en mujeres embarazadas. No se dispone de datos sobre el uso de nipocalimab en mujeres embarazadas con MGg y se dispone de datos limitados de un estudio clínico abierto de fase II en 13 mujeres embarazadas con alto riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica perinatal, en el que nipocalimab se estudió en el segundo y tercer trimestres del embarazo. En este estudio, la administración materna de nipocalimab no produjo concentraciones farmacológicamente activas en recién nacidos o lactantes, debido a la alta afinidad de nipocalimab a pH neutro (extracelular) (ver sección 5.1).

En un estudio con animales en el que se administró nipocalimab a macacas cangrejeras (monas Cynomolgus) gestantes durante el primer, segundo y tercer trimestres de gestación, se observaron infartos placentarios centrales grandes y trombosis de las arterias espirales maternas. En algunos casos, los hallazgos se asociaron a muerte fetal. Sin embargo, este estudio no indica toxicidad materna ni efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el desarrollo pre o posnatal. Se demostraron reducciones reversibles inducidas por nipocalimab en los niveles de IgG en monos lactantes (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de Imaavy en mujeres embarazadas sólo tras evaluar si los beneficios superan a los riesgos.

Dado que se espera que nipocalimab reduzca las concentraciones de anticuerpos frente a la IgG materna, se prevé una reducción de la protección pasiva al recién nacido. Antes de administrar vacunas con microorganismos vivos o atenuados a lactantes expuestos a nipocalimab *in utero* se debe considerar los riesgos y los beneficios.

Lactancia

Hay datos limitados que demuestren que nipocalimab administrado durante el embarazo se excreta en el calostro y la leche materna en concentraciones bajas hasta 8 días después del parto.

Se sabe que la IgG materna está presente en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y que disminuye a niveles bajos poco después: en consecuencia, no se puede excluir el riesgo en niños durante este breve periodo. Después, se puede considerar el tratamiento de mujeres lactantes con Imaavy si los beneficios superan a los riesgos.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de nipocalimab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios con animales no han indicado efectos perjudiciales sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Imaavy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron calambres musculares (12 %) y edema periférico (12 %).

Tabla de reacciones adversas

Un total de 250 pacientes adultos con MGg recibieron tratamiento con nipocalimab en estudios fase II y III. De ellos, 205 pacientes fueron tratados en el estudio fase III, incluyendo 98 en la fase doble ciego. En total, 178 estuvieron expuestos a la dosis de mantenimiento recomendada (15 mg/kg cada 2 semanas, ver sección 4.2) durante al menos 6 meses y 132 estuvieron expuestos durante al menos 12 meses.

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2 que figura a continuación, clasificadas por la Clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar.

Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster ¹	Frecuentes
	Infección del tracto urinario*	Frecuentes
	Infección de las vías respiratorias inferiores* ²	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Elevación de los lípidos* ³	Muy frecuentes
	Disminución de la albúmina sérica*	Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Frecuentes

Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Dolor abdominal ⁴	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico ⁵	Muy frecuentes
	Pirexia	Frecuentes

* Ver el apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas

¹ Incluye Herpes zóster y Herpes zóster ótico; evaluación y frecuencia basadas en estudios fase II y III controlados con placebo completados en varias indicaciones en estudio.

² Incluye neumonía y bronquitis.

³ Incluye hipercolesterolemia, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, elevación del colesterol en sangre e hiperlipidemia.

⁴ Incluye dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen

⁵ Incluye edema periférico, edema e hinchazón periférica

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En el estudio clínico fase III, doble ciego y controlado con placebo en MGg, la tasa global de infecciones fue la misma entre los pacientes del grupo de nipocalimab y los del grupo de placebo (42 [42,9 %] en cada grupo). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve o moderada y no motivaron la suspensión del tratamiento con nipocalimab. Se notificó infección del tracto urinario en 5 pacientes (5,1 %) del grupo de nipocalimab en comparación con 0 pacientes (0 %) del grupo de placebo. Los episodios de infección del tracto urinario fueron de intensidad leve (3 [3,1 %]) y moderada (2 [2,0 %]). Se notificó neumonía o bronquitis en 5 pacientes (5,1 %) del grupo de nipocalimab en comparación con 2 pacientes (2,0 %) del grupo de placebo.

Elevación de los lípidos

En pacientes adultos y adolescentes con MGg que recibieron nipocalimab se observaron elevaciones de los lípidos en la mayoría de los pacientes. En adultos, un 30 % mostró un colesterol total marcadamente anómalo surgido durante el tratamiento ($\geq 6,2$ mmol/l), en comparación con un 4 % en el grupo de placebo. El cambio medio con respecto a los valores basales de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL en ayunas alcanzó su valor máximo en la Semana 4, después disminuyó y se estabilizó en la Semana 24, con una elevación media de 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l y 0,19 mmol/l, respectivamente. De los pacientes con valores de colesterol LDL $< 4,1$ mmol/l antes de iniciar el tratamiento, el 11,3 % de los pacientes tratados con nipocalimab presentaron valores de colesterol LDL $\geq 4,1$ mmol/l en la Semana 24, en comparación con el 4,6 % de los pacientes tratados con placebo. Ver sección 4.4.

Disminución de los niveles de albúmina sérica

En el estudio clínico fase 3, doble ciego y controlado con placebo en MGg, el cambio porcentual medio (DE) con respecto al valor inicial en los niveles de albúmina sérica durante la fase doble ciego fue del -8,4 % (5,27 %) en la Semana 2 y del -7,2 % (5,37 %) en la Semana 24 en los pacientes tratados con nipocalimab, en comparación con el -0,5 % (6,29 %) en la Semana 2 y el -2,1 % (7,08 %) en la Semana 24 en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente presentó

niveles de albúmina sérica por debajo del límite inferior normal de laboratorio (LIN = 33 g/L) en la fase doble ciego, ni niveles de albúmina sérica significativamente bajos (≤ 20 g/L) en la fase doble ciego o en la fase abierta.

Población pediátrica

La seguridad de nipocalimab se evaluó en un estudio abierto en el que participaron adolescentes a partir de 12 años con MGg (n = 8) durante un máximo de 24 semanas (ver sección 5.1). No se observaron diferencias importantes en el perfil de seguridad entre los pacientes adultos y adolescentes. El aumento de las concentraciones de lípidos en los adolescentes siguió una tendencia similar a la observada en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 60 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. No se conocen signos ni síntomas específicos de sobredosis con nipocalimab. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes en busca de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático y de apoyo apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AL03.

Mecanismo de acción

Nipocalimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido específicamente al sitio de unión para el Fc de las IgG del FcRn, al que se une con alta especificidad y afinidad tanto a pH neutro (extracelular) como ácido (intracelular), lo que reduce los niveles de IgG circulantes, incluidos los autoanticuerpos IgG, sin afectar a otras inmunoglobulinas (IgA, IgE o IgM). Nipocalimab no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las concentraciones circulantes de albúmina, la cual se une al FcRn en un sitio diferente.

Los autoanticuerpos de tipo IgG son la causa subyacente de la patogenia de la MG. Los autoanticuerpos de tipo IgG alteran la transmisión neuromuscular al unirse a AChR, MuSK o LRP4.

Nipocalimab reduce la transferencia placentaria de la IgG de la madre al feto (ver sección 4.6).

Efectos farmacodinámicos

En un estudio doble ciego y controlado con placebo en pacientes con MGg, la administración intravenosa de nipocalimab según la pauta posológica recomendada (ver sección 4.2) produjo una reducción rápida significativa del 75 % de las concentraciones séricas de IgG total en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento, en comparación con los niveles basales, seguida de una reducción mantenida de

aproximadamente el 70 % en comparación con los niveles basales entre las semanas 4 y 24. Se observaron reducciones dependientes de la dosis similares en todas las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Inmunizaciones (vacunas)

Se evaluó el efecto de nipocalimab en una respuesta a la vacuna dependiente de los linfocitos T (Tdap) e independiente de los linfocitos T (VNP23) en un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, en participantes sanos ($n = 15$ para el control, $n = 16$ para el nipocalimab). En el grupo de nipocalimab, los participantes recibieron nipocalimab en la semana 0 (30 mg/kg i.v.), la semana 2 (15 mg/kg i.v.) y la semana 4 (15 mg/kg i.v.), y Tdap y VNP23 se administraron por vía subcutánea 3 días después de la primera dosis de nipocalimab.

Los participantes pudieron generar una respuesta de IgG específica a estas vacunas, pero los niveles de anticuerpos IgG específicos de la vacuna se redujeron durante el tratamiento con nipocalimab y se recuperaron a niveles similares al grupo de control después de la interrupción del tratamiento. Los niveles de IgG específicos anti-TT (toxoido tetánico) se muestran en la Tabla 3. En los participantes que recibieron nipocalimab, los niveles de IgG específica anti-TT alcanzaron el pico de respuesta en la Semana 2, disminuyeron en la Semana 4 y luego aumentaron hasta la Semana 16, 12 semanas después de la última dosis de nipocalimab en la semana 4. Los niveles específicos de IgG anti-PCP (polisacárido capsular neumocócico) siguieron un patrón similar a lo largo del tiempo. Ver secciones 4.4 y 4.5.

Tabla 3: niveles de IgG anti-TT (media±EE) a lo largo del tiempo

Momento de evaluación	Nipocalimab (n=16) IU/mL	Control (n=15) IU/mL
Valor inicial	1,97±0,612	2,38±0,538
Semana 2	3,38±0,325	4,92±0,619
Semana 4	1,63±0,269	4,56±0,591
Semana 8 (4 semanas después de la última dosis)	2,39±0,491	3,87±0,538
Semana 16 (12 semanas después de la última dosis)	2,53±0,223	3,20±0,474

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (AcAF) a títulos bajos con mucha frecuencia. Sin embargo, no se observaron indicios de efectos de los AcAF sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la eficacia o la seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio MOM-M281-011 (adultos)

La seguridad y la eficacia de nipocalimab para el tratamiento de adultos con MGg fueron estudiadas en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas. Los pacientes que participaron en este estudio pudieron entrar posteriormente en una fase de extensión abierta durante la cual todos los pacientes recibieron nipocalimab.

Se incluyó en el estudio a pacientes que cumplían los siguientes criterios en el momento de la selección:

- Clasificación clínica de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) de II a IV
- Puntuación total en la escala MG-Actividades de la vida diaria (MG-ADL) ≥ 6

- Recibir una dosis estable del tratamiento habitual antes de su inclusión en el estudio, incluidos inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), esteroides o tratamientos inmunosupresores no esteroideos (ISNE), ya sea en combinación o en solitario.

Se aleatorizó a un total de 196 pacientes (con o sin autoanticuerpos) que recibieron nipocalimab más el tratamiento habitual ($n = 98$) o placebo más el tratamiento habitual ($n = 98$). De ellos, 153 pacientes tenían anticuerpos ($n = 77$ para nipocalimab, $n = 76$ para placebo). Los pacientes recibieron tratamiento con nipocalimab según la pauta posológica recomendada (ver sección 4.2).

De los 153 pacientes con anticuerpos, el 88 % tenía anticuerpos frente a AChR, el 10 % frente a MuSK y el 2 % frente a LRP4. Las características basales eran similares entre los grupos de tratamiento, incluida la mediana de edad en el momento de su inclusión en el estudio (52 [20-81] años, 24 % de pacientes ≥ 65 años), la mediana del tiempo desde el diagnóstico (6 [0-38] años), el sexo (60 % mujeres) y la raza (63 % de raza blanca, 32 % de raza asiática). La puntuación total media de la MG-ADL era de 9,2, y la puntuación total media de la escala cuantitativa de miastenia gravis era de 15,4.

Al inicio del estudio, más del 97 % de cada grupo de tratamiento recibía un tratamiento estándar de base estable. Durante el tratamiento, el 85 % recibió inhibidores de la AChE, el 66 % recibió esteroides y el 54 % recibió tratamiento con ISNE en dosis estables.

La eficacia de nipocalimab se midió mediante la escala MG-ADL (Escala de actividades de la vida diaria para la miastenia gravis), que evalúa el efecto de la MGg en las funciones diarias. La puntuación total oscila entre 0 y 24, de modo que las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro. En este estudio, la respuesta MG-ADL se definió como una reducción ≥ 2 puntos en la puntuación total de la escala MG-ADL en comparación con la situación basal. La eficacia de nipocalimab fue también evaluada mediante la utilización de la puntuación total de la escala cuantitativa de miastenia gravis (QMG), que mide la debilidad muscular. La puntuación total puede oscilar entre 0 y 39, de modo que unas puntuaciones más altas indican un deterioro más grave. La respuesta de la QMG se definió como una reducción ≥ 3 puntos de la puntuación total de la escala QMG en comparación con la situación basal.

Los principales resultados de eficacia de la variable primaria y de las variables secundarias más relevantes se muestran en la Tabla 4. Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de nipocalimab en las variaciones en las escalas MG-ADL y QMG con respecto de las puntuaciones basales.

Tabla 4: Resumen de las respuestas clínicas primaria y secundaria clave

	Nipocalimab (n = 77) Media de MC (EE)	Placebo (n = 76) Media de MC (EE)	Variación con nipocalimab en comparación con placebo Diferencia media de MC (IC del 95 %)	Valor de 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
Pacientes respondedores según la variación media en la puntuación de la escala MG-ADL durante las semanas 22, 23 y 24 ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
Pacientes respondedores en la escala MG-ADL desde la semana 4 hasta la semana 24 ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7, 44,4)	-

Mejora $\geq 50\%$ en la escala MG-ADL según la variación media durante las semanas 22, 23 y 24 ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0, 36,6)	-
--	--------	--------	---------------------	---

¹ Variación media con respecto a la puntuación basal durante las semanas 22, 23 y 24.

² Variación media con respecto a la puntuación basal durante las semanas 22 y 24.

³ La variación media durante las semanas 22, 23 y 24 representa una mejora de al menos 2 puntos con respecto a la puntuación basal.

⁴ Mejora de al menos 2 puntos en la puntuación total de la escala MG-ADL en las semanas 4 y 24, y mejora de al menos 2 puntos entre las semanas 6 a 23, no presentando más de 2 desviaciones no consecutivas (mejora inferior a 2 puntos).

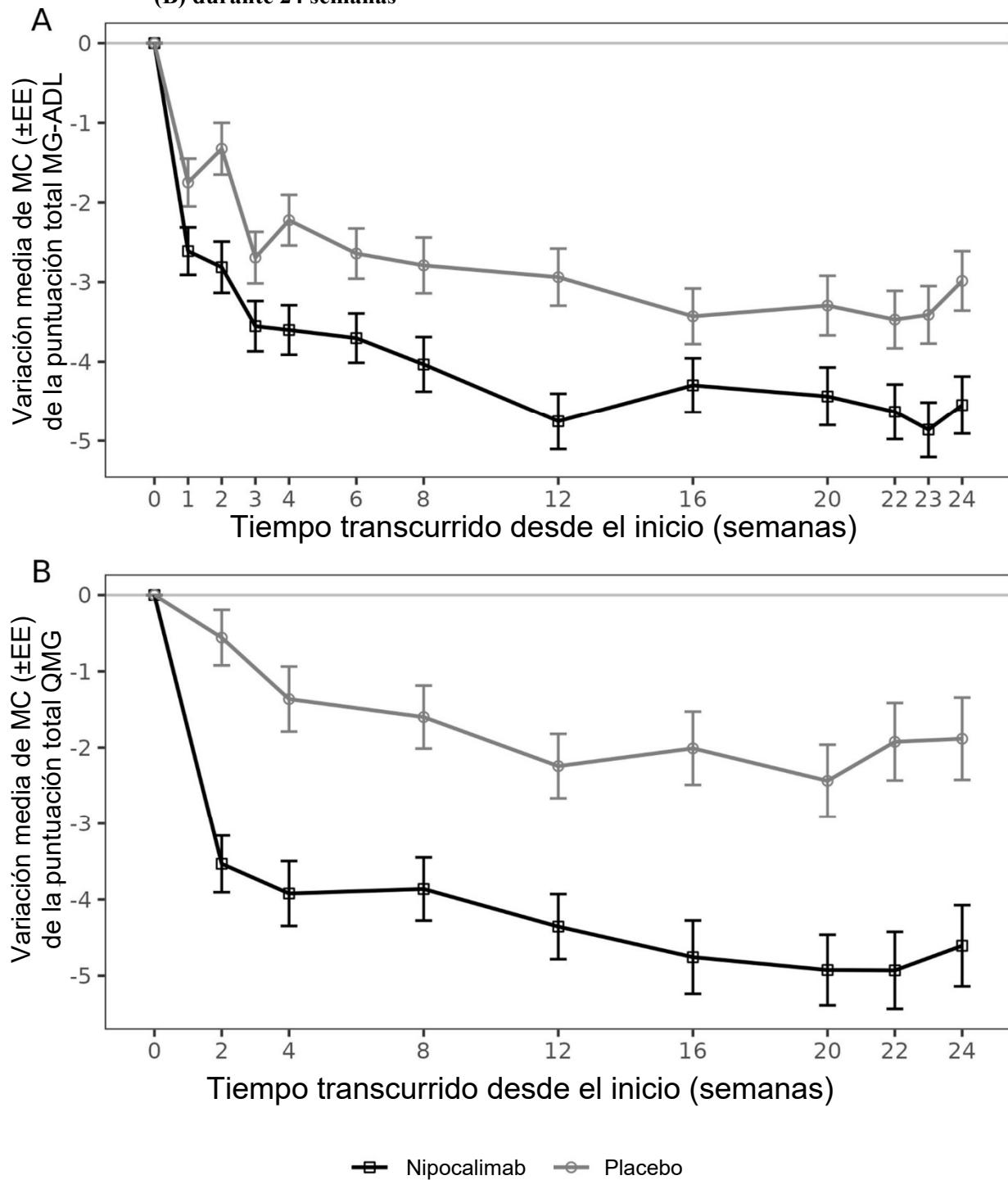
⁵ La variación media durante las semanas 22, 23 y 24 representa una mejora de al menos el 50 % con respecto a la puntuación basal.

Respuesta a lo largo del tiempo (fase doble ciego)

Se observaron mejoras con nipocalimab en comparación con placebo hasta la semana 24.

La evolución temporal de la respuesta para el criterio de valoración principal de eficacia (MG-ADL) y el criterio de valoración secundario de eficacia clave (QMG) se muestran en la Figura 1.

Figura 1: Variación media de mínimos cuadrados con respecto de la situación basal en la puntuación total de la escala MG-ADL (A) y la puntuación total de la escala QMG (B) durante 24 semanas



Una mayor proporción de pacientes lograron respuestas mantenidas en el tiempo en las escalas MG-ADL (mejora ≥ 2 puntos desde la semana 2 hasta la semana 24) y QMG (mejora ≥ 3 puntos desde la semana 2 hasta la semana 24) en el grupo de nipocalimab (45,5 % y 33,8 %, respectivamente) en comparación con el grupo de placebo (21,1 % y 7,9 %, respectivamente).

Respuesta a lo largo del tiempo (fase de extensión abierta)

De los 153 pacientes con anticuerpos en la fase doble ciego controlada con placebo, 137 entraron en la fase de extensión abierta para recibir nipocalimab. En el momento del análisis, en los pacientes que recibieron inicialmente nipocalimab durante la fase doble ciego y siguieron recibiendo nipocalimab durante las primeras 48 semanas ($n = 52$) y 84 semanas ($n = 20$) de la fase de extensión abierta, se mantuvieron las mejoras medias de las puntuaciones totales de las escalas MG-ADL y QMG.

Población pediátrica

Estudio 80202135MYG2001 (cohorte de adolescentes)

La farmacodinamia, la farmacocinética y la eficacia de nipocalimab para el tratamiento de la MGg en pacientes adolescentes se evalúan en la Semana 24 en un estudio abierto en curso.

Los principales criterios de inclusión del estudio son los siguientes:

- Clasificación clínica de la MGFA de clase II a IV
- Con autoanticuerpos frente a AChR o MuSK
- Recibir tratamiento habitual con una dosis estable antes de la selección, incluyendo inhibidores de la AChE, esteroides o ISNE, ya sea en combinación o en monoterapia.

Ocho pacientes con una mediana de edad de 13,5 años en el momento de la selección (entre 12 a 16 años) y una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 3,6 años (intervalo de 0,8 a 11,5). Siete pacientes eran mujeres; 5 eran asiáticos, 1 era de raza negra y 2 eran de raza desconocida. La puntuación total media (DE) en la escala MG-ADL en el momento basal era de 4,4 (2,26) y la puntuación total media (DE) en la escala QMG era de 13,3 (4,13). Todos los pacientes tenían anticuerpos frente a la AChR. Al inicio del estudio, 4 pacientes estaban recibiendo inhibidores de la AChE, 6 estaban recibiendo esteroides y 7 estaban recibiendo ISNE en dosis estables.

Siete de los ocho pacientes adolescentes fueron evaluados hasta la Semana 24 y recibieron nipocalimab a la dosis recomendada (ver sección 4.2). El criterio de valoración principal fue el efecto de nipocalimab sobre la IgG sérica total. En la Semana 24, la mediana de la reducción porcentual de la IgG total antes de la dosis con respecto al valor basal ($n = 7$) fue del 73,3 %, lo que concuerda con la reducción de la IgG observada en el estudio de MGg en adultos. La variación media (DE) en la Semana 24 en la escala MG-ADL fue de -2,57 (0,535) y la variación media en la Semana 24 en la escala QMG fue de -4,93 (3,81).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Imaavy en uno o más grupos de la población pediátrica con miastenia gravis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen de distribución medio (DE) es de 2,84 (0,63) l, o 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformación

Se espera que nipocalimab se degrade mediante enzimas proteolíticas en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

Nipocalimab presenta una farmacocinética dependiente de la concentración. Después de una sola administración intravenosa de 15 mg/kg de nipocalimab, la media de aclaramiento es de 0,0627 l/h y la semivida es de 29,3 horas. Tras interrumpir la administración, las concentraciones séricas de IgG se recuperan hacia los niveles basales en aproximadamente 8 semanas.

Linealidad/No linealidad

Nipocalimab presenta una farmacocinética no lineal, dependiente de la dosis. Tras una sola perfusión intravenosa de nipocalimab en dosis de 0,3 a 60 mg/kg en participantes sanos, la $C_{\text{máx}}$ aumentó de forma proporcional a la dosis, mientras que el AUC aumentó de manera mayor que de forma proporcional a la dosis.

Debido a la semivida relativamente corta de nipocalimab, la administración de dosis repetidas de acuerdo con la posología de mantenimiento recomendada (ver sección 4.2) no produce acumulación del fármaco con el tiempo.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de nipocalimab en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con MGg ($n = 8$). Despues del tratamiento con nipocalimab en la pauta posológica recomendada (ver sección 4.2), las concentraciones séricas de nipocalimab observadas fueron comparables entre pacientes adultos y adolescentes con MGg (Tabla 4).

Tabla 5: Concentraciones séricas de nipocalimab en pacientes adultos y adolescentes con MGg

Punto temporal	Parámetro de exposición	Adolescentes ($n = 8$) Mediana (amplitud intercuartílica)	Adultos ($n = 97$) Mediana (amplitud intercuartílica)
Dosis inicial	$C_{\text{eoI},\text{ld}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	701 (673, 922)	864 (774, 1000)
	$C_{\text{trough},\text{ld}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,01 (BLC, 0,02)	0,02 (BLC, 0,03)
Dosis de mantenimiento	$C_{\text{eoI},\text{ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{\text{trough},\text{ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	BLC	BLC

BLC = Bajo el límite de cuantificación (es decir, $<0,01 \mu\text{g/ml}$); $C_{\text{eoI},\text{ld}}$ = concentración al final de la infusión tras una dosis inicial de 30 mg/kg; $C_{\text{trough},\text{ld}}$ = concentración predosis en la semana 2 tras una dosis inicial de 30 mg/kg; $C_{\text{eoI},\text{ss}}$ = concentraciones al final de la infusión en estado de equilibrio tras la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg cada dos semanas; $C_{\text{trough},\text{ss}}$ = concentración predosis en estado de equilibrio tras la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg cada dos semanas.

Personas de edad avanzada

En los estudios clínicos con nipocalimab no se incluyó un número suficiente de pacientes a partir de 65 años de edad para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No se observaron diferencias aparentes en el aclaramiento y el volumen de distribución en pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes <65 años, lo que indica que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Edad, sexo y etnia

Un análisis farmacocinético poblacional en el que se evaluaron los efectos de la edad, el sexo y la raza no indicó ningún efecto clínicamente relevante de estas covariables sobre las exposiciones a nipocalimab.

Peso corporal

El peso corporal influye en la exposición sistémica a nipocalimab. La dosis recomendada según el peso (en mg/kg) tiene en cuenta las diferencias en el peso corporal del paciente.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que la insuficiencia renal afecte a la farmacocinética de nipocalimab. Según un análisis farmacocinético poblacional, en el que se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la función renal no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre el aclaramiento aparente de nipocalimab. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Nipocalimab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450, por lo que no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de nipocalimab. Según un análisis farmacocinético poblacional, en el que se incluyó participantes con insuficiencia hepática leve y un número limitado de participantes con insuficiencia hepática moderada, no hubo efectos clínicamente relevantes sobre el aclaramiento aparente de nipocalimab. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

No se observaron efectos adversos relacionados con nipocalimab sobre la fertilidad de machos y hembras en macacos cangrejeros no gestantes en un estudio de dosis repetidas de 6 meses de duración cuando se evaluaron los cambios en los órganos reproductores (peso de los órganos e histopatología). Todas las hembras y el 80 % de los machos, con la dosis más alta probada, alcanzaron la madurez sexual durante el periodo de tratamiento de 6 meses, en el que se evaluaron niveles de exposición de hasta 44 veces el nivel de exposición esperado en pacientes que recibirían la dosis de mantenimiento recomendada (ver sección 4.2).

En un estudio mejorado del desarrollo pre y posnatal, en el que se expuso por vía intravenosa a macacas cangrejeras gestantes a nipocalimab durante el final del primer, el segundo y tercer trimestres de gestación, el 16 % (4/25) de las placetas mostraron grandes infartos placentarios centrales y trombosis de las arterias espirales maternas. Tres de los 4 casos de infarto placentario se asociaron a muertes fetales en el segundo o tercer trimestre. Los infartos placentarios pueden estar relacionados con la inmunogenicidad materna en macacas cangrejeras gestantes. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Los niveles de exposición (AUC) a nipocalimab en macacas cangrejeras gestantes alcanzaron al menos de 5 a 24 veces el nivel de exposición esperado en mujeres no embarazadas en base a la pauta posológica de mantenimiento recomendada (ver sección 4.2). No se plantearon problemas relacionados con el desarrollo pre ni posnatal. Los fetos y lactantes de las madres tratadas mostraron una exposición insignificante a nipocalimab materno, pero presentaron concentraciones bajas de IgG al nacer. Las concentraciones de IgG del lactante se recuperaron en 6 meses. No se observaron efectos adversos en la función inmunitaria de los lactantes de las madres tratadas, según lo evaluado mediante un ensayo de Respuesta de anticuerpos dependiente de linfocitos T.

No se ha evaluado el potencial mutagénico de nipocalimab; sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren ni el ADN ni los cromosomas.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con nipocalimab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrocloruro de arginina
Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Tras la dilución

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, la solución diluida preparada (ver sección 6.6) debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. Si no es posible la administración inmediata, la solución diluida puede refrigerarse hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C, con 12 horas adicionales de conservación a temperatura ambiente, incluido el tiempo de perfusión, a entre 15 °C y 30 °C. No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,62 ml de concentrado para solución de perfusión en un vial de vidrio de tipo 1 de un solo uso con tapón elastomérico y cierre de aluminio con cápsula de cierre extraíble que contiene 300 mg de nipocalimab. Envase de 1 vial.

6,5 ml de concentrado para solución de perfusión en un vial de vidrio de tipo 1 de un solo uso con tapón elastomérico y cierre de aluminio con tapa a presión que contiene 1200 mg de nipocalimab. Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, los viales monodosis de Imaavy deben diluirse en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).

Preparación

Preparar la solución para perfusión intravenosa utilizando una técnica aséptica, según se indica a continuación:

- Calcular la dosis (mg), el volumen total (ml) de concentrado necesario y el número de viales necesarios en función del peso actual del paciente para la dosis única inicial recomendada de 30 mg/kg o 15 mg/kg para las dosis posteriores cada 2 semanas. Cada vial está a una concentración de 185 mg/ml.
- Comprobar que la solución de cada vial sea incolora o ligeramente parduzca, transparente a ligeramente opalescente y sin partículas visibles. No utilizar si hay partículas visibles o si la solución presenta cambios de color (que no sean incoloras o ligeramente parduzcas). No agitar.
- Extraer con cuidado el volumen calculado de concentrado del vial/viales. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en los viales.
- Diluir el volumen total del concentrado extraído añadiéndolo a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para pacientes que pesen 40 kg o más, o 100 ml de solución para perfusión de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) para pacientes que pesen menos de 40 kg. Utilizar únicamente bolsas de perfusión de poliolefina, polipropileno o cloruro de polivinilo.
- Invertir suavemente la bolsa de perfusión al menos diez veces para mezclar la solución. No agitar.
- Verificar que se ha logrado una solución uniforme mediante inspección visual. No utilizar en caso de presencia de partículas o decoloración.

Administración

- Administrar la solución diluida mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión dotado de un filtro en vía /catéter o adicional, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas, de polietersulfona o polisulfona (tamaño de poro 0,2 micrómetros o menos). Los equipos de administración deben estar compuestos de polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno o cloruro de polivinilo.
- No perfundir el concentrado diluido simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros fármacos.
- Administrar la perfusión por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos para la dosis inicial (30 mg/kg) y aproximadamente 15 minutos para las dosis posteriores (15 mg/kg).
- Si se produce una reacción adversa durante la administración, la perfusión podrá ralentizarse o interrumpirse a criterio del profesional sanitario.

La eliminación del medicamento no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1989/001

EU/1/25/1989/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y
FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS
LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB, Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR (300 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solución para perfusión
nipocalimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 1,62 ml contiene 300 mg de nipocalimab (185 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: clorhidrato de arginina, histidina, monoclorhidrato de histidina monohidrato, metionina, E433, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
300 mg/1,62 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intravenosa después de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1989/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL (300 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Imaavy 185 mg/ml concentrado estéril
nipocalimab
Vía intravenosa después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/1,62 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR (1200 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solución para perfusión
nipocalimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 6,5 ml contiene 1200 mg de nipocalimab (185 mg/ml)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: clorhidrato de arginina, histidina, monoclorthidrato de histidina monohidrato, metionina, E433, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1200 mg/6,5 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intravenosa después de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1989/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL (1200 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Imaavy 185 mg/ml concentrado estéril
nipocalimab
Vía intravenosa después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1200 mg/6,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solución para perfusión nipocalimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Imaavy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imaavy
3. Cómo usar Imaavy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imaavy
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Imaavy y para qué se utiliza

Qué es Imaavy

Imaavy contiene el principio activo nipocalimab. Nipocalimab se une a una proteína presente en el cuerpo llamada FcRn. Al unirse a FcRn, nipocalimab reduce la concentración de autoanticuerpos IgG. Los autoanticuerpos IgG son proteínas del sistema inmunitario que atacan partes del propio cuerpo de la persona por error.

Para qué se utiliza Imaavy

Imaavy se utiliza junto con el tratamiento habitual para pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con Miastenia Grave generalizada (MGg), una enfermedad autoinmune que causa debilidad muscular. La MGg puede afectar a varios grupos musculares de todo el organismo. Además, esta enfermedad puede causar dificultad para respirar, cansancio extremo y dificultad para tragar.

En los pacientes con MGg, los autoanticuerpos IgG atacan y dañan determinadas proteínas de los nervios llamadas receptores de acetilcolina. Debido a este daño, los nervios no son capaces de lograr que los músculos se contraigan de modo natural, lo que provoca debilidad muscular y dificultad para moverse. Al unirse a la proteína FcRn y reducir las concentraciones de autoanticuerpos, Imaavy puede mejorar la capacidad de contracción de los músculos y reducir los síntomas de la enfermedad y su repercusión en las actividades cotidianas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imaavy

No use Imaavy

- si es alérgico a nipocalimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Reacciones a la perfusión y reacciones alérgicas

Imaavy contiene una proteína que puede causar reacciones como dolor de cabeza, náuseas, erupción cutánea, cansancio, escalofríos, enrojecimiento de la piel y mareo en algunas personas. Se le vigilará para detectar signos de una reacción a la perfusión o de una reacción alérgica grave (anafiláctica) durante el tratamiento y durante al menos 30 minutos después. Los signos de una reacción alérgica grave son: hinchazón de la cara, los labios, la garganta o la lengua que dificulta la deglución o la respiración, falta de aliento, sensación de pérdida del conocimiento o erupción cutánea. Si experimenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Infecciones

El tratamiento con Imaavy puede reducir su resistencia natural a las infecciones. Antes de empezar o durante el tratamiento con este medicamento, informe a su médico si tiene síntomas de infección (como fiebre, escalofríos o temblores, tos o dolor de garganta).

El tratamiento con Imaavy puede permitir la reaparición de la infección por herpes zóster (culebrilla). Informe a su médico si aparece una erupción cutánea dolorosa con ampollas, ya que pueden ser signos de culebrillas.

Pruebas de seguimiento adicionales

Su médico puede realizarle análisis de sangre para comprobar los niveles de grasa en sangre (colesterol) después del tratamiento con Imaavy (ver sección 4).

Vacunaciones

Informe a su médico si ha recibido una vacuna en las 4 últimas semanas o si tiene previsto vacunarse en un futuro próximo (dentro de las dos próximas semanas).

Niños

Imaavy no debe utilizarse en niños menores de 12 años de edad, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos e Imaavy

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente, o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

La administración de Imaavy con otros medicamentos, como anticuerpos terapéuticos o inmunoglobulinas, puede reducir su eficacia. Otras intervenciones como el recambio plasmático (plasmaférésis) pueden alterar el efecto de Imaavy.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Existe información limitada sobre el uso de Imaavy durante el embarazo o la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Imaavy influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Imaavy contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,97 mg (vial de 300 mg) o 3,9 mg (vial de 1200 mg) de polisorbato 80 en cada vial de un solo uso, lo que equivale a 0,60 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Imaavy

El tratamiento será administrado por su médico u otro profesional sanitario.

Qué dosis de Imaavy recibirá y con qué frecuencia

La dosis que reciba dependerá de su peso corporal y se le administrará directamente en la sangre en forma de perfusión (goteo) administrado en una vena cada 2 semanas.

Si recibe más Imaavy del que debe

Su médico calculará cuidadosamente la dosis de este medicamento. Si sospecha que accidentalmente le han administrado una dosis de Imaavy superior a la recetada, pida consejo a su médico.

Si olvida acudir a una cita para recibir Imaavy

Si olvida acudir a una cita, consulte a su médico inmediatamente y lea la sección a continuación «Si interrumpe el tratamiento con Imaavy».

Si interrumpe el tratamiento con Imaavy

Si interrumpe o deja el tratamiento con Imaavy, es posible que los síntomas de la MGg reaparezcan. Hable con su médico antes de dejar de tomar Imaavy. Su médico le explicará los posibles efectos adversos y los riesgos. Es posible que su médico también desee realizarle un seguimiento estrecho.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Su médico le explicará los posibles efectos adversos y los riesgos y beneficios de Imaavy antes del tratamiento.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- concentración elevada de lípidos (grasas) o colesterol en la sangre
- disminución del nivel de la “albúmina” (una proteína) en la sangre
- calambres musculares
- hinchazón de manos, tobillos o pies (edema periférico)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- infección del tracto urinario (puede causar dolor o sensación de escozor al orinar)

- infección en el tórax (como neumonía o bronquitis)
- culebrillas (infección por el virus del herpes zóster)
- dificultad para dormir (insomnio)
- sensación de mareo
- diarrea
- dolor de vientre (abdominal)
- náuseas
- fiebre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Imaavy

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Imaavy

El principio activo es nipocalimab.

- Cada vial de 1,62 ml contiene 300 mg de nipocalimab (185 mg/ml).
- Cada vial de 6,5 ml contiene 1200 mg de nipocalimab (185 mg/ml).

Los demás componentes son: clorhidrato de arginina, histidina, monoclорhidrato de histidina monohidrato, metionina, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Imaavy y contenido del envase

Imaavy se presenta en forma de concentrado estéril para solución para perfusión, (300 mg o 1200 mg en un vial – tamaño de envase de 1).

Imaavy es un líquido. Es entre incoloro y ligeramente parduzco, de transparente a ligeramente opalescente.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjssafety@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
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

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: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Tel.: +48 22 237 60 00

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

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

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

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

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

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

1. ¿Cómo se suministra Imaavy?

Cada vial contiene:

- 300 mg de nipocalimab en 1,62 ml de concentrado para solución para perfusión O
- 1200 mg de nipocalimab en 6,5 ml de concentrado para solución para perfusión.

La concentración es de 185 mg de nipocalimab/ml en todos los viales.

2. Antes de la administración del medicamento

Imaavy se debe preparar por un profesional sanitario cualificado usando una técnica aséptica para su posterior administración.

Utilizando la fórmula de la tabla siguiente, calcular lo indicado a continuación:

- La dosis de Imaavy necesaria se basa en el peso corporal del paciente a la dosis única inicial recomendada de 30 mg/kg o la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg.
- El volumen de concentrado necesario se calcula a partir de la concentración de 185 mg/ml. Cada vial contiene 300 mg o 1200 mg de nipocalimab.
- El número de viales necesarios se calcula a partir del volumen de concentrado.

Tabla 1. Fórmula

Paso 1 – Calcular la dosis (mg)	30 mg/kg (dosis única inicial) o 15 mg/kg (dosis de mantenimiento) x peso (kg)
Paso 2 – Calcular el volumen de concentrado (ml)	dosis (mg) ÷ 185 mg/ml
Paso 3 – Calcular el número de viales	volumen de concentrado (ml) ÷ 1,62 o 6,5 ml

3. Preparación y administración

- No administrar como inyección intravenosa rápida ni en forma de inyección intravenosa en bolo.
- Solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa, tal como se describe a continuación.

Preparación

- Comprobar que la solución de cada vial sea incolora o ligeramente parduzca, de transparente a ligeramente opalescente y sin partículas visibles. No utilizar si hay partículas visibles o si la solución presenta cambios de color (que no sean incolora o ligeramente parduzca). No agitar los viales.
- Extraer con cuidado el volumen calculado de concentrado del vial/viales. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en los viales.
- Diluir el volumen total del concentrado extraído añadiéndolo a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para pacientes que pesen 40 kg o más, o 100 ml de solución para perfusión de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) para pacientes que pesen menos de 40 kg. Utilizar únicamente bolsas de perfusión de poliolefina, polipropileno o cloruro de polivinilo.
- Invertir suavemente la bolsa de perfusión al menos 10 veces para mezclar la solución. No agitar.
- Verificar que se ha logrado una solución uniforme mediante inspección visual. No utilizar en caso de presencia de partículas o decoloración.

Administración

- Administrar la solución diluida por perfusión intravenosa vía/catéter o adicional, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas, de polietersulfona o polisulfona (tamaño de poro 0,2 micrómetros o menos). Los equipos de administración deben estar compuestos de polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno o cloruro de polivinilo.
- No perfundir el concentrado diluido simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros fármacos.
- Administrar la perfusión por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos para la dosis inicial (30 mg/kg) y aproximadamente 15 minutos para las dosis posteriores (15 mg/kg).
- Si se produce una reacción adversa durante la administración, la perfusión podrá ralentizarse o interrumpirse a criterio del profesional sanitario.
- Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, la solución diluida preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. Si no es posible la administración inmediata, la solución diluida se puede refrigerar hasta 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, con 12 horas adicionales de conservación a temperatura ambiente, incluido el tiempo de perfusión, a entre 15 °C y 30 °C. No congelar.

4. Condiciones especiales de manipulación y conservación

Conservar los viales en una nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta el momento de su utilización. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.