

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imaavy 185 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 185 mg nipokalimabia.

Yksi 1,62 ml:n injektioampulli sisältää 300 mg nipokalimabia.

Yksi 6,5 ml:n injektioampulli sisältää 1 200 mg nipokalimabia.

Nipokalimabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa tuotettu täysin humaanin monoklonaalinen immunoglobuliini G1 -vasta-aine.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 0,97 mg (300 mg:n injektioampulli) tai 3,9 mg (1 200 mg:n injektioampulli) polysorbaatti 80:tä, mikä vastaa 0,60 mg:aa/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Väritön tai hieman ruskehtava, kirkas tai hieman opalisoiva, pH 6,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imaavy on tarkoitettu yleistyneen myasthenia gravisin tavanomaisen hoidon lisälääkitykseksi aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille potilaille, jotka ovat asetyylikoliinireseptori- (AChR) tai lihasspesifinen tyrosiinikinaasi (MuSK) -vasta-ainepositiivisia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on toteutettava neuromuskulaarisia sairauksia sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, ja hoidon antajan on oltava terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suosittelun hoito-ohjelma esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu hoito-ohjelma

Potilasjoukko	Suositeltu annos (i.v.)	
	Aloituskerta-annos	Ylläpitoannos (2 viikon välein)
Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)	30 mg/kg	15 mg/kg

Annoksen/annosten jääminen väliin

Jos infuusion antamiseksi sovittu käynti jää väliin, ylläpitoannos pitää antaa mahdollisimman pian. Sen jälkeen antoa jatketaan 2 viikon välein.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Nipokalimabin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tämän lääkevalmisteeseen saa antaa vain infuusiona laskimoon käyttämällä letkunsisäistä (in-line) tai erillistä (add-on) suodatinta, kuten kohdassa 6.6 kuvataan. Ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä bolusinjektiona.

Aloituskerta-annos lääkevalmistetta pitää antaa noin 30 minuutin kestoisena antona, ja ylläpitoannos pitää antaa noin 15 minuutin kestoisena antona.

Potilaita on seurattava kunkin infuusion jälkeen 30 minuutin ajan infuusion liittyvän reaktion tai yliherkkyysoireiden tai löydösten varalta. Jos valmisteeseen annon aikana ilmaantuu haittavaikutus, infuusiota voidaan hidastaa tai sen anto voidaan keskeyttää (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste pitää ennen antoa laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen laimentamisesta ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteeseen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) -luokan V potilaat

Nipokalimabihoitoa ei ole tutkittu MGFA-luokan V (eli myasteeninen kriisi) potilailla; MGFA-luokan V määritelmä on intubaatio mekaanisen ventilaation kanssa tai ilman mekaanista ventilaatiota, lukuun ottamatta intubaatiota rutiiniluonteisen postoperatiivisen hoidon yhteydessä. Myasteeniseen

kriisiin annettavien tavanomaisten hoitojen ja nipokalimabihoidon aloittamisjärjestys ja niiden mahdolliset yhteisvaikutukset on otettava huomioon (ks. kohta 4.5).

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyyssreaktiot

Nipokalimabin antamisesta saattaa aiheutua infuusioon liittyviä reaktioita ja yliherkkyyssreaktioita. Yleisimmin raportoituja infuusioon liittyneitä reaktioita olivat päänsärky, ihottuma, pahoinvointi, väsymys, heitehuimaus, vilunväristykset ja eryteema. Yleisimmin raportoituja yliherkkyyssreaktioita olivat ihottuma, urtikaria ja ekseema. Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyyssreaktiot useimmiten eivät olleet vakavia, olivat lieviä tai keskivaikeita eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen. Hoidon keskeyttämiseen johtanut anafylaksiatapaus on raportoitu.

Potilasta on seurattava kunkin infuusion jälkeen 30 minuutin ajan infuusioon liittyvien reaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Jos valmisteen antamisen aikana ilmaantuu vakava infuusioon liittyvä reaktio tai yliherkkyyssreaktio, infuusio on keskeytettävä ja asianmukaiset tukitoimenpiteet on tarvittaessa aloitettava. Valmisteen antamista voidaan jatkaa, kun reaktio on hävinnyt (ks. kohta 4.2).

Plasman lipidien pitoisuuksien suureneminen

Plasman lipidien pitoisuuksien suureneminen on Imaavy-hoidon aikana hyvin yleistä kaikenikäisillä nuorilla ja aikuisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Siksi plasman lipidien pitoisuus on mitattava, kun hoidon aloittamisesta on kulunut noin 12 viikkoa. Harkitse sen jälkeen nuorten (12- – < 18-vuotiaiden) ja niiden potilaiden, jotka ovat keskimääräistä painavampia tai joilla on suuri painoindeksi (BMI) (esim. ≥ 125 kg tai BMI > 35 kg/m²), tarkempaa seurantaa säännöllisin väliajoin. Imaavy-hoidon jatkamista arvioitaessa on otettava huomioon mahdollinen haitallinen vaikutus pitkäaikaiseen kardiovaskulaariseen riskiin samoin kuin muut riskitekijät ja niitä on arvioitava yleistyneen myasthenia gravisin hoidon oletettavaan hyötyyn nähden. Plasman lipidien pitoisuuden jatkuvaa seurantaa ja muita hoitovaihtoehtoja pitää harkita.

Infektiot

Nipokalimabi pienentää IgG-pitoisuutta, joten infektioriski, mukaan lukien piilevien virusinfektioiden (esim. *herpes zoster*) aktivoitumisen riski, voi lisääntyä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on aktiivinen infektio, hoidon aloittamista pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut. Potilasta pitää seurata hoidon aikana infektion kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Jos potilaalla on kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio, infektiota on annettava asianmukaista hoitoa eikä nipokalimabihoitoa pidä antaa ennen kuin infektio on parantunut.

Immunisaatio

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla hoidon aikana toteutettavan immunisaation turvallisuutta tai siitä saatavaa vastetta ei tunneta.

Nipokalimabihoitoa parhaillaan saavien potilaiden rokottamista eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella. Jos rokote eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla on tarpeen, tällaiset rokotukset pitää antaa vähintään 4 viikkoa ennen hoitoa ja aikaisintaan 2 viikkoa viimeisen nipokalimabiannoksen jälkeen.

Tapettuja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa tarvittaessa milloin tahansa hoidon aikana (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Kaikki rokotteet pitää antaa rokotussuositusten mukaisesti.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,97 mg (300 mg:n injektiopullo) tai 3,9 mg (1 200 mg:n injektiopullo) polysorbaatti 80:tä per kertakäyttöinen injektiopullo, mikä vastaa 0,60 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nipokalimabin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nipokalimabin samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti systeemistä altistusta lääkevalmisteille, jotka sitoutuvat ihmisen neonataali-Fc-reseptorin (FcRn) immunoglobuliini G (IgG) -sitoutumiskohtaan (esim. IgG-valmisteet, IgG:hen perustuvat monoklonaaliset vasta-aineet, IgG-alaryhmän ihmisen Fc-domeenin sisältävät vasta-ainejohdokset tai Fc-fuusioproteiinit).

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisiä yhteisvaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa annettiin nipokalimabia (30 mg/kg kerta-annos laskimoon) ja fremanetsumabia (täysin IgG:hen perustuva monoklonaalinen vasta-aine) samana päivänä yhdessä, jolloin nipokalimabi pienensi fremanetsumabin systeemistä $C_{\max}$ -arvoa 42 % ja AUC-arvoa 66 %. Kun tässä tutkimuksessa annettiin sama nipokalimabiannos 14 päivää fremanetsumabiannoksen jälkeen, fremanetsumabin $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut, mutta AUC-arvo pieneni 53 %.

Toisessa terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisiä yhteisvaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa annettiin nipokalimabia (15 mg/kg laskimoon 2 viikon välein) ja etanerseptiä (Fc-fuusioproteiini) samanaikaisesti, ja systeeminen etanerseptialtistus pieneni ($C_{\max}$ pieneni ~9 % ja AUC pieneni ~28 %).

Jos nipokalimabihoitoa saavat potilaat tarvitsevat hoitoa FcRn:n IgG-sitoutumiskohtaan sitoutuvilla lääkevalmisteilla, tällaisten lääkevalmisteiden käyttö on suositeltavaa aloittaa 2 viikon kuluttua edellisen nipokalimabiannoksen jälkeen.

Kun samanaikainen pitkäaikaishoito tällaisilla lääkevalmisteilla on potilaan hoidon kannalta välttämätöntä, tarkka seuranta tällaisten lääkevalmisteiden tehon heikentymisen varalta on tarpeen ja nipokalimabihoidon keskeyttämistä tai vaihtoehtoisten hoitojen käyttöä on harkittava.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset nipokalimabiin

Plasmanvaihto, immunoabsorptio ja plasmafereesi saattavat pienentää verenkierrossa olevaa nipokalimabipitoisuutta.

Rokotteet

Nipokalimabin vaikutusta T-soluista riippuvaisesta (Tdap) tai T-soluista riippumattomasta (PPSV23) rokotteesta saatavaan vasteeseen arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla (n = 16). Tutkittavat saivat spesifisen IgG-vasteen näille rokotteille, mutta rokotespesifiset IgG-vasta-ainepitoisuudet olivat nipokalimabihoidon aikana pienemmät; ne palautuivat verrokkiryhmän pitoisuuksien kaltaiselle tasolle hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Nipokalimabihoitoa parhaillaan saavien potilaiden rokottamista eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella. Jos rokotus eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla on tarpeen, tällaiset rokotukset pitää antaa vähintään 4 viikkoa ennen hoitoa ja aikaisintaan 2 viikkoa viimeisen nipokalimabiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vähintään 12-vuotiaat yleistynyttä myasthenia gravista sairastavat pediatriset potilaat

Vähintään 12-vuotiailla nuorilla potilailla voi esiintyä samoja yhteisvaikutuksia, joita on havaittu aikuisilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nipokalimabin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Nipokalimabin käytöstä yleistynyttä myasthenia gravista sairastavien naisten hoitoon raskauden aikana ei ole olemassa tietoja, ja avoimesta vaiheen 2 kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot ovat suppeita. Kyseisessä kliinisessä tutkimuksessa oli mukana 13 raskaana olevaa naista, joilla oli sikiön tai vastasyntyneen hemolyyttisen sairauden suuri riski, ja siinä tutkittiin nipokalimabia toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Tässä tutkimuksessa nipokalimabin antamisesta äidille ei aiheutunut farmakologisesti aktiivisia pitoisuuksia vastasyntyneille tai imeväisikäisille, sillä nipokalimabin affiniteetti on suuri, kun (solunulkoinen) pH on neutraali (ks. kohta 5.1).

Eläimillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa tiineille jaavanmakakeille annettiin nipokalimabia ensimmäisen tiineyskolmanneksen loppupuolella sekä toisella ja kolmannella tiineyskolmanneksella, havaittiin laajoja istukan keskiosan infarkteja ja emon spiraalivaltimoiden trombooseja. Näihin havaintoihin liittyi joissakin tapauksissa sikiökuolema. Tämä tutkimus ei kuitenkaan viittaa emolle aiheutuneeseen toksisuuteen eikä pre- tai postnataaliseen kehitykseen liittyviin suoriin tai epäsuoriin haitallisiin vaikutuksiin. Makakinpoikasilla todettiin nipokalimabista aiheutunutta korjautuvaa IgG-pitoisuuden pienentymistä (ks. kohta 5.3).

Imaavy-hoitoa tulee harkita raskaana olevien naisten hoitoon vain, jos kliininen hyöty on riskejä suurempi.

Nipokalimabi oletettavasti pienentää äidin IgG-vasta-ainepitoisuutta, joten vastasyntyneen passiivinen suoja on oletettavasti tavanomaista heikompi. Ennen kuin nipokalimabille kohdussa altistuneelle imeväisikäiselle harkitaan eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista, riskit ja hyödyt on arvioitava.

Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että raskauden aikana annettu nipokalimabi erittyy pieninä pitoisuuksina ensimaitoon ja äidinmaitoon enintään 8 päivän ajan synnytyksen jälkeen.

Äidinmaidossa tiedetään olevan äidin IgG:tä ensimmäisten synnytyksen jälkeisten päivien ajan, minkä jälkeen pitoisuus pian pienenee pieneksi. Tämän lyhyen ajanjakson aikana imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei siten voida sulkea pois. Sen jälkeen Imaavy-hoitoa voidaan harkita imettävien naisten hoitoon, jos kliininen hyöty on riskejä suurempi.

Hedelmällisyys

Nipokalimabin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät viittaa hedelmällisyyden suhteen haitallisiin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Imaavy-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat lihasspasmit (12 %) ja perifeerinen edeema (12 %).

Haittavaikutustaulukko

Vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksissa nipokalimabihoitoa sai yhteensä 250 aikuista potilasta, joilla oli yleistynyt myasthenia gravis. Näistä 205 potilasta sai hoitoa vaiheen 3 tutkimuksessa, ja heistä 98 sai sitä kaksoissokkoutetussa vaiheessa. Suositellulle ylläpitoannokselle (15 mg/kg 2 viikon välein, ks. kohta 4.2) altistui yhteensä 178 potilasta vähintään 6 kuukauden ajan ja 132 potilasta vähintään 12 kuukauden ajan.

Haittavaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 2 MedDRA-elinjärjestelmittäin (SOC) luokiteltuna. Haittavaikutukset on mainittu kussakin elinjärjestelmässä yleisyyden mukaan siten, että yleisin haittavaikutus mainitaan ensimmäisenä.

Yleisyydsluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) tai harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyydsluokka
Infektiot	<i>Herpes zoster</i> ¹	Yleinen
	Virtsatieinfektio*	Yleinen
	Alempien hengityselinten infektio ^{*2}	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Suurentunut lipidien pitoisuus ^{*3}	Hyvin yleinen
	Pienentynyt seerumin albumiinipitoisuus*	Hyvin yleinen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Yleinen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Vatsakipu ⁴	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema ⁵	Hyvin yleinen
	Kuume	Yleinen

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

¹ Sisältää seuraavat: *Herpes zoster* ja *Herpes zoster oticus*; arviointi ja yleisyys perustuvat päättäneisiin, lumekontrolloituihin vaiheen 2 ja 3 tutkimuksiin, jotka koskivat useita eri käyttöaihteita.

² Sisältää seuraavat: keuhkokuume ja keuhkoputkitulehdus.

³ Sisältää seuraavat: hyperkolesterolemia, suurentunut pienitiheyksisen lipoproteiinin (LDL) pitoisuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus ja hyperlipidemia.

⁴ Sisältää seuraavat: vatsakipu ja ylävatsakipu.

⁵ Sisältää seuraavat: perifeerinen edeema, edeema ja perifeerinen turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa yleistynyttä myasthenia gravista koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa infektioiden kokonaisesiintyvyyttä oli nipokalimabiryhmän ja lumeryhmän potilailla sama (42 [42,9 %] kummassakin ryhmässä). Vaikeusaste oli useimmiten lievä tai keskivaikea, eikä nipokalimabihoitoa jouduttu keskeyttämään. Virtsatieinfektio raportoitiin nipokalimabiryhmässä 5 potilaalla (5,1 %) verrattuna lumeryhmän 0 potilaaseen (0 %). Virtsatieinfektioiden vaikeusaste oli lievä (3 [3,1 %]) tai keskivaikea (2 [2,0 %]). Keuhkokuume tai keuhkoputkitulehdus raportoitiin nipokalimabiryhmässä 5 potilaalla (5,1 %) verrattuna lumeryhmän 2 potilaaseen (2,0 %).

Suurentunut lipidien pitoisuus

Valtaosalla yleistynyttä myasthenia gravista sairastavista nipokalimabihoitoa saaneista aikuisista ja nuorista potilaista havaittiin suurentuneita lipidien pitoisuuksia. Näistä aikuisista 30 %:lla kokonaiskolesterolipitoisuus oli hoidon seurauksena merkittävästi poikkeava ($\geq 6,2$ mmol/l), kun lumeryhmässä vastaava osuus oli 4 %. Paastotilassa mitattujen kokonaiskolesterolin-, HDL-kolesterolin- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien keskimuutokset lähtötilanteesta olivat suurimmillaan viikon 4 aikapisteessä, minkä jälkeen ne pienenevät ja tasaantuivat viikkoon 24 mennessä, jolloin kokonaiskolesterolipitoisuus oli suurentunut keskimäärin 0,37 mmol/l, HDL-kolesterolipitoisuus oli suurentunut keskimäärin 0,12 mmol/l ja LDL-kolesterolipitoisuus oli suurentunut keskimäärin 0,19 mmol/l. Niistä potilaista, joiden LDL-pitoisuus oli ennen hoidon aloittamista $< 4,1$ mmol/l, 11,3 %:lla nipokalimabihoitoa saaneista potilaista LDL-pitoisuus oli viikon 24 aikapisteessä $\geq 4,1$ mmol/l, kun lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava osuus oli 4,6 %. Ks. kohta 4.4.

Pienentynyt seerumin albumiinipitoisuus

Vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa yleistynyttä myasthenia gravista koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa seerumin albumiinipitoisuuden keskimääräinen (keskihajonta) prosentuaalinen muutos kaksoissokkoutetun jakson aikana lähtötilanteeseen nähden oli nipokalimabihoitoa saaneilla potilailla viikon 2 aikapisteessä -8,4 % (5,27 %) ja viikon 24 aikapisteessä -7,2 % (5,37 %) ja lumelääkettä saaneilla potilailla viikon 2 aikapisteessä -0,5 % (6,29 %) ja viikon 24 aikapisteessä -2,1 % (7,08 %). Yhdenkään potilaan seerumin albumiinipitoisuus ei ollut kaksoissokkoutetussa vaiheessa alle laboratorion viitearvojen alarajan (viitearvojen alaraja [LLN] = 33 g/l) eikä kaksoissokkoutetussa tai avoimessa vaiheessa todettu huomattavan pieniä seerumin albumiinipitoisuuksia (≤ 20 g/l).

Pediatriset potilaat

Nipokalimabin turvallisuutta arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa oli mukana vähintään 12-vuotiaita yleistynyttä myasthenia gravista sairastavia nuoria potilaita ($n = 8$), enintään 24 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Turvallisuusprofiilissa ei todettu merkittäviä eroja aikuisten ja nuorten potilaiden välillä. Nuorten lipidien pitoisuudet suurensivat samankaltaisesti kuin aikuisten.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu laskimoon enimmillään 60 mg/kg kerta-annoksia ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Nipokalimabiyliannostuksen spesifisiä oireita ja löydöksiä ei tunneta. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaan tarkkaa seurantaa haittavaikutusten varalta, ja asianmukainen oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva hoito pitää aloittaa välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AL03.

Vaikutusmekanismi

Nipokalimabi on humaanin monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdentuu spesifisesti neonataali-Fc-reseptorin (FcRn) IgG Fc -sitoutumiskohtaan sekä neutraalissa pH:ssa (solunulkoinen) että happamassa pH:ssa (solunsisäinen) erittäin spesifisesti ja suurella affiniteetilla, minkä seurauksena verenkierron olevan IgG:n, mukaan lukien IgG-autovasta-aineiden, määrä vähenee vaikuttamatta muihin immunoglobuliineihin (IgA, IgE tai IgM). Nipokalimabilla ei todettu kliinisesti oleellista vaikutusta verenkierron oleviin albumiinipitoisuuksiin, sillä albumiini sitoutuu eri kohtaan FcRn:ää.

IgG-autovasta-aineet ovat myasthenia gravisin patogeenin perussyy. IgG-autovasta-aineet sitoutuvat asettylikoliinireseptoriin (AChR), lihasspesifiseen tyrosiinikinaasiin (MuSK) tai LDL-reseptoriin liittyvään proteiiniin 4 (LRP4) ja siten heikentävät neuromuskulaarista transmissiota.

Nipokalimabi vähentää IgG:n siirtymistä istukan kautta äidistä sikiöön (ks. kohta 4.6).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa yleistynyttä myasthenia gravista sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa nipokalimabin antaminen laskimoon suositeltuna hoito-ohjelmana (ks. kohta 4.2) sai 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta aikaan seerumissa olevan IgG:n kokonaispitoisuuden merkittävän, nopean pienenemisen (75 %) lähtötilanteeseen verrattuna, minkä jälkeen pitoisuus pysyi viikosta 4 viikkoon 24 noin 70 % pienempänä lähtötilanteeseen verrattuna. Kaikissa IgG:n alaryhmissä (IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4) havaittiin samankaltaista annosriippuvaista vähenemistä.

Immunisaatio (rokotukset)

Nipokalimabin vaikutusta T-soluista riippuvaisesta (Tdap) tai T-soluista riippumattomasta (PPSV23) rokotteesta saatavaan vasteeseen arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa terveillä tutkittavilla (verrokkiryhmä n = 15, nipokalimabiryhmä n = 16). Nipokalimabiryhmässä tutkittavat saivat nipokalimabia viikolla 0 (30 mg/kg laskimoon), viikolla 2 (15 mg/kg laskimoon) ja viikolla 4 (15 mg/kg laskimoon), ja Tdap- ja PPSV23-rokotteet annettiin ihon alle kolme päivää ensimmäisen nipokalimabiannoksen jälkeen.

Tutkittavat saivat spesifisen IgG-vasteen näille rokotteille, mutta rokotespesifiset IgG-vasta-ainepitoisuudet olivat nipokalimabihoidon aikana pienemmät; ne palautuivat verrokkiryhmän pitoisuuksien kaltaiselle tasolle hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tetanustoksoidille (tetanus toxoid, TT) spesifisen IgG-vasta-aineen pitoisuudet esitetään taulukossa 3. Nipokalimabia saaneiden tutkittavien vasteen huippu tetanustoksoidille spesifisen IgG-vasta-aineen pitoisuuden osalta oli viikon 2 aikapisteessä. TT-IgG-vasta-ainepitoisuus oli pienentynyt viikon 4 aikapisteessä, minkä jälkeen se suureni viikolle 16 saakka, joka oli 12 viikkoa viikolla 4 annetun viimeisen nipokalimabiannoksen jälkeen. Pneumokokin polysakkaridikapselille (pneumococcal capsular polysaccharide, PCP) spesifisen IgG-vasta-aineen pitoisuuden kehitys ajan kuluessa oli samansuuntaista. Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Taulukko 3. TT-IgG-vasta-ainepitoisuus (keskiarvo ± keskivirhe) ajan kuluessa

Ajankohta	Nipokalimabiryhmä (n = 16) IU/ml	Verrokkiryhmä (n = 15) IU/ml
Lähtötilanne	1,97 ± 0,612	2,38 ± 0,538
Viikko 2	3,38 ± 0,325	4,92 ± 0,619
Viikko 4	1,63 ± 0,269	4,56 ± 0,591
Viikko 8 (4 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen)	2,39 ± 0,491	3,87 ± 0,538
Viikko 16 (12 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen)	2,53 ± 0,223	3,20 ± 0,474

Immunogeenisuus

Pieniä lääkevasta-ainetittereitä havaittiin hyvin yleisesti. Lääkevasta-aineiden ei kuitenkaan havaittu vaikuttaneen farmakokinetiikkaan, farmakodynamiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen.

Kliininen teho ja turvallisuus

MOM-M281-011-tutkimus (aikuiset)

Nipokalimabin turvallisuutta ja tehoa yleistynyttä myasthenia gravista sairastavien aikuisten hoidossa tutkittiin 24 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Tähän tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sen jälkeen mahdollisuus siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen, jonka aikana kaikki potilaat saivat nipokalimabia.

Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, jotka täyttivät seulonnessa seuraavat pääkriteerit:

- kliininen luokitus MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) -luokka II–IV
- MG-ADL (MG-Activities of Daily Living) -kokonaispisteet ≥ 6
- ennen lähtötilannetta tavanomainen hoito vakaina annoksina, mukaan lukien asetyylikoliiniesteraasin (AChE) estäjät, steroidit tai ei-steroidiset immunosuppressiiviset lääkitykset (NSIST:t) joko yhdistelmänä tai yksinään.

Yhteensä 196 potilasta (joilla oli tai ei ollut autovasta-aineita) satunnaistettiin, ja he saivat joko nipokalimabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää ($n = 98$) tai lumelääkkeen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää ($n = 98$). Näistä 153 potilasta oli vasta-ainepositiivisia (nipokalimabia saaneita $n = 77$, lumelääkettä saaneita $n = 76$). Potilaat saivat nipokalimabihoitoa suositeltuna hoito-ohjelmana (ks. kohta 4.2).

153 vasta-ainepositiivisesta potilaasta 88 %:lla oli AChR:n vasta-aineita, 10 %:lla oli MuSK:n vasta-aineita ja 2 %:lla oli LRP4:n vasta-aineita. Lähtötilanteen ominaisuudet olivat hoitoryhmien välillä samankaltaiset, mukaan lukien iän mediaani seulonnessa (52 [20–81] vuotta; 24 % potilaista iältään ≥ 65 vuotta), diagnoosista kuluneen ajan mediaani (6 [0–38] vuotta), sukupuoli (60 % naisia) ja etninen tausta (63 % valkoihoisia, 32 % aasialaisia). MG-ADL-kokonaispisteiden keskiarvo oli 9,2, ja Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) -kokonaispisteiden keskiarvo oli 15,4.

Kummassakin hoitoryhmässä yli 97 % sai lähtötilanteessa tavanomaista hoitoa vakaana perushoitona. Hoidon aikana 85 % sai AChE:n estäjiä, 66 % sai steroideja ja 54 % sai ei-steroidisia immunosuppressiivisia lääkityksiä (NSISTeja) vakaina annoksina.

Nipokalimabin tehoa mitattiin MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) -asteikolla, jolla arvioidaan yleistyneen myasthenia gravisin vaikutusta päivittäisiin toimintoihin. Kokonaispisteiden vaihteluväli on 0–24, ja suuremmat pisteet osoittavat toimintakyvyn suurempaa heikkenemistä. Tässä tutkimuksessa MG-ADL-vasteeksi oli määritelty MG-ADL-kokonaispisteiden väheneminen ≥ 2 pistettä lähtötilanteeseen verrattuna. Nipokalimabin tehoa mitattiin myös QMG-kokonaispisteillä, jotka mittaavat lihasheikkoutta. Kokonaispisteiden vaihteluväli on 0–39, ja suuremmat pisteet osoittavat vaikea-asteisempaa heikkenemistä. QMG-vasteeksi oli määritelty QMG-kokonaispisteiden väheneminen ≥ 3 pistettä lähtötilanteeseen verrattuna.

Keskeiset tehoa koskevat tulokset tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien osalta esitetään taulukossa 4. MG-ADL- ja QMG-pisteiden muutoksissa lähtötilanteesta havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero nipokalimabin eduksi.

Taulukko 4. Yhteenvedo ensisijaisesta kliinisestä vasteesta ja keskeisistä toissijaisista kliinisistä vasteista

	Nipokalimabi (n = 77), pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	Lumelääke (n = 76), pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	Muutos nipokalimabilla lumelääkkeeseen nähdessä, pienimmän neliösumman keskiarvon ero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
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-vasteen saaneet viikkojen 22, 23 ja 24 aikana tapahtuneen keskimääräisen muutoksen perusteella ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
MG-ADL-vasteen saaneet viikosta 4 viikkoon 24 ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7; 44,4)	-
MG-ADL-pisteiden paraneminen ≥ 50 % viikkojen 22, 23 ja 24 aikana tapahtuneen keskimääräisen muutoksen perusteella ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0; 36,6)	-

¹ Lähtötilanteesta viikkojen 22, 23 ja 24 aikana tapahtuneen muutoksen keskiarvo.

² Lähtötilanteesta viikkojen 22 ja 24 aikana tapahtuneen muutoksen keskiarvo.

³ Keskimääräinen muutos viikkojen 22, 23 ja 24 aikana on vähintään 2 pisteen paraneminen lähtötilanteesta.

⁴ MG-ADL-kokonaispisteiden vähintään 2 pisteen paraneminen viikolla 4 ja viikolla 24 ja vähintään 2 pisteen paraneminen viikosta 6 viikkoon 23 sekä enintään 2 poikkeamaa (paraneminen alle 2 pistettä), jotka eivät ole peräkkäisiä, sallittiin.

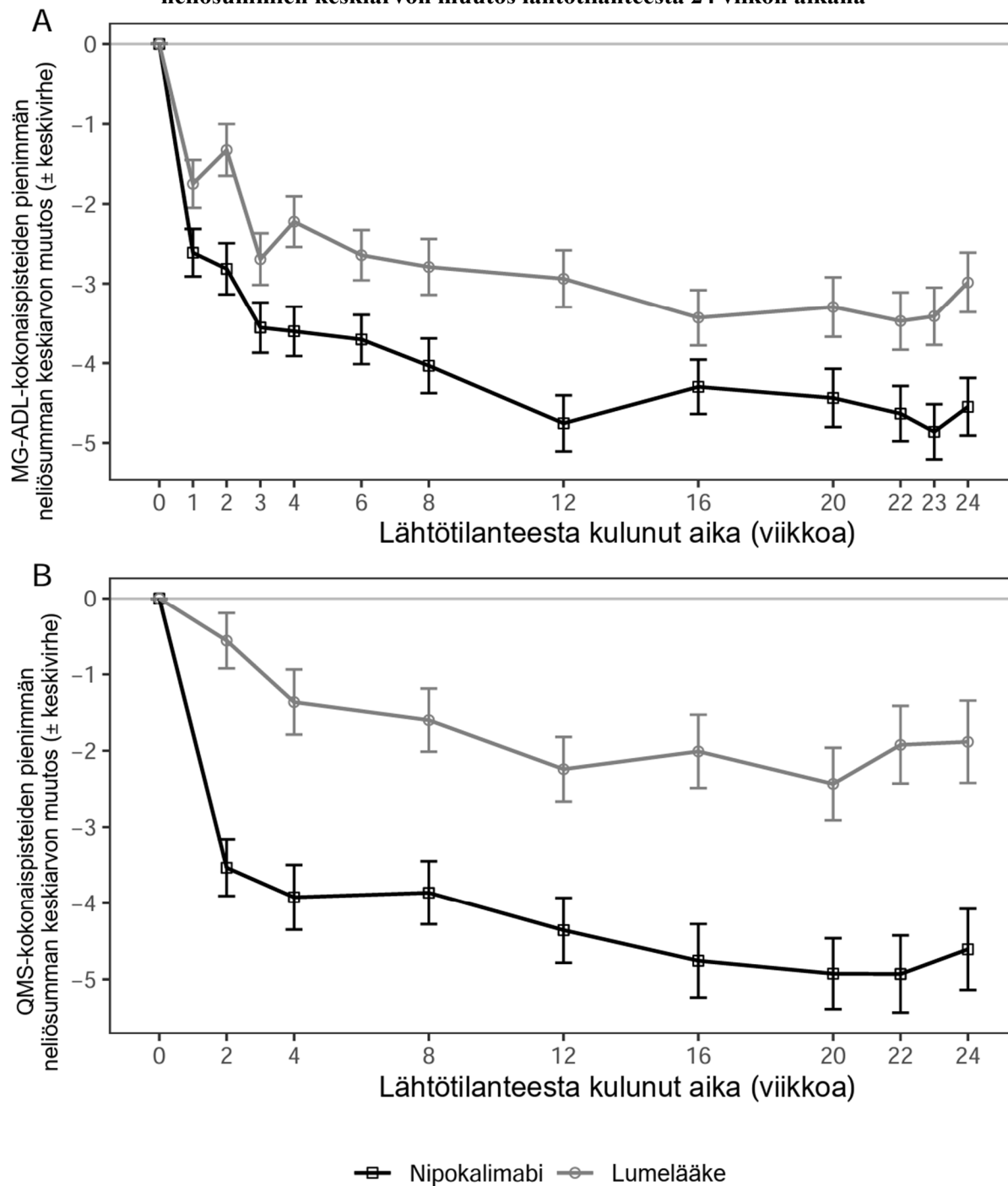
⁵ Keskimääräinen muutos viikkojen 22, 23 ja 24 aikana on vähintään 50 %:n paraneminen lähtötilanteesta.

Vaste ajan kuluessa (kaksoissokkoutettu vaihe)

Nipokalimabia käytettäessä havaittiin vasteen kohenemista lumelääkkeeseen verrattuna viikkoon 24 saakka.

Tehon ensisijaisen päätetapahtuman (MG-ADL) ja tehon keskeisen toissijaisen päätetapahtuman (QMG) osalta todettu vaste ajan kuluessa esitetään kuvassa 1.

Kuva 1. MG-ADL-kokonaispisteiden (A) ja QMG-kokonaispisteiden (B) pienimpien neliösummien keskiarvon muutos lähtötilanteesta 24 viikon aikana



MG-ADL-vasteen (≥ 2 pisteen paraneminen viikosta 2 viikkoon 24) ja QMG-vasteen (≥ 3 pisteen paraneminen viikosta 2 viikkoon 24) todettiin säilyneen ajan kuluessa suuremmalla osalla nipokalimabiryhmän (MG-ADL-vaste 45,5 % ja QMG-vaste 33,8 %) kuin lumeryhmän (MG-ADL-vaste 21,1 % ja QMG-vaste 7,9 %) potilaista.

Vaste ajan kuluessa (avoin jatkovaihe)

Kaksoissokkoutetun lumekontrolloidun vaiheen 153:sta vasta-ainepositiivisesta potilaasta 137 tuli mukaan avoimeen jatkovaiheeseen saamaan nipokalimabihoitoa. Analyysin ajankohtana niillä potilailla, jotka olivat saaneet kaksoissokkoutetun vaiheen aikana aluksi nipokalimabia ja jotka jatkoivat nipokalimabihoitoa avoimen jatkovaiheen ensimmäisten 48 viikon ($n = 52$) ja 84 viikon ($n = 20$) ajan, MG-ADL- ja QMG-kokonaispisteissä todettu keskimääräinen paraneminen oli säilynyt.

Pediatriset potilaat

80202135MYG2001-tutkimus (nuorten kohortti)

Nipokalimabin farmakodynamiikkaa, farmakokinetiikkaa ja tehoa nuorten potilaiden yleistyneen myasthenia gravisin hoidossa arvioidaan käynnissä olevassa avoimessa tutkimuksessa viikon 24 aikapisteessä.

Tutkimuksen pääasialliset sisäänottokriteerit ovat seuraavat:

- kliininen luokitus MGFA-luokka II–IV
- AChR- tai MuSK-autovasta-ainepositivisuus
- ennen seulontaa tavanomainen hoito vakaina annoksina, mukaan lukien asetyylikoliiniesteraasin (AChE) estäjät, steroidit tai ei-steroidiset immunosuppressiiviset lääkitykset (NSIST:t) joko yhdistelmänä tai yksinään.

Kahdeksan potilaan iän mediaani seulonnessa oli 13,5 vuotta (vaihteluväli 12–16 vuotta) ja diagnoosin saamisesta kuluneen ajan mediaani oli 3,6 vuotta (vaihteluväli 0,8–11,5). Seitsemän potilasta oli tyttöjä; viisi potilasta oli aasialaisia, yksi oli mustaihoinen ja kahden etninen alkuperä ei ollut tiedossa. MG-ADL-kokonaispisteiden keskiarvo (keskihajonta) oli lähtötilanteessa 4,4 (2,26), ja QMG-kokonaispisteiden keskiarvo (keskihajonta) oli 13,3 (4,13). Kaikki potilaat olivat AChR-vasta-ainepositiivisia. Lähtötilanteessa neljä potilasta sai AChE:n estäjiä, kuusi sai steroideja ja seitsemän sai ei-steroidisia immunosuppressiivisia lääkityksiä (NSISTeja) vakaina annoksina.

Kahdeksasta nuoresta potilaasta seitsemää arvioitiin viikkoon 24 saakka, ja he saivat nipokalimabia suositeltuna hoito-ohjelmana (ks. kohta 4.2). Ensijainen päätetapahtuma oli nipokalimabin vaikutus seerumin IgG-kokonaispitoisuuteen. Viikon 24 aikapisteessä IgG-kokonaispitoisuuden annosta edeltävän prosentuaalisen pienenemisen mediaani lähtötilanteesta ($n = 7$) oli 73,3 %, joka oli yhdenmukainen yleistynyttä myasthenia gravista sairastavilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa havaitun IgG-pitoisuuden pienenemisen kanssa. MG-ADL-pisteiden keskimääräinen muutos (keskihajonta) viikon 24 aikapisteessä oli -2,57 (0,535), ja QMG-pisteiden keskimääräinen muutos viikon 24 aikapisteessä oli -4,93 (3,81).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Imaavy-valmisteen käytöstä myasthenia gravisin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo (keskihajonta) on 2,84 (0,63) l eli 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformaatio

Nipokalimabi oletettavasti hajoaa proteolyyttisten entsyymien välityksellä kataboliareittien kautta pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi samalla tavoin kuin endogeeninen IgG.

Eliminaatio

Nipokalimabin farmakokinetiikka on pitoisuusriippuvainen. Laskimoon annetun kerta-annoksen 15 mg/kg nipokalimabia jälkeen keskimääräinen puhdistuma on 0,0627 l/h ja puoliintumisaika on 29,3 tuntia. Annon lopettamisen jälkeen seerumin IgG-pitoisuus palautuu lähtötasolle noin 8 viikossa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Nipokalimabin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen ja annosriippuvainen. Yhden terveille tutkittaville laskimoon annoksena 0,3–60 mg/kg annetun nipokalimabi-infuusion jälkeen $C_{\max}$ suureni suhteessa annokseen, kun taas AUC suureni enemmän kuin suhteessa annokseen.

Nipokalimabin puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt, joten suositellun ylläpitoannoksen (ks. kohta 4.2) toistuvasta antamisesta ei aiheudu ajan kuluessa lääkkeen kumuloitumista.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Nipokalimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin 12–17-vuotiailla nuorilla potilailla, joilla oli yleistynyt myasthenia gravis (n = 8). Kun nipokalimabia oli annettu suositeltuna hoito-ohjelmalla (ks. kohta 4.2), nuorilla potilailla havaitut seerumin nipokalimabipitoisuudet olivat vastaavia kuin yleistynyttä myasthenia gravista sairastavilla aikuisilla potilailla havaitut pitoisuudet (taulukko 5).

Taulukko 5. Yleistynyttä myasthenia gravista sairastavien aikuisten ja nuorten potilaiden seerumin nipokalimabipitoisuudet

Aikapiste	Altistuksen mittari	Nuoret (n = 8) Mediaani (kvartiiliväli)	Aikuiset (n = 97) Mediaani (kvartiiliväli)
Aloitusannos	$C_{\text{eoi,ld}}$ (mikrog/ml)	701 (673; 922)	864 (774; 1 000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ (mikrog/ml)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Ylläpitoannokset	$C_{\text{eoi,ss}}$ (mikrog/ml)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ (mikrog/ml)	BQL	BQL

BQL (Below Quantification Limit) = alle mitattavan rajan (< 0,01 mikrog/ml); $C_{\text{eoi,ld}}$ = pitoisuus infuusion lopussa aloitusannoksen 30 mg/kg jälkeen; $C_{\text{trough,ld}}$ = annosta edeltävä pitoisuus viikon 2 aikapisteessä aloitusannoksen 30 mg/kg jälkeen; $C_{\text{eoi,ss}}$ = pitoisuus infuusion lopussa vakaassa tilassa kahden viikon välein annettujen ylläpitoannosten 15 mg/kg jälkeen; $C_{\text{trough,ss}}$ = annosta edeltävä pitoisuus vakaassa tilassa kahden viikon välein annettujen ylläpitoannosten 15 mg/kg jälkeen.

Iäkkäät

Kliinisissä nipokalimabitutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi vähintään 65-vuotiaita potilaita sen arvioimiseksi, onko vaste heillä erilainen kuin nuoremmilla aikuisilla potilailla. Puhdistumassa ja jakautumistilavuudessa ei havaittu selkeitä eroja ≥ 65 -vuotiaiden ja < 65-vuotiaiden potilaiden välillä, mikä viittaa siihen, ettei iäkkäiden potilaiden annosta tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Ikä, sukupuoli ja etninen alkuperä

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa arvioitiin iän, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutusta, ei todettu viitteitä siitä, että näillä kovariaateilla olisi kliinisesti oleellista vaikutusta nipokalimabialtistukseen.

Paino

Paino vaikuttaa systeemisen nipokalimabialtistukseen. Suositeltu painoon perustuva annostus (mg/kg) huomioi erot potilaiden painossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta nipokalimabin farmakokinetiikkaan.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, ja sen perusteella munuaisten toiminnalla ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta nipokalimabin näennäiseen puhdistumaan. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Nipokalmabi ei metaboloidu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta nipokalmabin farmakokinetiikkaan. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana lievää ja vähäinen määrä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, eikä sen perusteella todettu kliinisesti oleellista vaikutusta nipokalmabin näennäiseen puhdistumaan. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kuusi kuukautta kestäneessä toistuvilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa jaavanmakakeilla, jotka eivät olleet tiineenä, ei todettu nipokalmabiin liittyviä urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun arviointi tehtiin sukupuolielinten muutosten (elinten paino ja histopatologia) perusteella. Arvioinnissa olivat mukana kaikki naaraat ja 80 % uroksista, jotka saivat suurinta tutkittua annosta; ne tulivat sukukypsiksi 6 kuukautta kestäneen hoitojakson aikana, jolloin altistus oli enimmillään 44-kertainen verrattuna odotettavissa olevaan altistukseen potilailla, jotka saavat suositeltua ylläpitoannosta (ks. kohta 4.2).

Tehostetussa pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa, jossa tiineet jaavanmakakit altistettiin laskimoon annetulle nipokalmabille ensimmäisen tiineyskolmanneksen loppupuolella sekä toisella ja kolmannella tiineyskolmanneksella, 16 %:ssa (4/25) istukoista todettiin laajoja keskiosan infarkteja sekä emon spiraalivaltimoiden trombooseja. Neljästä istukan infarktista kolmeen liittyi sikiökuolema toisella tai kolmannella tiineyskolmanneksella. Tiineillä jaavanmakakeilla istukan infarktit saattoivat liittyä emon immunogeenisuuteen. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Nipokalmabialtistus (AUC) oli tiineillä jaavanmakakeilla vähintään 5–24-kertainen verrattuna odotettuun altistukseen, kun naisille, jotka eivät ole raskaana, annetaan suositeltua ylläpitohoitoa (ks. kohta 4.2). Pre- ja postnataalista kehitystä koskevia huolenaiheita ei ilmennyt. Valmistetta saaneiden emojen sikiöillä ja poikasilla todettiin mitätön altistus emon saamalle nipokalmabille, mutta syntymän yhteydessä IgG-pitoisuus oli pieni. Poikasten IgG-pitoisuus korjautui 6 kuukauden kuluessa. Valmistetta saaneiden emojen poikasilla ei havaittu immuunijärjestelmän toimintaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kun tätä arvioitiin T-soluriippuvaisen vasta-ainevasteen (TDAR) määrittämisellä.

Nipokalmabin mutageenisuutta ei ole arvioitu, mutta monoklonaalisisista vasta-aineista ei oletettavasti aiheudu DNA- tai kromosomimuutoksia.

Nipokalmabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiinihydrokloridi
Histidiini
Histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Laimentamisen jälkeen

Valmiiksi laimennettu liuos (ks. kohta 6.6) pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Jos valmisteeseen antaminen välittömästi ei ole mahdollista, laimennettua liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tuntia ja lisäksi huoneenlämmössä (15–30 °C) 12 tuntia, infuusion kesto mukaan lukien. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,62 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, kertakäyttöisessä tyyppin 1 lasia olevassa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja alumiinisinetti sekä irti napsautettava (flip-off) korkki ja joka sisältää 300 mg nipokalimabia. Pakkauskoko 1 injektiopullo.

6,5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, kertakäyttöisessä tyyppin 1 lasia olevassa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja alumiinisinetti sekä irti napsautettava (flip-off) korkki ja joka sisältää 1 200 mg nipokalimabia. Pakkauskoko 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Imaavy-injektiopullojen sisältämä kerta-annos on ennen antoa laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä.

Valmistelu

Valmistele infuusioliuos aseptista tekniikkaa noudattaen seuraavasti:

- Laske annos (mg), tarvittava konsentraatin kokonaistilavuus (ml) ja tarvittavien injektiopullojen lukumäärä potilaan senhetkisen painon mukaan, jotta saat suositellun aloituskerta-annoksen 30 mg/kg tai sen jälkeen kahden viikon välein annettavan annoksen, 15 mg/kg. Kunkin injektiopullon sisältämä pitoisuus on 185 mg/ml.
- Tarkista, että kunkin injektiopullon sisältämä liuos on väritöntä tai hieman ruskehtavaa, kirkasta tai hieman opalisoivaa eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. Ei saa käyttää, jos näkyviä hiukkasia havaitaan tai jos liuos on värjäytynyttä (se ei ole väritöntä tai hieman ruskehtavaa). Ei saa ravistaa.
- Vedä laskettu konsentraattitilavuus varovasti injektiopullo(i)sta. Hävitä injektiopulloihin käyttämättä jäävä osa.
- Laimenna koko vedetty konsentraattitilavuus lisäämällä se infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä (potilaille, jotka painavat vähintään 40 kg) tai 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä (potilaille, jotka painavat alle 40 kg). Käytä vain polyolefiinista, polypropeenista tai polyvinyylikloridista valmistettuja infuusiopusseja.

- Kääntelee infuusiopussia varovasti vähintään kymmenen kertaa sekoittaaksesi liuoksen. Ei saa ravistaa.
- Varmista silmämääräisesti tarkistamalla, että lopputuloksena on tasakoosteinen liuos. Ei saa käyttää, jos hiukkasia tai värimuutoksia havaitaan.

Anto

- Anna laimennettu liuos infuusiona laskimoon käyttämällä infuusiovälineitä, joissa on letkunsisäinen (in-line) tai erillinen (add-on) steriili, pyrogeeniton, niukasti proteiineja sitova polyeetterisulfoni- tai polysulfonisuodatin (huokoskoko enintään 0,2 mikrometriä). Antovälineiden on oltava polybutadieenista, polyeteenistä, polyuretaanista, polypropeenista tai polyvinyylikloridista valmistettuja.
- Laimennettua konsentraattia ei saa infusoida saman laskimoletkun kautta samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.
- Annetaan infuusiona laskimoon siten, että aloitusannoksen (30 mg/kg) infusoinnin kesto on noin 30 minuuttia ja seuraavien annosten (15 mg/kg) infusoinnin kesto on noin 15 minuuttia.
- Jos annon aikana ilmaantuu jokin haittavaikutus, infuusiota voidaan hidastaa tai sen anto voidaan lopettaa terveydenhuollon ammattilaisen harkinnan mukaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (300 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imaavy 185 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
nipokalimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1,62 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg nipokalimabia (185 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, metioniini, E433, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokonsentraatti, liuosta varten
300 mg/1,62 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1989/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (300 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imaavy 185 mg/ml steriili konsentraatti
nipokalimabi
Laimennettuna i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/1,62 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (1 200 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imaavy 185 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
nipokalimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 6,5 ml:n injektiopullo sisältää 1 200 mg nipokalimabia (185 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, metioniini, E433, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 200 mg/6,5 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1989/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (1 200 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imaavy 185 mg/ml steriili konsentraatti
nipokalimabi
Laimennettuna i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 200 mg/6,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imaavy 185 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten nipokalimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imaavy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imaavy-valmistetta
3. Miten Imaavy-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imaavy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imaavy on ja mihin sitä käytetään

Mitä Imaavy on

Imaavy-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on nipokalimabi. Nipokalimabi sitoutuu elimistössä FcRn-nimiseen proteiiniin. Sitoutumalla FcRn-proteiiniin nipokalimabi pienentää IgG-omavasta-aineiden pitoisuutta. IgG-omavasta-aineet ovat immuunijärjestelmän proteiineja, jotka hyökkäävät virheellisesti henkilön omaa elimistöä vastaan.

Mihin Imaavy-valmistetta käytetään

Imaavy-valmistetta käytetään yhdessä tavanomaisen hoidon kanssa yleistynyttä myasthenia gravista sairastavien aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten potilaiden hoitoon. Yleistynyt myasthenia gravis on autoimmuunisairaus, josta aiheutuu lihasheikkoutta. Yleistynyt myasthenia gravis voi vaikuttaa kehossa useisiin lihasryhmiin. Sairaudesta voi aiheutua myös hengenahdistusta, erittäin voimakasta väsymystä ja nielemisvaikeuksia.

Yleistynyttä myasthenia gravista sairastavilla potilailla IgG-omavasta-aineet hyökkäävät hermosolujen pinnalla tiettyjä proteiineja, asetyylikoliinireseptoreita, vastaan ja vaurioittavat niitä, minkä vuoksi hermot eivät saa lihaksia supistumaan yhtä hyvin kuin normaalisti. Siitä aiheutuu lihasheikkoutta ja liikkumisvaikeuksia. Imaavy voi FcRn-proteiiniin sitoutumalla ja omavasta-ainepitoisuutta pienentämällä parantaa lihasten supistumiskykyä ja vähentää sairauden oireita sekä oireiden vaikutusta arkiaskareisiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imaavy-valmistetta

Älä käytä Imaavy-valmistetta

- jos olet allerginen nipokalimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Infuusioreaktiot ja allergiset reaktiot

Imaavy sisältää proteiinia, josta voi aiheutua joillekin henkilöille reaktioita, kuten päänsärkyä, pahoinvointia, ihottumaa, väsymystä, vilunväristyksiä, ihon punoitusta ja heitehuimausta. Vointiasi seurataan infuusioreaktion tai vakavan allergisen (anafylaktisen) reaktion oireiden varalta hoidon aikana ja vähintään 30 minuutin ajan hoidon jälkeen. Vakavan allergisen reaktion oireita ovat kasvojen, huulten, nielun tai kielen turpoaminen, josta aiheutuu nielemis- tai hengitysvaikeuksia, hengenahdistus, tunne tajunnan menettämisestä tai ihottuma. Jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Infektiot

Imaavy-hoito voi heikentää luonnollista vastustuskykyä infektioita vastaan. Kerro lääkärille ennen tämän lääkehoidon aloittamista tai hoidon aikana, jos sinulla on infektion oireita (kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihasvärinää, yskää tai kurkkukipua).

Imaavy-hoito voi saada *herpes zoster* -infektion (vyöruusun) aktivoitumaan uudelleen. Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu kivuliasta ihottumaa, johon liittyy rakkuloita, sillä nämä voivat olla vyöruusun oireita.

Lisäksi tehtävät seurantakokeet

Lääkäri määrää sinulle verikokeita veren rasva-arvojen (kolesteroliarvojen) tarkistamiseksi Imaavy-hoidon jälkeen (ks. kohta 4).

Rokotukset

Kerro lääkärille, jos olet saanut edeltävien neljän viikon aikana jonkin rokotuksen tai jos sinun on tarkoitus lähiaikoina (seuraavien parin viikon aikana) saada jokin rokote.

Lapset

Imaavy-valmiste ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille, sillä valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Imaavy

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Imaavy-valmisteen käyttäminen samanaikaisesti muiden lääkkeiden, kuten vasta-ainevalmisteiden tai immunoglobuliinien, kanssa voi heikentää niiden tehoa. Muut hoidot, kuten plasmanvaihto (plasmafereesi), saattavat heikentää Imaavy-valmisteen tehoa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Imaavy-valmisteen käytöstä raskauden tai imetyksen aikana on vähän tietoja. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Imaavy-valmiste ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Imaavy sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,97 mg (300 mg:n injektioipullo) tai 3,9 mg (1 200 mg:n injektioipullo) polysorbaatti 80:tä per kertakäyttöinen injektioipullo, mikä vastaa 0,60 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Imaavy-valmistetta käytetään

Hoidon antaa lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen.

Minkä suuruisen Imaavy-annoksen saat ja miten usein

Saamasi annos määräytyy painon mukaan, ja se annetaan suoraan vereen laskimoon annettavana infuusiona (tiputuksena) kahden viikon välein.

Jos saat enemmän Imaavy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri laskee huolellisesti tämän lääkkeen annoksen. Jos epäilet, että olet vahingossa saanut suuremman Imaavy-annoksen kuin sinulle on määrätty, ota yhteyttä lääkäriin saadaksesi neuvoja.

Jos unohdat vastaanottokäynnin, jolla Imaavy on tarkoitus antaa

Jos unohdat vastaanottokäynnin, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi neuvoja ja katso jäljempänä oleva kohta Jos lopetat Imaavy-valmisteen käytön.

Jos lopetat Imaavy-valmisteen käytön

Imaavy-hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta voi aiheutua yleistyneen myasthenia gravisin oireiden uusiutuminen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Imaavy-hoidon. Lääkäri kertoo sinulle mahdollisista haittavaikutuksista ja riskeistä. Lääkäri saattaa myös haluta seurata vointiasi tarkoin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri kertoo sinulle ennen hoitoa mahdollisista haittavaikutuksista sekä Imaavy-hoidon riskeistä ja hyödyistä.

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- suuri veren lipidien (rasvojen) tai kolesterolin pitoisuus
- pienentynyt veren albumiinipitoisuus (albumiini on proteiini)
- lihasspasmit
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen (perifeerinen edeema).

Yleiset (saattavat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- virtsatietulehdus (voi aiheuttaa kipua tai kirvelyä virtsatessa)
- rintakehän alueen tulehdus (kuten keuhkokuume tai keuhkoputkitulehdus)
- vyöruusu (*herpes zoster* -virusinfektio)
- univaikeudet (unettomuus)
- huimauksen tunne
- ripuli
- mahakipu (vatsakipu)
- pahoinvointi
- kuume.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imaavy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imaavy sisältää

- Vaikuttava aine on nipokalimabi.
 - Yksi 1,62 ml:n injektio­pullo sisältää 300 mg nipokalimabia (185 mg/ml).
 - Yksi 6,5 ml:n injektio­pullo sisältää 1 200 mg nipokalimabia (185 mg/ml).
- Muut aineet ovat: arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, metioniini, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Imaavy on steriili infuusiokonsentraatti, liuosta varten (300 mg:n tai 1 200 mg:n injektio­pullo, pakkauskoko 1 injektio­pullo).

Imaavy on neste. Se on väritöntä tai hieman ruskehtavaa, kirkasta tai hieman opalisoivaa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Κύπρος

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

1. Miten Imaavy toimitetaan?

Injektiopullot sisältävät:

- 300 mg nipokalimabia 1,62 ml:ssa infuusiokonsentraattia, liuosta varten, TAI
- 1 200 mg nipokalimabia 6,5 ml:ssa infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Kaikkien injektiopullojen sisältämä pitoisuus on 185 mg nipokalimabia/ml.

2. Ennen antoa

Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistella Imaavy antoa varten noudattamalla aseptista tekniikkaa.

Laske seuraavat jäljempänä olevan taulukon laskukaavalla:

- Tarvittava Imaavy-annos perustuu potilaan painoon: suositeltu aloituskerta-annos on 30 mg/kg ja ylläpitoannos 15 mg/kg.
- Tarvittava konsentraattilavuus lasketaan pitoisuuden 185 mg/ml perusteella. Yksi injektiopullo sisältää 300 mg tai 1 200 mg nipokalimabia.
- Tarvittavien injektiopullojen lukumäärä lasketaan konsentraattilavuuden perusteella.

Taulukko 1. Laskukaava

Vaihe 1 – laske annos (mg)	30 mg/kg (aloituskerta-annos) tai 15 mg/kg (ylläpitoannos) x paino (kg)
Vaihe 2 – laske konsentraattilavuus (ml)	annos (mg) ÷ 185 mg/ml
Vaihe 3 – laske injektiopullojen lukumäärä	konsentraattilavuus (ml) ÷ 1,62 tai 6,5 ml

3. Valmistelu ja anto

- Ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä bolusinjektiona.
- Annetaan vain infuusiona laskimoon, kuten seuraavassa kuvataan.

Valmistelu

- Tarkista, että kunkin injektiopullon sisältämä liuos on väritöntä tai hieman ruskehtavaa, kirkasta tai hieman opalisoivaa eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. Ei saa käyttää, jos näkyviä hiukkasia havaitaan tai jos liuos on värjähtynyt (se ei ole väritöntä tai hieman ruskehtavaa). Injektiopulloja ei saa ravistaa.
- Vedä laskettu konsentraattilavuus varovasti injektiopullo(i)sta. Hävitä injektiopulloihin käyttämättä jäävä osa.
- Laimenna koko vedetty konsentraattilavuus lisäämällä se infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä (potilaille, jotka painavat vähintään 40 kg) tai 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä (potilaille, jotka painavat alle 40 kg). Käytä vain polyolefiinista, polypropeenista tai polyvinyylikloridista valmistettuja infuusiopusseja.
- Kääntelee infuusiopussia varovasti vähintään kymmenen kertaa sekoittaaksesi liuoksen. Ei saa ravistaa.
- Varmista silmämääräisesti tarkistamalla, että lopputuloksena on tasakoosteinen liuos. Ei saa käyttää, jos hiukkasia tai värimuutoksia havaitaan.

Anto

- Anna laimennettu liuos infuusiona laskimoon käyttämällä infuusiovälineitä, joissa on letkunsisäinen (in-line) tai erillinen (add-on), steriili, pyrogeeniton, niukasti proteiineja sitova

polyeetterisulfony- tai polysulfonisuodatin (huokoskoko enintään 0,2 mikrometriä).

Antovälineiden pitää olla polybutadieenista, polyeteenistä, polyuretaanista, polypropeenista tai polyvinyylidikloridista valmistettuja.

- Laimennettua konsentraattia ei saa infusoida saman laskimoletkun kautta muiden lääkeaineiden kanssa.
- Annetaan infuusiona laskimoon siten, että aloitusannoksen (30 mg/kg) infuusion kesto on noin 30 minuuttia ja seuraavien annosten (15 mg/kg) infuusion kesto on noin 15 minuuttia.
- Jos annon aikana ilmaantuu jokin haittavaikutus, infuusiota voidaan hidastaa tai sen anto voidaan lopettaa terveydenhuollon ammattilaisen harkinnan mukaan.
- Valmiiksi laimennettu liuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Jos valmisteeseen antaminen välittömästi ei ole mahdollista, laimennettua liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tuntia ja lisäksi huoneenlämmössä (15–30 °C) 12 tuntia, infuusion kesto mukaan lukien. Ei saa jäätyä.

4. Erityiset säilytys- ja käsittelyohjeet

Säilytä injektiopullot käyttöajankohtaan saakka jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.