

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imaavy 185 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 185 mg nipokalimabi (*nipocalimabum*).

Üks 1,62 ml viaal sisaldab 300 mg nipokalimabi.

Üks 6,5 ml viaal sisaldab 1200 mg nipokalimabi.

Nipokalimab on inimese immunoglobuliin G1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 0,97 mg (300 mg viaal) või 3,9 mg (1200 mg viaal) polüsorbaat 80, mis vastab 0,60 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Värvitu kuni kergelt pruunikas, selge kuni kergelt veiklev vedelik, mille pH on 6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imaavy on näidustatud lisaks standardravile generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele, kes on atsetüülkoliini retseptori või lihasspetsiifilise türosiinkinaasi vastaste antikehade suhtes positiivsed.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma neuromuskulaarsete häiretega patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all ja ravimit peab manustama tervishoiutöötaja.

Annustamine

Soovitav annustamisskeem on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatav annustamisskeem

Patsiendirühm	Soovitatav annus (i.v.)	
	Ühekordne algannus	Säilitusannus (iga 2 nädala järel)
Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)	30 mg/kg	15 mg/kg

Vahele jäänud annus(ed)

Kui plaaniline infusioonivisiit jääb vahele, tuleb säilitusannus manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb jätkata annustamisega iga 2 nädala järel.

Patsientide erirühmad*Eakad*

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Nipokalimabi ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Seda ravimpreparaati tohib manustada üksnes intravenoosse infusioonina süsteemisisese või lisatud filtriga infusioonisüsteemi kaudu, nagu on kirjeldatud lõigus 6.6. Mitte manustada intravenoosse kiirsüste ega boolussüstena.

Ravimpreparaadi ühekordne algannus tuleb manustada ligikaudu 30 minuti jooksul ja säilitusannus ligikaudu 15 minuti jooksul.

Pärast iga infusiooni tuleb patsiente 30 minuti jooksul jälgida infusiooniga seotud või ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Kui ravimi manustamise ajal tekib kõrvaltoime, võib infusiooniirust aeglustada või infusiooni lõpetada (vt lõik 4.4).

Enne manustamist tuleb ravimpreparaat lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamiselJälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ameerika myasthenia gravis'e sihtasutuse (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) hindamissüsteemi alusel V klassi kuuluvad patsiendid

Ravi nipokalimabiga ei ole uuritud patsientidel, kes kuuluvad MGFA V klassi (st müasteeniline kriis), mille kriteeriumiks on intubeerimine koos mehaanilise ventileerimisega või ilma, välja arvatud rutiinse

postoperatiivse ravi korral. Arvestada tuleb ravi alustamise järjekorda MG kriisi puhul väljakujunenud ravide ja nipokalimabiga ravi vahel ning nende võimalikke koostoimeid (vt lõik 4.5).

Infusiooniga seotud ja ülitundlikkusreaktsioonid

Nipokalimabi manustamine võib põhjustada infusiooniga seotud ja ülitundlikkusreaktsioone. Kõige sagedamini teatatud infusiooniga seotud reaktsioonid olid peavalu, lööve, iiveldus, väsimus, pearinglus, külmavärinad ja erüteem. Kõige sagedamini teatatud ülitundlikkusreaktsioonid olid lööve, urtikaaria ja ekseem. Enamik infusiooniga seotud ja ülitundlikkusreaktsioonidest olid mittetõsised, kerged või mööduvad ega põhjustanud ravi lõpetamist. Ühel juhul teatati anafülaksiast, mille tõttu tuli ravi lõpetada.

Pärast iga infusiooni tuleb patsienti 30 minuti jooksul jälgida infusiooniga seotud või ülitundlikkusreaktsioonide kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kui manustamise ajal tekib tõsine infusiooniga seotud või ülitundlikkusreaktsioon, tuleb infusioon lõpetada ja vajadusel rakendada sobivat toetavat ravi. Reaktsiooni taandumisel võib ravimi manustamist taas alustada (vt lõik 4.2).

Plasma lipiidisisalduse suurenemine

Noorukitel ja igas eas täiskasvanud patsientidel esineb ravi ajal Imaavy'ga väga sageli plasma lipiidisisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb ligikaudu 12 nädalat pärast ravi alustamist mõõta plasma lipiidisisaldust. Noorukitel (12...< 18-aastased) ja suure kehakaaluga (nt ≥ 125 kg) / kehamassiindeksiga ($KMI > 35$ kg/m²) patsientide puhul tuleb kaaluda edasist hoolikamat perioodilist jälgimist. Hinnates ravi jätkamist Imaavy'ga, tuleb võtta arvesse võimalikku negatiivset mõju pikaajalisele kardiovaskulaarsele riskile, arvestades ka teiste riskiteguritega, ja kaaluda seda võrreldes generaliseerunud *myasthenia gravis*'e ravist oodatava kasuga. Kaaluda tuleb plasma lipiidisisalduse pidevat jälgimist ja teisi ravivõimalusi.

Infektsioonid

Kuna nipokalimab põhjustab IgG taseme vähenemist, võib suureneda infektsioonide risk, sh risk latentsete viirusinfektsioonide, nagu vöötohatis (*herpes zoster*) aktiveerumiseks (vt lõik 4.8). Aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda ravi alustamise edasilükkamist, kuni infektsioon on taandunud. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida infektsiooni kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele tuleb manustada vajalikke ravimeid ning lükata edasi ravi alustamist nipokalimabiga, kuni infektsioon on taandunud.

Immuniseerimine

Ravi ajal elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutus ja vastusreaktsioon nende vaktsiinidega immuniseerimisele ei ole teada.

Nipokalimabiga ravi saavaid patsiente ei ole soovitatav vaktsineerida elusvaktsiinide ega nõrgestatud elusvaktsiinidega. Kui vaktsineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast nipokalimabi viimase annuse manustamist.

Ravi käigus tohib mitte-elusvaktsiine manustada vastavalt vajadusele mis tahes ajal (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kõiki vaktsiine tuleb manustada vastavalt immuniseerimiskavale.

Taedaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,97 mg (300 mg viaal) või 3,9 mg (1200 mg viaal) polüsorbaat 80 ühes ühekordselt kasutatavas viaalis, mis vastab 0,60 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nipokalimabi mõju teistele ravimpreparaatidele

Nipokalimabi samaaegne kasutamine vähendab tõenäoliselt inimese neonataalse Fc-retseptori (*human neonatal Fc receptor*, FcRn) immunoglobuliin G (IgG) seondumiskohaga seonduvate ravimpreparaatide (nt IgG preparaadid, IgG-põhised monoklonaalsed antikehad, IgG alamklassi kuuluvad inimese Fc-domeeni sisaldavate antikehade derivaadid või Fc-fusioonvalgud) süsteemset ekspositsiooni.

Tervetel osalejatel läbi viidud kliinilisele koostoimele pühendatud uuringus vähendas nipokalimab (ühekordne intravenoosne annus 30 mg/kg) samal päeval koosmanustatud fremanezumabi (täielikult IgG-põhine monoklonaalne antikeha) süsteemset C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 42% ja 66% võrra. Kui samas uuringus manustati nipokalimabi sama annus 14 päeva pärast fremanezumabi annust, ei muutunud fremanezumabi C_{max} , aga selle AUC vähenes 53% võrra.

Teises tervetel osalejatel läbi viidud kliinilisele koostoimele pühendatud uuringus põhjustas nipokalimabi (intravenoosselt 15 mg/kg iga 2 nädala järel) manustamine koos etanertseptiga (Fc-fusioonvalk) etanertsepti süsteemse ekspositsiooni vähenemist (C_{max} vähenes ligikaudu 9% võrra ja AUC ligikaudu 28% võrra).

Kui nipokalimabiga ravi saavad patsiendid vajavad ravi FcRn IgG seondumiskohaga seonduvate ravimpreparaatidega, on soovitatav nende ravimpreparaatidega alustada 2 nädalat pärast eelmist nipokalimabi annust.

Kui samaaegne pikaajaline ravi nende ravimpreparaatidega on patsiendi raviks hädavajalik, tuleb patsienti hoolikalt jälgida nende ravimpreparaatide toime vähenemise suhtes ja kaaluda nipokalimabiga ravi lõpetamist või alternatiivsete ravide kasutamist.

Teiste ravimpreparaatide mõju nipokalimabile

Plasmavahetus, immunoadsorptsioon ja plasmaferees võivad vähendada nipokalimabi sisaldust ringlevas veres.

Vaktsiinid

Nipokalimabi mõju T-rakust sõltuvale (Tdap) või T-rakust sõltumatule (PPSV23) vaktsiinivastusele hinnati tervetel vabatahtlikel ($n = 16$). Osalejad olid võimelised saavutama spetsiifilised IgG-vastused neile vaktsiinidele, kuid vaktsiinispetsiifilised IgG antikehade sisaldused olid ravi ajal nipokalimabiga vähenenud ning taastusid kontrollgrupiga sarnasele tasemele pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Nipokalimabiga ravi saavaid patsiente ei ole soovitatav vaktsineerida elusvaktsiinidega ega nõrgestatud elusvaktsiinidega. Kui vaktsineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast nipokalimabi viimase annuse manustamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

12-aastased ja vanemad generaliseerunud myasthenia gravis'ega lapsed

12-aastastel ja vanematel lastel võivad esineda samasugused koostoimed, nagu on täheldatud täiskasvanute vanuserühmas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nipokalimabi kasutamise kohta rasedatel on olemas piiratud hulk andmeid. Puuduvad andmed nipokalimabi kasutamise kohta generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega rasedatel naistel; olemas on piiratud andmed ühest avatud II faasi kliinilisest uuringust 13 rasedal naisel, kellel oli suur risk loote ja vastsündinu hemolüütilise haiguse tekkeks; selles uuriti nipokalimabi kasutamist raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Selles uuringus ei põhjustanud nipokalimabi manustamine emale vastsündinutel või imikutel farmakoloogiliselt aktiivseid kontsentratsioone nipokalimabi suure afiinsuse tõttu neutraalse (ekstratsellulaarse) pH juures (vt lõik 5.1).

Loomkatses, kus tiinetele makaakidele annustati nipokalimabi tiinuse esimese trimestri lõpus ning teise ja kolmanda trimestri jooksul, täheldati suuri tsentraalseid platsentainfarkte ja emaslooma spiraalarterite tromboosi. Mõnel juhul kaasnes leiuga loote surm. See uuring ei näita siiski toksilisust emasloomale ega otsest või kaudset kahjulikku mõju pre- või postnataalsele arengule. Ahvide järglastel registreeriti pöörduvat nipokalimabi poolt põhjustatud IgG taseme vähenemist (vt lõik 5.3).

Rasedatel naistel tohib ravi Imaavy'ga kaaluda üksnes siis, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Kuna nipokalimab vähendab eeldatavasti ema organismis IgG antikehade taset, võib eeldada, et vastsündinule edasi antav passiivne kaitse väheneb. Kui imik on üsasiseselt nipokalimabiga kokku puutunud, tuleb enne talle elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamist kaaluda riski-kasu suhet.

Imetamine

Olemasolevad piiratud andmed näitavad, et raseduse ajal manustatud nipokalimab eritub ternespiima ja rinnapiima väikestes kontsentratsioonides kuni 8 sünnitusjärgse päeva jooksul.

On teada, et esimestel sünnitusjärgsetel päevadel võib rinnapiimast leida ema IgG-d ning selle tase väheneb peagi väikeste kontsentratsioonideni: seega ei saa selle lühikese aja kestel välistada riski rinnaga toidetavale imikule. Hiljem võib imetavatel naistel ravi Imaavy'ga kaaluda üksnes siis, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Fertiilsus

Puuduvad andmed nipokalimabi mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Imaavy ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid lihasspasmid (12%) ja perifeersed tursed (12%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

II ja III faasi uuringutes raviti nipokalimabiga kokku 250 generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanud patsienti. Neist 205 patsienti said ravi III faasi uuringus, sh 98 patsienti topeltpimedas faasis. Kokku said soovitatavat säilitusannust (15 mg/kg iga 2 nädala järel, vt lõik 4.2) vähemalt 6 kuu jooksul 178 patsienti ning 132 patsienti said ravi vähemalt 12 kuu jooksul.

Alljärgnevas tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed, mis on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse alusel, kõige sagedamad kõrvaltoimed eespool.

Kõrvaltoimete kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Vöötohatis (<i>herpes zoster</i>) ¹	Sage
	Kuseteede infektsioon*	Sage
	Alumiste hingamisteede infektsioon* ²	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Lipiidisalduse suurenemine* ³	Väga sage
	Seerumi albumiinisalduse vähenemine*	Väga sage
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Kõhuvalu ⁴	Sage
	Iiveldus	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed ⁵	Väga sage
	Pürektsia	Sage

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

¹ Hõlmab *Herpes zoster*’it ja *Herpes zoster oticus*’t; hindamine ja esinemissagedus põhinevad lõpetatud platseebokontrolliga II ja III faasi uuringutel mitmete uuritavate näidustuste lõikes

² Hõlmab pneumooniat ja bronhiiti

³ Hõlmab hüperkolesteroleemiat, väikese tihedusega lipoproteiinide sisalduse suurenemist, vere kolesteroolisisalduse suurenemist ja hüperlipideemiat.

⁴ Hõlmab kõhuvalu ja ülakõhuvalu

⁵ Hõlmab perifeerseid turseid, turseid ja perifeerset paistetust

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

III faasi topeltpimesdas platseebokontrolliga generaliseerunud *myasthenia gravis*’e kliinilises uuringus oli infektsioonide üldine määr nipokalimabi rühma patsientidel samasugune nagu platseeborühmas (42 [42,9%] kummaski rühmas). Enamik juhtudest olid raskuselt kerged kuni mõõdukad ega põhjustanud nipokalimabiga ravi lõpetamist. Kuseteede infektsioonist teatati nipokalimabi rühmas 5 patsiendil (5,1%), võrreldes 0 patsiendiga (0%) platseeborühmas. Kuseteede infektsiooni juhud olid raskuselt kerged (3 [3,1%]) ja mõõdukad (2 [2,0%]). Pneumooniast või bronhiidist teatati 5 patsiendil (5,1%) nipokalimabi rühmas, võrreldes 2 patsiendiga (2,0%) platseeborühmas.

Lipiidisalduse suurenemine

Enamikul nipokalimabiga ravi saavatest generaliseerunud *myasthenia gravis*’ega täiskasvanud ja noorukieas patsientidest täheldati lipiidisisalduse suurenemist. Ravist tingitud märgatav üldkolesterooli kõrvalekalle ($\geq 6,2$ mmol/l) esines 30%-l täiskasvanutest, võrreldes 4%-ga platseeborühmas. Üldkolesterooli, HDL-i ja LDL-i keskmised paastuväärtused suurenesid võrreldes

ravieelsega, jõudes maksimaalse kontsentratsioonini 4. nädalal, seejärel vähenesid ja jäid 24. nädalaks püsima platootasemele, kus kontsentratsioonid olid suurenenud keskmiselt vastavalt 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l ja 0,19 mmol/l võrra. Neist patsientidest, kellel ravieelsed LDL-i väärtused olid < 4,1 mmol/l, olid 24. nädalaks LDL-i väärtused suurenenud $\geq 4,1$ mmol/l 11,3%-l patsientidest, kes said nipokalimabi, võrreldes 4,6% patsientidega, kes said platseebot. Vt lõik 4.4.

Seerumi albumiinisalduse vähenemine

III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga generaliseerunud *myasthenia gravis*'e kliinilises uuringus oli seerumi albumiinisalduse keskmine (SD) protsentuaalne muutus võrreldes ravieelsega topeltpimeda faasi jooksul 2. nädalal -8,4% (5,27%) ja 24. nädalal -7,2% (5,37%) nipokalimabiga ravitud patsientidel, võrreldes -0,5%-ga (6,29%) 2. nädalal ja -2,1%-ga (7,08%) 24. nädalal platseebot saanud patsientidel. Ühelgi patsiendil ei esinenud laboratoorse normi alumisest piirist (*lower limit of normal*, LLN = 33 g/l) väiksemat seerumi albumiinisaldust topeltpimedas faasis ega märkimisväärselt vähenenud seerumi albumiinisaldust (≤ 20 g/l) topeltpimedas või avatud faasis.

Lapsed

Nipokalimabi ohutust hinnati avatud uuringus, milles osalesid generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega 12-aastased ja vanemad noorukid ($n = 8$) kuni 24 nädala jooksul (vt lõik 5.1). Noorukite ohutusprofiilis ei tuvastatud suuri erinevusi võrreldes täiskasvanud patsientidega. Noorukitel täheldatud lipiidisalduse suurenemine oli sarnane täiskasvanutel täheldatud suundumusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on manustatud intravenoosseid üksikannuseid kuni 60 mg/kg ilma annust piirava toksilisuseta. Nipokalimabi üleannustamisega seoses ei ole teada spetsiifilisi nähtusid ega sümptomeid. Üleannustamise korral on soovitatav patsiente hoolikalt mis tahes kõrvaltoimete suhtes jälgida ning alustada viivitamatult sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AL03.

Toimemehhanism

Nipokalimab on inimese IgG1 monoklonaalne antikeha, mille spetsiifiline sihtmärk on IgG Fc seondumiskoht FcRn retseptoril, millel on suur spetsiifilisus ja tugev afiinsus nii neutraalse (ekstratsellulaarne) kui ka happelise pH-ga (intratsellulaarne) keskkonnas, mille tulemusena väheneb veres ringleva IgG hulk, sh IgG autoantikehade sisaldus, mõjutamata teisi immunoglobuliine (IgA, IgE või IgM). Nipokalimabi puhul ei esinenud kliiniliselt olulist mõju veres ringleva albumiini sisaldusele; see seondub FcRn retseptoriga teises seondumiskohas.

IgG autoantikehad on *myasthenia gravis*'e patogeneesi algpõhjus. IgG autoantikehad pärssivad neuromuskulaarset ülekannet, seondudes atsetüülkoliini retseptori (*acetylcholine receptor*, AChR), lihasspetsiifilise türosiinkinaasi (*muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK) või madala tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud valk 4-ga (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4).

Nipokalimab vähendab IgG platsentaarset ülekandumist emalt lootele (vt lõik 4.6).

Farmakodünaamilised toimed

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidel läbi viidud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus põhjustas nipokalimabi intravenoosne manustamine soovitatava annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2) 2 nädala jooksul ravieelsega võrreldes olulist (75% võrra) seerumi IgG üldkontsentratsiooni kiiret vähenemist, millele järgnes püsiv 70% vähenemine ravieelsega võrreldes alates 4. nädalast kuni 24. nädalani. Sarnaseid annusest sõltuvaid vähenemisi täheldati kõigi IgG alamklasside (IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4) puhul.

Immuniseerimine (vaktsineerimine)

Nipokalimabi mõju T-rakust sõltuvale (Tdap) ja T-rakust sõltumatule (PPSV23) vaktsiinivastusele hinnati randomiseeritud avatud uuringus tervetel osalejatel (n = 15 kontrollrühmas, n = 16 nipokalimabi rühmas). Nipokalimabi rühmas manustati osalejatele nipokalimabi 0-nädalal (30 mg/kg i.v.), 2. nädalal (15 mg/kg i.v.) ja 4. nädalal (15 mg/kg i.v.) ning Tdap ja PPSV23 vaktsiine manustati subkutaanselt 3 päeva pärast esimest nipokalimabi annust.

Osalejad olid võimelised saavutama spetsiifilised IgG-vastused neile vaktsiinidele, kuid vaktsiinispetsiifilised IgG antikehade sisaldused olid ravi ajal nipokalimabiga vähenenud ning taastusid kontrollgrupiga sarnasele tasemele pärast ravi lõpetamist. TT-(teetanuse toksoid) vastased spetsiifilised IgG kontsentratsioonid on esitatud tabelis 3. Osalejatel, kellele manustati nipokalimabi, saavutati TT-vastaste spetsiifiliste IgG kontsentratsioonide maksimaalsed vastused 2. nädalal, need vähenesid 4. nädalal ja seejärel suurenesid 16. nädalani, 12 nädalat pärast nipokalimabi viimase annuse manustamist 4. nädalal. Pneumokoki kapsulaarse polüsahhariidi (*pneumococcal capsular polysaccharide*, PCP) spetsiifilise IgG kontsentratsioonid järgisid ajas sarnast mustrit. Vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Tabel 3. TT-vastased IgG kontsentratsioonid (keskmine ± SE) ajateljel

Ajapunkt	Nipokalimab (n = 16) RÜ/ml	Kontrollrühm (n = 15) RÜ/ml
Ravieelne	1,97 ± 0,612	2,38 ± 0,538
2. nädal	3,38 ± 0,325	4,92 ± 0,619
4. nädal	1,63 ± 0,269	4,56 ± 0,591
8. nädal (4 nädalat pärast viimast annust)	2,39 ± 0,491	3,87 ± 0,538
16. nädal (12 nädalat pärast viimast annust)	2,53 ± 0,223	3,20 ± 0,474

Immunogeensus

Väga sageli tuvastati ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) madalaid tiitreid. Siiski ei esinenud tõendeid ADA-de mõjust farmakokineetikale, farmakodünaamikale, efektiivsusele ega ohutusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring MOM-M281-011 (täiskasvanud)

Nipokalimabi ohutust ja efektiivsust generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanute ravis uuriti 24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuringus osalenud patsientidel lubati hiljem liituda avatud jätku-uuringu faasiga, mille käigus said kõik patsiendid nipokalimabi.

Uuringusse kaasatud patsiendi vastasid sõeluuringul järgmistele kriteeriumitele:

- Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse (MGFA) kliinilise klassifikatsiooni järgi klass II kuni IV
- *Myasthenia gravis*'e igapäevaste tegevuste (MG-ADL) skaalal koguskoor ≥ 6
- Stabiilsete annustega tavaravi enne uuringut, mis hõlmas atsetüülkoliinesteraasi (AChE) inhibiitoreid, steroide või mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid (*non-steroidal immunosuppressive therapies*, NSIST-d), kas kombinatsioonis või ainsa ravimina.

Kokku randomiseeriti 196 patsienti (autoantikehadega või ilma) ning nad said kas nipokalimabi pluss tavaravi (n = 98) või platseebot pluss tavaravi (n = 98). Neist 153 patsienti olid antikehade suhtes positiivsed (nipokalimab: n = 77, platseebo: n = 76). Patsiente raviti nipokalimabiga soovitatava annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2).

Neist 153-st antikehapositiivsest patsiendist 88% olid antikehapositiivsed AChR-i suhtes, 10% olid antikehapositiivsed MuSK-i suhtes ning 2% olid antikehapositiivsed LRP4 suhtes. Ravieelsed omadused olid ravirühmades sarnased, sh vanuse mediaan sõeluuringu ajal (52 [20...81] aastat, 24% patsientidest ≥ 65 -aastased), diagnoosimisest möödunud aja mediaan (6 [0...38] aastat), sugu (60% naissoost) ja rass (63% europiidsest rassist, 32% asiaadid). MG-ADL-i keskmine koguskoor oli 9,2 ning kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e keskmine koguskoor oli 15,4.

Ravieelselt sai üle 97% patsientidest kummaski ravirühmas stabiilset tavapärast foonravi. Ravi kestel sai 85% AChE inhibiitorite, 66% steroidide ja 54% mittesteroidse immunosupressiivse ravi (NSIST-id) stabiilseid annuseid.

Nipokalimabi efektiivsuse mõõtmiseks kasutati *myasthenia gravis*'e igapäevaste tegevuste (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL) skaalat, millega hinnatakse generaliseerunud *myasthenia gravis*'e mõju igapäevastele tegevustele. Koguskoor oli vahemikus 0...24, kusjuures suurem skoor näitas suuremat kahjustust. Selles uuringus määratleti MG-ADL-i ravivastust kui MG-ADL-i skoori vähenemist ≥ 2 punkti võrra võrreldes ravieelsega. Nipokalimabi efektiivsust mõõdeti ka kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e (*Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) koguskooriga, mis mõõdab lihasnõrkust. Koguskoori võimalik vahemik oli 0...39, kusjuures suurem skoor näitas raskemat kahjustust. QMG ravivastust määratleti kui QMG koguskoori vähenemist ≥ 3 punkti võrra võrreldes ravieelsega.

Uuringu esmase ja peamiste teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate andmed on esitatud tabelis 4. Ravieelsega võrreldes täheldati MG-ADL-i ja QMG skooride muutustes statistiliselt olulist erinevust nipokalimabi kasuks.

Tabel 4. Esmaste ja peamiste teiseste kliiniliste ravivastuste kokkuvõte

	Nipokalimab (n = 77) LS keskmine (SE)	Platseebo (n = 76) LS keskmine (SE)	Muutus nipokalimabi rühmas võrreldes platseeboga; LS keskmine erinevus (95% CI)	P-väärtus
MG-ADL ¹	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31; -0,47)	0,003
QMG ²	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23; -1,50)	< 0,001
MG-ADL-i ravivastusega, mis põhineb keskmisel muutusel 22., 23. ja 24. nädalal ³	68,8%	52,6%	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
MG-ADL-i ravivastusega alates 4. nädalast kuni 24. nädalani ⁴	55,8%	26,3%	29,5 (14,7; 44,4)	-
MG-ADL-i paranemine $\geq 50\%$, mis põhineb keskmisel muutusel 22., 23. ja 24. nädalal ⁵	46,8%	25,0%	21,8 (7,0; 36,6)	-

¹ Keskmine muutus võrreldes ravieelsega 22., 23. ja 24. nädalal.

² Keskmine muutus võrreldes ravieelsega 22. ja 24. nädalal.

³ Keskmine muutus 22., 23. ja 24. nädalal on vähemalt 2-punktiline paranemine võrreldes ravieelsega.

⁴ MG-ADL-i koguskoori vähemalt 2-punktiline paranemine 4. nädalal ja 24. nädalal ning vähemalt 2-punktiline paranemine 6. nädalast kuni 23. nädalani, kusjuures lubatud oli mitte enam kui 2 mittejärjestikust kõikumist (paranemine vähem kui 2 punkti).

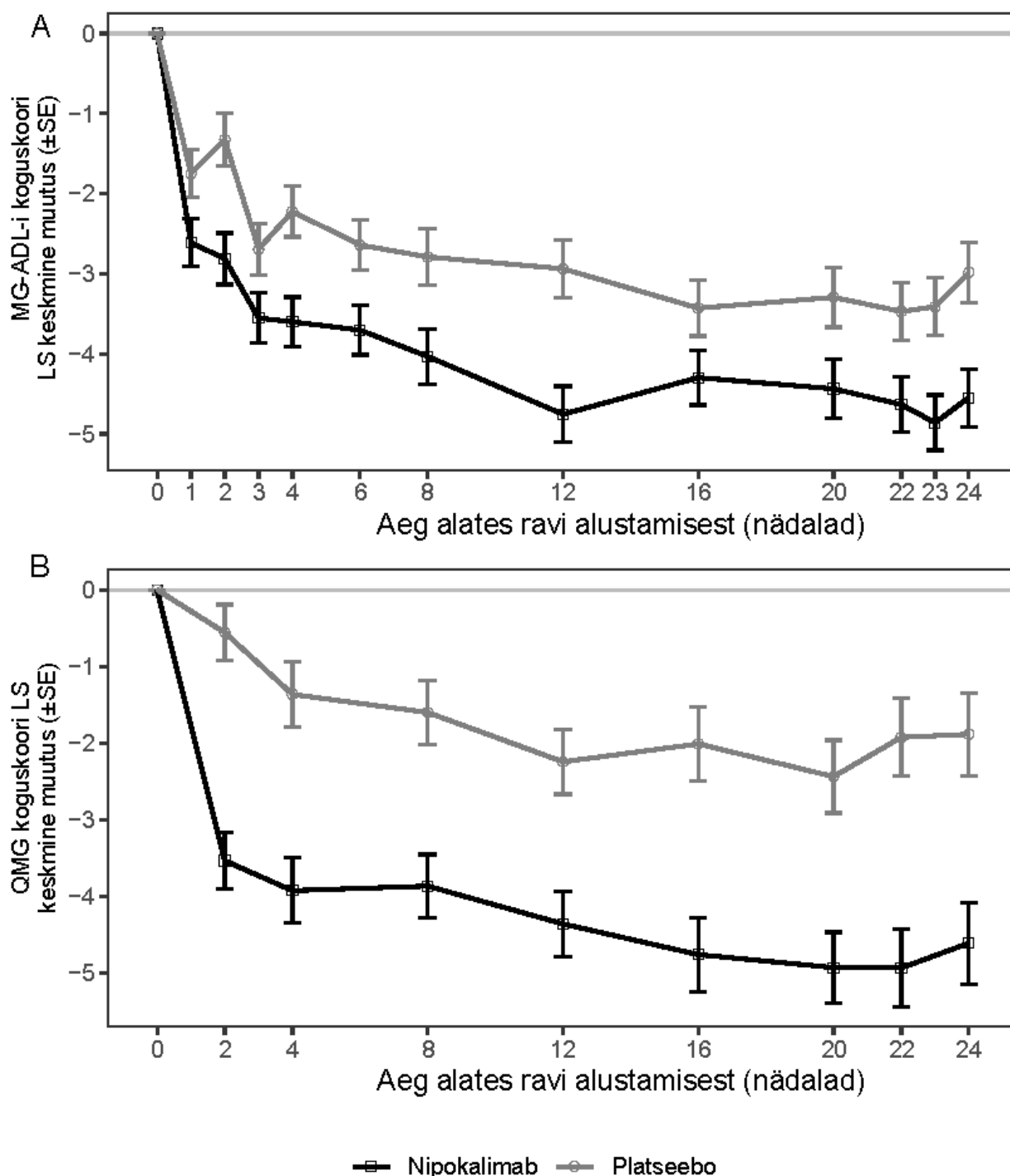
⁵ Keskmine muutus 22., 23. ja 24. nädalal on paranemine vähemalt 50% võrra ravieelsega võrreldes.

Ravivastus ajateljel (topeltpime faas)

Nipokalimabi rühmas täheldati paranemist võrreldes platseeboga 24 nädala jooksul.

Joonisel 1 on ajateljel kujutatud ravivastus esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (MG-ADL) ja põhilise teisese efektiivsuse tulemusnäitaja (QMG) osas.

Joonis 1. MG-ADL-i koguskoori (A) ja QMG koguskoori (B) vähimruutude keskmine muutus võrreldes ravieelsega 24 nädala jooksul



Aja jooksul saavutas püsiva MG-ADL-i (paranemine ≥ 2 punkti alates 2. nädalast kuni 24. nädalani) ja QMG (paranemine ≥ 3 punkti alates 2. nädalast kuni 24. nädalani) ravivastused suurem osa patsientidest nipokalimabi rühmas (vastavalt 45,5% ja 33,8%) võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 21,1% ja 7,9%).

Ravivastus ajateljel (avatud jätkufaas)

153-st antikehade suhtes positiivsest patsiendist, kes osalesid topeltpimedas platseebokontrolliga faasis, 137 jätkasid ravi nipokalimabiga uuringu avatud jätkufaasis. Patsientidel, kes algselt said nipokalimabi topeltpimedas faasis ja jätkasid ravi nipokalimabiga avatud jätkufaasis esimese 48 nädala ($n = 52$) ja 84 nädala ($n = 20$) jooksul, püsis MG-ADL ja QMG koguskooride keskmine paranemine analüüsi toimumise ajal.

Lapsed

Uuring 80202135MYG2001 (noorukite kohort)

Nipokalimabi farmakodünaamikat, farmakokineetikat ja efektiivsust generaliseerunud *myasthenia gravis*'e ravis noorukitel hinnati käimasolevas avatud uuringus 24. nädalal.

Uuringusse kaasamise põhikriteeriumid olid järgmised:

- MGFA kliinilise klassifikatsiooni järgi klass II kuni IV
- Positiivne AChR või MuSK autoantikehade suhtes
- Stabiilsete annustega tavaravi enne sõeluuringut, sh: AChE inhibiitorid, steroidid või NSIST-id, kas kombinatsioonis või monoteraapiana.

Kaheksa patsiendi vanuse mediaan sõeluuringu ajal oli 13,5 aastat (vahemik 12...16 aastat) ning aja mediaan alates diagnoosimisest oli 3,6 aastat (vahemik 0,8...11,5). Seitse patsienti olid naissoost; 5 olid asiaadid, 1 oli mustanahaline ja 2 patsiendi puhul oli rass teadmata. Keskmine (SD) ravieelne MG-ADL-i koguskoor oli 4,4 (2,26) ning keskmine (SD) QMG koguskoor oli 13,3 (4,13). Kõik patsiendid olid AChR antikehade suhtes positiivsed. Ravieelselt sai 4 patsienti AChE inhibiitoreid, 6 patsienti said steroide ning 7 said NSIST-ide stabiilset annust.

24. nädalani hinnati seitset noorukieas patsienti kaheksast, kes said nipokalimabi soovitatava annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2). Esmane tulemusnäitaja oli nipokalimabi toime seerumi IgG üldkontsentratsioonile. 24. nädalal oli annustamiseelne protsentuaalne IgG üldkontsentratsiooni vähenemise mediaan algväärtusega võrreldes ($n = 7$) 73,3%, mis vastab täiskasvanute generaliseerunud *myasthenia gravis*'e uuringus täheldatud IgG vähenemisele. MG-ADL-i skoori keskmine (SD) muutus 24. nädalal oli -2,57 (0,535) ja QMG skoori keskmine muutus 24. nädalal oli -4,93 (3,81).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Imaavy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *myasthenia gravis*'e ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Keskmine (SD) jaotusruumala on 2,84 (0,63) l või 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformatsioon

Nipokalimab laguneb eeldatavasti proteoolüütiliste ensüümide toimet väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolsete radade kaudu samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Nipokalimabi farmakokineetika on kontsentratsioonist sõltuv. Pärast nipokalimabi ühekordset intravenooset manustamist annuses 15 mg/kg on keskmine kliirens 0,0627 l/h ja poolväärtusaeg 29,3 tundi. Pärast manustamise lõpetamist taastub seerumi IgG kontsentratsioon ravieelse tasemeni ligikaudu 8 nädala jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nipokalimabi farmakokineetika on mittelineaarne ja annusest sõltuv. Pärast nipokalimabi ühekordse intravenoosse infusiooni manustamist annusevahemikus 0,3...60 mg/kg tervetele uuritavatele suurenes C_{max} annusega proportsionaalsel viisil, samas kui AUC suurenes rohkem kui annusega proportsionaalselt.

Kuna nipokalimabi poolväärtusaeg on suhteliselt lühike, ei põhjustanud ravimi korduv manustamine soovitatavas säilitusannuses (vt lõik 4.2) ravimi kumuleerumist ajas.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Nipokalimabi farmakokineetikat hinnati generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega noorukitel vanuses 12...17 aastat (n = 8). Pärast ravi nipokalimabi soovitatava annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2) olid täheldatud nipokalimabi kontsentratsioonid seerumis generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanud ja noorukieas patsientidel võrreldavad (tabel 5).

Tabel 5. Nipokalimabi kontsentratsioonid seerumis generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanutel ja noorukitel

Ajapunkt	Ekspositsiooni parameeter	Noorukid (n = 8) Mediaan (IQ vahemik)	Täiskasvanud (n = 97) Mediaan (IQ vahemik)
Algannus	C _{eo,ld} (µg/ml)	701 (673; 922)	864 (774; 1000)
	C _{min,ld} (µg/ml)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Säilitusannused	C _{eo,ss} (µg/ml)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
	C _{min,ss} (µg/ml)	BQL	BQL

BQL = allpool määramispiiri (*Below Quantification Limit*) (st < 0,01 µg/ml); C_{eo,ld} = kontsentratsioon infusiooni lõpetamise ajal pärast 30 mg/kg algannust; C_{min,ld} = annustamiseelne kontsentratsioon 2 nädalat pärast algannuse 30 mg/kg manustamist; C_{eo,ss} = kontsentratsioon infusiooni lõpetamise ajal tasakaaluseisundis pärast 15 mg/kg säilitusannuste manustamist iga kahe nädala järel; C_{min,ss} = annustamiseelne kontsentratsioon tasakaaluseisundis pärast säilitusannuste 15 mg/kg manustamist iga kahe nädala järel; IQ = kvartiilhaare (*interquartile*).

Eakad

Nipokalimabi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et teha kindlaks, kas nad reageerivad ravimile teisiti kui nooremad täiskasvanud patsiendid. ≥ 65-aastastel patsientidel ei täheldatud silmnähtavaid erinevusi kliirensis ja jaotusruumalas võrreldes < 65-aastaste patsientidega, mis näitab, et eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Vanus, sugu ja etniline päritolu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, kus hinnati vanuse, soo ja rassi mõju, ei täheldatud nendest kaasmuutujatest tulenevat kliiniliselt asjakohast mõju nipokalimabi kontsentratsioonidele.

Kehakaal

Kehakaal mõjutab nipokalimabi süsteemset ekspositsiooni. Soovitatav kehakaalul põhinev annustamine (mg/kg) arvestab patsientide kehakaalu erinevustega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Neerukahjustus eeldatavasti ei mõjuta nipokalimabi farmakokineetikat. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsiente, ei mõjutanud neerufunktsioon kliiniliselt asjakohasel määral nipokalimabi näivat kliirensit. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Nipokalimab ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel; seetõttu ei mõjuta maksakahjustus eeldatavasti nipokalimabi farmakokineetikat. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas kerge maksakahjustusega ja piiratud arvu mõõduka maksakahjustusega osalejaid, puudus kliiniliselt asjakohane mõju nipokalimabi näivale kliirensile. Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse tavapärased mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6-kuulises korduvannuse uuringus, milles hinnati reproduktiooniorganite muutusi (elundi mass ja histopatoloogia), ei esinenud nipokolimabiga seotud kahjulikke toimeid isaste ja mittetiinete emaste makaakide fertiilsusele. 6-kuulise raviperioodi kestel, mille jooksul manustati suurimaid annuseid ja kus hinnangulised ekspositsioonid ületasid kuni 44-kordselt oodatavaid kontsentratsioone soovitatavate säilitusannustega ravi saavatel patsientidel, saavutasid suguküpsuse kõik emased ja 80% isastest loomadest (vt lõik 4.2).

Võimendatud pre- ja postnataalse arengu uuringus, kus tiinetele makaakidele manustati intravenoosselt nipokolimabi raseduse esimese trimestri lõpus, teise ja kolmanda trimestri jooksul, täheldati 16%-l platsentadest (4/25) suuri tsentraalseid platsentainfarkte ja maternaalsete spiraalarterite tromboosi. Neljast platsentainfarkti juhust kolme seostati teise või kolmanda trimestri lootesurmadega. Tiinete makaakide puhul võivad platsentainfarktid olla seotud emaslooma immunogeensusega. Selle lei kliiniline tähtsus on teadmata. Tiinetel makaakidel saavutati nipokolimabi kontsentratsioonid (AUC), mis vastasid vähemalt 5- kuni 24-kordsele kontsentratsioonile mitterasedatel naistel soovitatava säilitusannuse manustamisel (vt lõik 4.2). Pre- või postnataalse arenguga seoses probleeme ei ilmnenud. Ravitud emasloomade loodetel ja järglastel oli kokkupuude emaslooma organismis oleva nipokolimabiga ebaoluline, kuid sünnijärgselt oli neil väike IgG-sisaldus. Järglaste IgG-sisaldused normaliseerusid 6 kuu jooksul. T-rakkudest sõltuva antikehareaktsiooni uuringu põhjal ei täheldatud kahjulikku mõju ravitud emasloomade järglaste immuunfunktsioonile.

Nipokolimabi mutageenset potentsiaali ei ole hinnatud, kuid monoklonaalsed antikehad ei muuda eeldatavasti DNA-d ega kromosoome.

Nipokolimabiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiinvesinikkloriid
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Pärast lahjendamist

Kui preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ette valmistatud lahjendatud lahus (vt lõik 6.6) kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, võib lahjendatud lahust kuni 24 tundi säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ning seejärel veel 12 tundi toatemperatuuril 15 °C kuni 30 °C, kaasa arvatud infusiooniks kuluv aeg. Mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,62 ml infusioonilahuse kontsentrati ühekordselt kasutatavas I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist punnkork ja äratõmmatava kattega alumiiniumist sulgur. Viaalis on 300 mg nipokalimabi. Pakendis on 1 viaal.

6,5 ml infusioonilahuse kontsentrati ühekordselt kasutatavas I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist punnkork ja äratõmmatava kattega alumiiniumist sulgur. Viaalis on 1200 mg nipokalimabi. Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb Imaavy üksikannust sisaldavad viaalid lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega.

Ettevalmistamine

Valmistada infusioonilahus nagu allpool kirjeldatud, järgides aseptika reegleid.

- Arvutada välja annus (mg), vajaminev kontsentrati kogumaht (ml) ja vajaminevate viaalide arv, mis põhineb patsiendi sama päeva kehakaalul, et manustada soovitatav ühekordne algannus 30 mg/kg või järgnevad iga 2 nädala järel manustatavad annused 15 mg/kg. Lahuse kontsentratsioon igas viaalis on 185 mg/ml.
- Kontrollida, et lahus igas viaalis on värvitu kuni kergelt pruunikas, selge kuni kergelt veiklev ega sisalda nähtavaid tahkeid osakesi. Mitte kasutada, kui lahuses on nähtavaid tahkeid osakesi või kui lahuse värvus on muutunud (ei ole värvitu kuni kergelt pruunikas). Mitte loksutada.
- Tõmmata arvutatud maht kontsentrati ettevaatlikult viaali(de)st välja. Kasutamata jäänud viaalid tuleb hävitada.
- Välja tõmmatud kontsentrati kogumahu lahjendamiseks süstida see infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, kui patsiendi kehakaal on 40 kg või enam, või 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, kui patsiendi kehakaal on alla 40 kg. Kasutada ainult polüolefiinist, polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist valmistatud infusioonikotte.
- Pöörata infusioonikotti ettevaatlikult ümber vähemalt kümme korda, et lahus seguneks. Mitte loksutada.
- Kontrollida visuaalselt, kas lahus on muutunud ühtlaseks. Mitte kasutada, kui lahuses on nähtavaid tahkeid osakesi või kui lahuse värvus on muutunud.

Manustamine

- Lahjendatud lahus manustada intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi koos steriilse integreeritud või lisatud mittepürogeense ja valku vähesiduva filtriga, mis on valmistatud polüeetersulfoonist või polüsulfoonist (poori suurus 0,2 mikromeetrit või väiksem).

Manustamissüsteem peab olema valmistatud kas polübutadieenist, polüetüleenist, polüüretaanist, polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist.

- Lahjendatud kontsentraati ei tohi infundeerida samaaegselt sama veenitee kaudu koos teiste toimeainetega.
- Infusioon manustada intravenoosselt: algannus (30 mg/kg) ligikaudu 30 minuti jooksul ja järgmised annused (15 mg/kg) ligikaudu 15 minuti jooksul.
- Kui manustamise kestel tekib kõrvaltoime, võib vastavalt tervishoiutöötaja otsusele infusiooni kas aeglustada või lõpetada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (300 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imaavy 185 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
nipocalimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1,62 ml viaal sisaldab 300 mg nipokalimabi (185 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, E433, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat
300 mg/1,62 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1989/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (300 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imaavy 185 mg/ml steriilne kontsentraat
nipocalimabum
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/1,62 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (1200 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imaavy 185 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
nipocalimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 6,5 ml viaal sisaldab 1200 mg nipokalimabi (185 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, E433, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat
1200 mg/6,5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1989/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (1200 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imaavy 185 mg/ml steriilne kontsentraat
nipocalimabum
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1200 mg/6,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imaavy 185 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat nipokalimab (*nipocalimabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Imaavy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imaavy kasutamist
3. Kuidas Imaavy't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imaavy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imaavy ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Imaavy

Imaavy sisaldab toimeainet nipokalimabi. Nipokalimab seondub kehas valguga, mille nimi on FcRn. Seondudes FcRn-ga, vähendab nipokalimab IgG autoantikehade hulka teie kehas. IgG autoantikehad on immuunsüsteemi valgud, mis ründavad ekslikult inimese enda kehaosi.

Milleks Imaavy't kasutatakse

Imaavy't kasutatakse koos tavaraviga generaliseerunud *myasthenia gravis*'e, lihasnõrkust põhjustava autoimmuunhaiguse raviks täiskasvanud patsientidel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel. Generaliseerunud *myasthenia gravis* võib kahjustada paljusid lihasrühmasid kogu kehas. Seisund võib põhjustada ka õhupuudust, äärmuslikku väsimust ja neelamisraskust.

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidel ründavad ja kahjustavad IgG autoantikehad närvide teatud valke, mida nimetatakse atsetüülkoliini retseptoriteks. Nende kahjustuste tõttu ei saa närvid panna lihaseid tavapärasel viisil kokku tõmbuma, mis põhjustab lihasnõrkust ja liikumisraskusi. Seondudes FcRn valguga ja vähendades autoantikehade hulka, võib Imaavy parandada lihaste kokkutõmbumise võimet ning vähendada haiguse sümptomeid ja nende mõju igapäevasele tegevusele.

2. Mida on vaja teada enne Imaavy' kasutamist

Imaavy't ei tohi kasutada

- kui olete nipokalimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Infusioonireaktsioonid ja allergilised reaktsioonid

Imaavy sisaldab valku, mis võib mõnel inimesel põhjustada reaktsioone, nagu peavalu, iiveldus, lööve, väsimus, külmavärinad, nahapunetus ja pearinglus. Teid jälgitakse infusioonireaktsiooni või tõsise allergilise (anafülaktilise) reaktsiooni nähtude suhtes ravi ajal ja vähemalt 30 minuti jooksul pärast ravi. Tõsise allergilise reaktsiooni nähud on järgmised: näo, huulte, kurgu või keele turse, mis põhjustab neelamis- või hingamisraskust; õhupuudus, teadvusekaotuse tunne või nahalööve. Kui teil tekib mõni neist sümptomitest, teatage neist viivitamatult oma arstile.

Infektsioonid

Ravi Imaavy'ga võib vähendada teie loomulikku vastupanuvõimet infektsioonide suhtes. Enne ravi alustamist või ravi ajal selle ravimiga teatage oma arstile, kui teil on mis tahes infektsiooni sümptomid (nt palavik, külmavärinad või värisemine, köha või kurguvalu).

Ravi Imaavy'ga võib põhjustada vöötohatis (*herpes zoster*) infektsiooni taasteket. Teatage oma arstile, kui teil tekib valulik villiline nahalööve, sest see võib olla vöötohatis näht.

Täiendavad jälgimisuuringud

Pärast ravi Imaavy'ga teeb arst teile vereanalüüsi vere rasvade (kolesterool) sisalduse määramiseks (vt lõik 4).

Vaktsineerimine

Teatage oma arstile, kui teid on viimase 4 nädala jooksul vaktsineeritud või kui te plaanite ennast lähiajal (paari nädala jooksul) vaktsineerida.

Lapsed

Imaavy ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel, sest seda ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Imaavy

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Imaavy kasutamine koos teiste ravimitega, nagu terapeutilised antikehad või immunoglobuliinid, võib vähendada nende efektiivsust. Teised sekkumised, näiteks plasmavahetus (plasmaferees), võivad vähendada Imaavy toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Imaavy kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal on piiratud hulgal andmeid. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Imaavy ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Imaavy sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,97 mg (300 mg viaal) või 3,9 mg (1200 mg viaal) polüsorbaat 80 ühes ühekordselt kasutatavas viaalis, mis vastab 0,60 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Imaavy't kasutada

Ravimit manustab teile arst või muu tervishoiutöötaja.

Millise Imaavy annuse te saate ja kui tihti seda manustatakse

Saadav annus sõltub teie kehakaalust ja seda manustatakse veenisisesse (tilk)infusioonina otse teie verre iga 2 nädala järel.

Kui teile manustatakse Imaavy't rohkem, kui ette nähtud

Selle ravimi annuse arvutab hoolikalt välja teie arst. Kui te arvate, et teile on kogemata manustatud ettenähtust suurem annus Imaavy't, võtke nõu saamiseks ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Imaavy manustamise vastuvõtuaaja

Kui te unustate vastuvõtule minna, pöörduge nõu saamiseks viivitamatult oma arsti poole ja vaadake alljärgnevat lõiku „Kui te lõpetate Imaavy kasutamise“.

Kui te lõpetate Imaavy kasutamise

Imaavy'ga ravi katkestamine või lõpetamine võib põhjustada generaliseerunud *myasthenia gravis*'e sümptomite taasteket. Enne Imaavy'ga ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga. Teie arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Arst võib soovida teid ka hoolikalt jälgida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst arutab enne ravi alustamist teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja selgitab teile Imaavy'ga seotud riske ja kasu.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- vere suur lipiidide- (rasvade) või kolesteroolisisaldus
- albumiini (teatud valk) sisalduse vähenemine veres
- lihasspasmid
- käte, pahklude või labajalgade turse (perifeersed tursed)

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioon (võib põhjustada valu või põletavat tunnet urineerimisel)
- rindkereinfektsioon (nt pneumoonia või bronhiit)
- vöötohatis (*herpes zoster* viirusinfektsioon)
- unehäired (unetus)
- pearingluse tunne
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- iiveldus
- palavik

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Imaavy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imaavy sisaldab

Toimeaine on nipokalimab.

- Üks 1,62 ml viaal sisaldab 300 mg nipokalimabi (185 mg/ml).
- Üks 6,5 ml viaal sisaldab 1200 mg nipokalimabi (185 mg/ml).
- Teised koostisosad on: arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Imaavy välja näeb ja pakendi sisu

Imaavy on steriilne infusioonilahuse kontsentraat (300 mg või 1200 mg viaalis – pakendis on üks viaal).

Imaavy on värvitu kuni kergelt pruunikas, selge kuni kergelt veiklev vedelik.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Janssen-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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

1. Kuidas Imaavy't tarnitakse?

Viaalid sisaldavad:

- 300 mg nipokalimabi 1,62 ml infusioonilahuse kontsentratsioonis VÕI
- 1200 mg nipokalimabi 6,5 ml infusioonilahuse kontsentratsioonis.

Kõigis viaalides on nipokalimabi kontsentratsioon 185 mg/ml.

2. Enne manustamist

Imaavy peab manustamiseks ette valmistama pädev tervishoiutöötaja järgides aseptika reegleid.

Kasutades allpool tabelis antud valemit, arvutage välja järgmised detailid:

- Vajatav Imaavy annus arvutatakse patsiendi kehakaalu alusel, et manustada soovitatav ühekordne algannus 30 mg/kg või säilitusannus 15 mg/kg.
- Vajatav kontsentraadi maht arvutatakse kontsentratsiooni 185 mg/ml alusel. Igas viaalis on 300 mg või 1200 mg nipokalimabi.
- Vajaminevate viaalide arv arvutatakse kontsentraadi mahu järgi.

Tabel 1. Valemi

1. etapp – arvutage annus (mg)	30 mg/kg (ühekordne algannus) või 15 mg/kg (säilitusannus) × kehakaal (kg)
2. etapp – arvutage kontsentraadi maht (ml)	annus (mg) ÷ 185 mg/ml
3. etapp – arvutage viaalide arv	kontsentraadi maht (ml) ÷ 1,62 või 6,5 ml

3. Ettevalmistamine ja manustamine

- Mitte manustada kiire intravenoosse süste või boolussüstena.
- Manustada üksnes intravenoosse infusioonina, nagu allpool kirjeldatud.

Ettevalmistamine

- Kontrollida, et lahus igas viaalis on värvitu kuni kergelt pruunikas, selge kuni kergelt veiklev ega sisalda nähtavaid tahkeid osakesi. Mitte kasutada, kui lahuses on nähtavaid tahkeid osakesi või kui lahuse värvus on muutunud (ei ole värvitu kuni kergelt pruunikas). Viaale ei tohi loksutada.
- Tõmmata arvutatud maht kontsentraati ettevaatlikult viaali(de)st välja. Kasutamata jäänud viaalid tuleb hävitada.
- Välja tõmmatud kontsentraadi kogumahu lahjendamiseks süstida see infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, kui patsiendi kehakaal on 40 kg või enam, või 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, kui patsiendi kehakaal on alla 40 kg. Kasutada ainult polüolefiinist, polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist valmistatud infusioonikotte.
- Pöörata infusioonikotti ettevaatlikult ümber vähemalt 10 korda, et lahus seguneks. Mitte loksutada.
- Kontrollida visuaalselt, kas lahus on muutunud ühtlaseks. Mitte kasutada, kui lahuses on nähtavaid tahkeid osakesi või kui lahuse värvus on muutunud.

Manustamine

- Lahjendatud lahus manustada intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi koos steriilse integreeritud või lisatud mittepürogeense ja valku vähesiduva filtriga, mis on valmistatud polüeteersulfoonist või polüsulfoonist (poori suurus 0,2 mikromeetrit või väiksem).

Manustamissüsteem peab olema valmistatud kas polübutadieenist, polüetüleenist, polüüretaanist, polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist.

- Lahjendatud kontsentraati ei tohi infundeerida samaaegselt sama veenitee kaudu koos teiste toimeainetega.
- Infusioon manustada intravenoosselt: algannus (30 mg/kg) ligikaudu 30 minuti jooksul ja järgmised annused (15 mg/kg) ligikaudu 15 minuti jooksul.
- Kui manustamise kestel tekib kõrvaltoime, võib vastavalt tervishoiutöötaja otsusele infusiooni kas aeglustada või lõpetada.
- Kui preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ettevalmistatud lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, võib lahjendatud lahust kuni 24 tundi säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ning seejärel veel 12 tundi toatemperatuuril 15 °C kuni 30 °C, kaasa arvatud infusiooniks kuluv aeg. Mitte lasta külmuda.

4. Erinõuded käsitlemiseks ja säilitamiseks

Kuni kasutamiseni hoida viaale külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.