

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imaavy 185 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 185 mg di nipocalimab.

Un flaconcino da 1,62 mL contiene 300 mg di nipocalimab.

Un flaconcino da 6,5 mL contiene 1 200 mg di nipocalimab.

Nipocalimab è un anticorpo monoclonale completamente umano della classe delle immunoglobuline G1 prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 0,97 mg (flaconcino da 300 mg) o 3,9 mg (flaconcino da 1200 mg) di polisorbato 80, equivalente a 0,60 mg/mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Da incolore a leggermente bruno, da limpido a leggermente opalescente, pH 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imaavy è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento della miastenia gravis generalizzata (gMG) in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR), o anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti affetti da disturbi neuromuscolari e deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Posologia

La posologia raccomandata è indicata nella Tabella 1.

Tabella 1. Posologia raccomandata

Popolazione	Dose raccomandata (EV)	
	Dose singola iniziale	Dose di mantenimento (ogni 2 settimane)
Adulti e adolescenti (dai 12 anni di età in su)	30 mg/kg	15 mg/kg

Mancata assunzione di una o più dosi

Qualora venga saltato un appuntamento per un'infusione programmata, la dose di mantenimento deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa ogni 2 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di nipocalimab nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato esclusivamente mediante infusione endovenosa con filtrazione in linea o supplementare, come descritto nel paragrafo 6.6. Non somministrare per iniezione endovenosa rapida o mediante iniezione in bolo.

La dose singola iniziale del medicinale deve essere somministrata nell'arco di circa 30 minuti, mentre la dose di mantenimento va somministrata in circa 15 minuti.

I pazienti devono essere monitorati per 30 minuti dopo ogni infusione per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni correlate all'infusione o di ipersensibilità. Se si verifica una reazione avversa durante la somministrazione del trattamento, l'infusione può essere rallentata o interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Prima della somministrazione, questo medicinale deve essere diluito in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti di Classe V secondo la classificazione della *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

Il trattamento con nipocalimab non è stato studiato in pazienti di Classe V secondo la classificazione MGFA (ovvero, crisi miastenica), definita come intubazione con o senza ventilazione meccanica salvo che nel contesto di cure postoperatorie di routine. È necessario valutare la sequenza di avvio della terapia tra le terapie consolidate per la crisi miastenica e nipocalimab, nonché le loro potenziali interazioni (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni correlate all'infusione e di ipersensibilità

La somministrazione di nipocalimab può causare reazioni correlate all'infusione e di ipersensibilità. Le reazioni correlate all'infusione più comunemente segnalate sono state cefalea, eruzione cutanea, nausea, stanchezza, capogiri, brividi ed eritema. Le reazioni di ipersensibilità più comunemente segnalate sono state eruzione cutanea, orticaria ed eczema. La maggior parte delle reazioni correlate all'infusione e di ipersensibilità sono state non serie, lievi o moderate, e non hanno portato all'interruzione del trattamento. È stato segnalato un caso di anafilassi che ha comportato la necessità di interrompere il trattamento.

Il paziente deve essere monitorato per 30 minuti dopo ogni infusione per rilevare eventuali segni e sintomi clinici di reazioni correlate all'infusione o di ipersensibilità. Se si verifica una reazione seria correlata all'infusione o di ipersensibilità durante la somministrazione, l'infusione deve essere interrotta e, se necessario, devono essere intraprese opportune misure di supporto. Una volta risolta la reazione, è possibile riprendere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Aumento dei livelli plasmatici di lipidi

L'aumento dei livelli plasmatici di lipidi è molto comune durante il trattamento con Imaavy, sia in pazienti adolescenti che adulti di tutte le età (vedere paragrafo 4.8). I livelli plasmatici di lipidi dovrebbero essere misurati circa 12 settimane dopo l'inizio del trattamento. Successivamente, negli adolescenti (da 12 a <18 anni) e nei pazienti con alto peso corporeo/IMC (ad esempio ≥ 125 kg o $\text{IMC} > 35$ kg/m²), considerare un monitoraggio periodico più approfondito. La valutazione se continuare il trattamento con Imaavy deve considerare il potenziale impatto negativo sul rischio cardiovascolare a lungo termine, tenendo conto anche di altri fattori di rischio, e ponderare questo rispetto al beneficio previsto dal trattamento con gMG. È necessario prendere in considerazione il monitoraggio continuo dei livelli plasmatici di lipidi e opzioni di trattamento alternative.

Infezioni

Poiché nipocalimab causa una riduzione dei livelli di IgG (Immunoglobuline G), il rischio di infezioni, compresa l'attivazione di infezioni virali latenti come da herpes zoster, può aumentare (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con un'infezione attiva, l'inizio della somministrazione del trattamento deve essere rimandato fino alla risoluzione del quadro infettivo. Durante il trattamento, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi clinici di infezione. Nei pazienti con un'infezione attiva clinicamente significativa, è necessario somministrare un trattamento appropriato e sospendere il trattamento con nipocalimab fino alla risoluzione del quadro infettivo.

Immunizzazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati e la risposta all'immunizzazione con questi vaccini durante il trattamento non sono note.

La vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata nei pazienti in trattamento con nipocalimab. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, questi vaccini, devono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di nipocalimab.

I vaccini non vivi possono essere somministrati secondo necessità in qualsiasi momento durante il trattamento (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Tutti i vaccini devono essere somministrati secondo le linee guida per l'immunizzazione.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,97 mg (flaconcino da 300 mg) o 3,9 mg (flaconcino da 1200 mg) di polisorbato 80 in ogni flaconcino monouso, equivalente a 0,60 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di nipocalimab su altri medicinali

È probabile che l'uso concomitante di nipocalimab riduca l'esposizione sistemica di medicinali che si legano al sito di legame per le immunoglobuline G (IgG) del recettore Fc neonatale (FcRn) umano (ad es., prodotti a base di IgG, anticorpi monoclonali di classe IgG, derivati anticorpali contenenti il dominio Fc umano della sottoclasse IgG o proteine di fusione Fc).

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco su partecipanti sani, nipocalimab (dose singola di 30 mg/kg per via endovenosa) ha ridotto i valori sistemici di C_{max} e area sotto la curva (AUC) di fremanezumab (un anticorpo monoclonale completo della classe delle IgG), co-somministrato lo stesso giorno, rispettivamente del 42% e 66%. Quando, in questo studio, la stessa dose di nipocalimab è stata somministrata 14 giorni dopo la dose di fremanezumab, la C_{max} di fremanezumab è rimasta invariata, mentre la sua AUC ha subito una riduzione del 53%.

In un altro studio clinico di interazione su partecipanti sani, la somministrazione concomitante di nipocalimab (15 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane) ed etanercept, una proteina di fusione Fc, ha ridotto l'esposizione sistemica di etanercept (C_{max} del 9% circa e AUC del 28% circa).

Se i pazienti trattati con nipocalimab necessitano di trattamenti con medicinali che si legano al sito di legame per le IgG di FcRn, si raccomanda di iniziare la somministrazione di questi medicinali 2 settimane dopo la dose precedente di nipocalimab.

Nel caso in cui l'uso concomitante a lungo termine di tali medicinali sia essenziale per la cura del paziente, occorre monitorare attentamente l'eventuale riduzione della loro efficacia e prendere in considerazione l'interruzione di nipocalimab o il ricorso a terapie alternative.

Effetti di altri medicinali su nipocalimab

Lo scambio plasmatico, l'immunoassorbimento e la plasmaferesi possono ridurre i livelli in circolo di nipocalimab.

Vaccini

L'impatto di nipocalimab sulla risposta vaccinale T-dipendente (Tdap) o T-indipendente (PPSV23) è stato valutato in volontari sani (n = 16). I partecipanti sono stati in grado di sviluppare una risposta IgG specifica nei confronti di questi agenti vaccinali, ma i livelli di anticorpi IgG specifici del vaccino sono stati ridotti durante il trattamento con nipocalimab con un recupero a livelli simili a quelli del gruppo di controllo dopo la cessazione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata nei pazienti in trattamento con nipocalimab. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, tali vaccini devono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di nipocalimab (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con gMG

Le stesse interazioni osservate nella popolazione adulta possono verificarsi nei pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nipocalimab in donne in gravidanza sono limitati. Non sono disponibili dati sull'uso di nipocalimab in donne in gravidanza con gMG, mentre è disponibile una limitata quantità di dati provenienti da uno studio clinico di fase 2 in aperto, condotto su 13 donne in gravidanza ad alto rischio di malattia emolitica del feto e del neonato, in cui nipocalimab è stato valutato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. In questo studio, la somministrazione materna di nipocalimab non ha prodotto concentrazioni farmacologicamente attive nei neonati o nei lattanti, grazie all'elevata affinità di nipocalimab a pH neutro (extracellulare) (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio sugli animali in cui scimmie cynomolgus gravide sono state trattate con nipocalimab durante la fine del primo, il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, sono stati osservati infarti placentari centrali estesi e trombosi delle arterie spirali materne. In alcuni casi, tali reperti sono stati associati a perdita fetale. Tuttavia, questo studio non indica una tossicità materna o effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo pre- o post-natale. Sono state dimostrate riduzioni reversibili indotte da nipocalimab dei livelli di IgG in cuccioli di scimmia (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento con Imaavy di donne in gravidanza deve essere preso in considerazione solo se il beneficio clinico supera i rischi.

Poiché si prevede che nipocalimab riduca i livelli di anticorpi IgG materni, è possibile attendersi una riduzione della protezione passiva per il neonato. Prima di somministrare vaccini vivi o vivi attenuati a lattanti esposti a nipocalimab *in utero*, vanno considerati i relativi rischi e benefici.

Allattamento

Esistono dati limitati che indicano che nipocalimab somministrato durante la gravidanza venga escreto a bassi livelli nel colostro e nel latte materno fino a 8 giorni dopo il parto.

È noto che le IgG materne sono presenti nel latte materno prodotto durante i primi giorni dopo il parto, per poi ridursi a bassi livelli subito dopo: di conseguenza il rischio per i neonati allattati al seno non può

essere escluso durante questo breve periodo. In seguito, il trattamento con Imaavy di donne che allattano può essere preso in considerazione se il beneficio clinico supera i rischi.

Fertilità

Non ci sono dati in merito agli effetti di nipocalimab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Imaavy non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state spasmi muscolari (12%) e edema periferico (12%).

Tabella delle reazioni avverse

In totale, 250 pazienti adulti con gMG sono stati trattati con nipocalimab in studi di fase 2 e fase 3. Di questi, 205 pazienti sono stati trattati nello studio di fase 3, di cui 98 nella fase in doppio cieco. In totale, 178 sono stati esposti alla dose di mantenimento raccomandata (15 mg/kg ogni 2 settimane, vedere paragrafo 4.2) per almeno 6 mesi e 132 sono stati esposti per almeno 12 mesi.

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 2 di seguito secondo la Classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC). All'interno di ogni SOC, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti riportate per prime.

Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Herpes zoster ¹	Comune
	Infezione delle vie urinarie*	Comune
	Infezione del tratto respiratorio inferiore* ²	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Lipidi aumentati* ³	Molto comune
	Albumina sierica diminuita *	Molto comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Comune
Patologie del sistema nervoso	Vertigini	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Dolore addominale ⁴	Comune
	Nausea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Molto comune
	Edema periferico ⁵	Molto comune

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
---	----------	--------

* Vedere il paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate

- 1 Include Herpes zoster e Herpes zoster oticus; valutazione e frequenza basate su studi di fase 2 e 3 controllati con placebo completati e che hanno interessato numerose indicazioni
- 2 Include polmonite e bronchite
- 3 Comprende ipercolesterolemia, aumento delle lipoproteine a bassa densità, colesterolo ematico aumentato e iperlipidemia.
- 4 Comprende dolore addominale e dolore addominale superiore.
- 5 Comprende edema periferico, edema e tumefazione periferica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Nello studio clinico di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo in gMG, il tasso complessivo di infezioni è risultato lo stesso nei pazienti del gruppo nipocalimab e in quelli del gruppo placebo (42 [42,9%] in ciascun gruppo). La maggior parte dei casi era di gravità da lieve a moderata e non ha portato all'interruzione del trattamento con nipocalimab. L'infezione delle vie urinarie è stata segnalata in 5 pazienti (5,1%) del gruppo nipocalimab rispetto a 0 pazienti (0%) del gruppo placebo. Gli eventi di infezione delle vie urinarie sono stati di gravità lieve (3 [3,1%]) e moderata (2 [2,0%]). Polmonite o bronchite sono state segnalate in 5 pazienti (5,1%) nel gruppo nipocalimab rispetto a 2 pazienti (2,0%) nel gruppo placebo.

Lipidi aumentati

In pazienti adulti e adolescenti con gMG che hanno ricevuto nipocalimab, sono stati osservati aumenti dei livelli di lipidi nella maggior parte dei pazienti. Negli adulti, il 30% presentava livelli di colesterolo totale marcatamente anomali ($\geq 6,2$ mmol/L) emergenti dal trattamento rispetto al 4% nel gruppo placebo. La variazione media rispetto al basale nei valori a digiuno di colesterolo totale, lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità e LDL ha raggiunto un picco alla Settimana 4, quindi è diminuita e si è stabilizzata entro la Settimana 24, con un aumento medio rispettivamente pari a 0,37 mmol/L, 0,12 mmol/L e 0,19 mmol/L. Tra i pazienti con valori di LDL $< 4,1$ mmol/L prima dell'avvio del trattamento, l'11,3% di quelli trattati con nipocalimab presentava valori di LDL $\geq 4,1$ mmol/L alla Settimana 24 rispetto al 4,6% dei pazienti trattati con placebo. Vedere paragrafo 4.4.

Diminuzione dei livelli plasmatici di albumina

Nello studio clinico di fase 3 in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti con gMG, la variazione percentuale media (SD) rispetto al basale nei livelli di albumina sierica durante la fase in doppio cieco è stata di -8,4% (5,27%) alla settimana 2 e -7,2% (5,37%) alla settimana 24 nei pazienti trattati con nipocalimab rispetto a -0,5% (6,29%) alla settimana 2 e -2,1% (7,08%) alla settimana 24 nei pazienti trattati con placebo. Nessun paziente ha mostrato livelli di albumina sierica più basso del limite inferiore di normalità (LLN=33 g/L) nel doppio cieco, o livelli di albumina sierica molto bassi (≤ 20 g/L) nei periodi in doppio cieco o in aperto.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di nipocalimab è stata valutata in uno studio in aperto che includeva pazienti adolescenti con gMG di età pari o superiore a 12 anni (n = 8) fino a 24 settimane (vedere paragrafo 5.1). Non sono state individuate differenze significative nel profilo di sicurezza tra pazienti adulti e adolescenti. L'aumento dei livelli di lipidi nei pazienti adolescenti ha seguito una tendenza simile a quella osservata nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione endovenosa di dosi singole fino a 60 mg/kg non ha portato all'osservazione di alcuna tossicità limitante la dose. Non sono noti segni e sintomi specifici del sovradosaggio con nipocalimab. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per rilevare eventuali reazioni avverse e di avviare immediatamente un trattamento sintomatico e di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, anticorpi monoclonali, codice ATC: L04AL03.

Meccanismo d'azione

Nipocalimab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano che riconosce in maniera specifica il sito di legame per il frammento Fc delle IgG a livello di FcRn, mostrando elevata specificità ed elevata affinità sia a pH neutro (extracellulare) sia a pH acido (intracellulare), determinando una riduzione delle IgG circolanti, compresi gli autoanticorpi IgG, senza influire su altre immunoglobuline (IgA, IgE o IgM). Non è stato evidenziato alcun impatto clinicamente significativo di nipocalimab sui livelli circolanti di albumina, che si lega a un sito diverso di FcRn.

Gli autoanticorpi IgG sono la causa alla base della patogenesi della MG. Gli autoanticorpi IgG compromettono la trasmissione neuromuscolare legandosi ad AChR, MuSK o LRP4.

Nipocalimab riduce il trasferimento placentare di IgG dalla madre al feto (vedere paragrafo 4.6).

Effetti farmacodinamici

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti con gMG, la somministrazione endovenosa di nipocalimab alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2) ha prodotto una rapida e significativa riduzione delle concentrazioni sieriche di IgG totali del 75% rispetto al basale entro 2 settimane dall'inizio del trattamento, seguita da una riduzione sostenuta del 70% circa rispetto al basale dalla Settimana 4 fino alla Settimana 24. Sono state osservate riduzioni dose-dipendenti simili in tutte le sottoclassi di IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Immunizzazioni (vaccinazioni)

L'impatto di nipocalimab sulla risposta vaccinale T-dipendente (Tdap) o T-indipendente (PPSV23) è stato valutato in uno studio randomizzato in aperto su partecipanti sani (n=15 per il gruppo di controllo, n=16 per nipocalimab). Nel gruppo con nipocalimab i partecipanti hanno ricevuto nipocalimab alla Settimana 0 (30 mg/kg IV), alla Settimana 2 (15 mg/kg IV) e alla Settimana 4 (15 mg/kg IV), e Tdap e PPSV23 sono stati somministrati per via sottocutanea 3 giorni dopo la prima dose di nipocalimab.

I partecipanti sono stati in grado di sviluppare una risposta IgG specifica a questi vaccini, ma i livelli di anticorpi IgG specifici del vaccino sono diminuiti durante il trattamento con nipocalimab con un recupero a livelli simili a quelli del gruppo di controllo dopo la cessazione del trattamento. I livelli IgG specifici anti-TT (tossoidi tetanici) sono mostrati nella Tabella 3. Nei partecipanti che hanno ricevuto nipocalimab, i livelli delle IgG specifiche anti-TT hanno raggiunto la risposta di picco alla Settimana 2, diminuita alla Settimana 4 e poi nuovamente aumentata alla Settimana 16, 12 settimane dopo l'ultima dose di nipocalimab alla Settimana 4. I livelli delle IgG specifiche anti-PCP (polisaccaride capsulare pneumococcico) hanno seguito un andamento simile nel tempo. Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Tabella 3. Livelli di IgG anti-TT (media±SE) nel tempo

Tempo di rilevazione	Nipocalimab (n=16) IU/mL	Controllo (n=15) IU/mL
Basale	1,97±0,612	2,38±0,538
Settimana 2	3,38±0,325	4,92±0,619
Settimana 4	1,63±0,269	4,56±0,591
Settimana 8 (4 settimane dopo l'ultima dose)	2,39±0,491	3,87±0,538
Settimana 16 (12 settimane dopo l'ultima dose)	2,53±0,223	3,20±0,474

Immunogenicità

Sono stati rilevati molto frequentemente bassi titoli di anticorpi anti-farmaco (ADA). Tuttavia, non è stato documentato alcun impatto degli ADA su farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia o sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio MOM-M281-011 (adulti)

La sicurezza e l'efficacia di nipocalimab per il trattamento di adulti con gMG sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane. I pazienti partecipanti a questo studio potevano successivamente accedere a una fase di estensione in aperto durante la quale tutti i pazienti hanno ricevuto nipocalimab.

Lo studio ha arruolato pazienti che soddisfacevano i seguenti criteri principali allo screening:

- Classe II-IV secondo la classificazione clinica della Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- Punteggio totale sulla scala MG-Attività della vita quotidiana (MG-Activities of Daily Living - MG-ADL) ≥ 6
- In trattamento con dosaggio stabile di terapia standard (SoC) prima del basale, inclusi inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE), steroidi o terapie immunosoppressive non steroidee (NSIST), in combinazione o da soli.

In totale, 196 pazienti (con o senza autoanticorpi) sono stati randomizzati a ricevere nipocalimab più SoC (n = 98) o placebo più SoC (n = 98). Di questi, 153 pazienti erano anticorpo-positivi (n = 77 nel gruppo nipocalimab, n = 76 nel gruppo placebo). I pazienti sono stati trattati con nipocalimab alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

Dei 153 pazienti anticorpo-positivi, l'88% era positivo agli anticorpi anti-AChR, il 10% agli anticorpi anti-MuSK e il 2% agli anticorpi anti-LRP4. Le caratteristiche basali erano simili tra i gruppi di trattamento, compresi l'età mediana allo screening (52 [20-81] anni, 24% pazienti di età ≥ 65 anni), il tempo mediano dalla diagnosi (6 [0-38] anni), il sesso (60% di sesso femminile) e l'etnia (63% bianchi,

32% asiatici). Il punteggio totale medio MG-ADL era 9,2 e il punteggio totale medio sulla scala Quantitativa relativa alla Miastenia Gravis era 15,4.

Al basale, oltre il 97% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento riceveva dosi stabili di terapia SoC di base. Durante il trattamento, l'85% era in terapia con inibitori dell'AChE, il 66% con steroidi e il 54% con terapie immunosoppressive non steroidee (NSIST) a dosi stabili.

L'efficacia di nipocalimab è stata misurata utilizzando la Scala delle Attività della vita quotidiana nella Miastenia Gravis (MG-ADL), che valuta l'impatto della gMG sulle funzioni quotidiane. Il punteggio totale va da 0 a 24 e punteggi più alti indicano un grado maggiore di compromissione. In questo studio, una risposta nella MG-ADL era definita come una riduzione ≥ 2 punti del punteggio MG-ADL totale rispetto al basale. L'efficacia di nipocalimab è stata valutata anche utilizzando il punteggio totale della scala Quantitativa relativa alla Miastenia Gravis (QMG), che misura la debolezza muscolare. Il punteggio totale possibile può variare da 0 a 39 e punteggi più alti indicano una compromissione più grave. Una risposta nel QMG era definita come una riduzione ≥ 3 punti del punteggio QMG totale rispetto al basale.

Nella Tabella 4 sono illustrati i risultati chiave di efficacia relativi all'endpoint primario e ai principali endpoint dello studio. È stata osservata una differenza statisticamente significativa a favore di nipocalimab in termini di variazioni nei punteggi MG-ADL e QMG rispetto al basale.

Tabella 4. Riepilogo delle risposte cliniche primarie e secondarie principali

	Nipocalimab (n = 77) Media LS (SE)	Placebo (n = 76) Media LS (SE)	Nipocalimab rispetto a placebo Differenza media LS (CI al 95%)	P-value
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
Responder MG-ADL in base alla variazione media alle Settimane 22, 23 e 24 ³	68,8%	52,6%	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
Responder MG-ADL dalla Settimana 4 fino alla Settimana 24 ⁴	55,8%	26,3%	29,5 (14,7, 44,4)	-
Miglioramento $\geq 50\%$ del punteggio MG-ADL in base alla variazione media alle Settimane 22, 23 e 24 ⁵	46,8%	25,0%	21,8 (7,0, 36,6)	-

¹ Variazione media rispetto al basale alle Settimane 22, 23 e 24.

² Variazione media rispetto al basale alle Settimane 22 e 24.

³ La variazione media alle Settimane 22, 23 e 24 corrisponde a un miglioramento di almeno 2 punti rispetto al basale.

⁴ Miglioramento di almeno 2 punti del punteggio totale MG-ADL alla Settimana 4 e alla Settimana 24, e un miglioramento di almeno 2 punti dalla Settimana 6 fino alla Settimana 23, con un massimo consentito di 2 scostamenti non consecutivi (miglioramento inferiore a 2 punti).

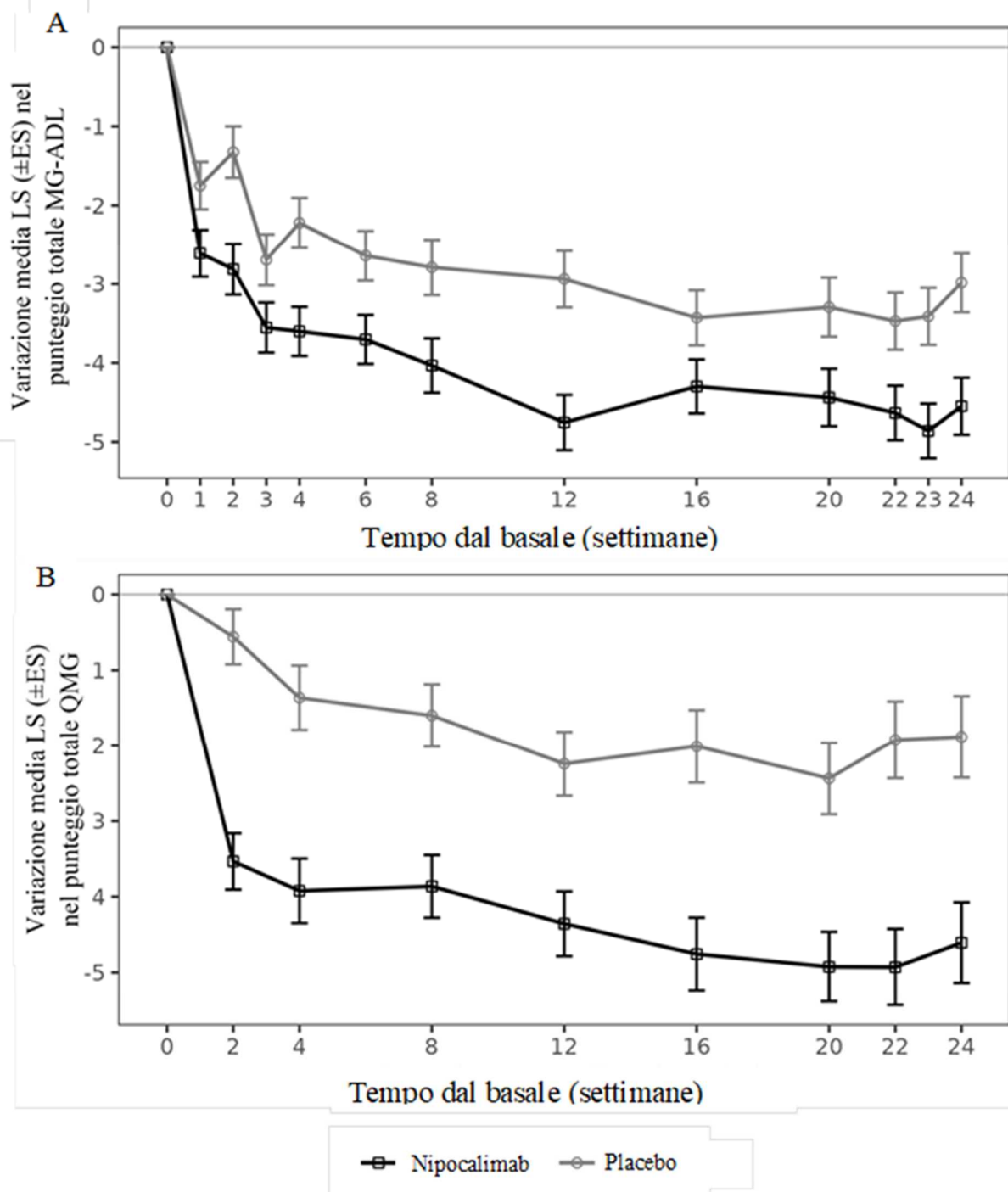
⁵ La variazione media alle Settimane 22, 23 e 24 corrisponde a un miglioramento almeno del 50% rispetto al basale.

Risposta nel tempo (fase in doppio cieco)

I miglioramenti con nipocalimab rispetto al placebo sono stati osservati fino alla Settimana 24.

Nella Figura 1 è illustrato l'andamento temporale della risposta in relazione all'endpoint di efficacia primario (MG-ADL) e all'endpoint di efficacia secondario (QMG).

Figura 1: Variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale nel punteggio totale MG-ADL (A) e nel punteggio totale QMG (B) nell'arco di 24 settimane



Nel tempo, una percentuale maggiore di pazienti ha ottenuto risposte sostenute alla scala MG-ADL (miglioramento ≥ 2 punti dalla Settimana 2 fino alla Settimana 24) e QMG (miglioramento ≥ 3 punti dalla Settimana 2 fino alla Settimana 24) nel gruppo nipocalimab (rispettivamente 45,5% e 33,8%) rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 21,1% e 7,9%).

Risposta nel tempo (fase di estensione in aperto)

Dei 153 pazienti positivi agli anticorpi nella fase in doppio cieco controllata con placebo, 137 sono entrati nella fase di estensione in aperto per ricevere nipocalimab. Al momento dell'analisi, nei pazienti inizialmente trattati con nipocalimab durante la fase in doppio cieco e che avevano continuato a ricevere nipocalimab durante le prime 48 settimane (n = 52) e 84 settimane (n = 20) della fase di estensione in aperto, i miglioramenti medi dei punteggi totali MG-ADL e QMG risultavano mantenuti.

Popolazione pediatrica

Studio 80202135MYG2001 (coorte dei pazienti adolescenti)

La farmacodinamica, la farmacocinetica e l'efficacia di nipocalimab per il trattamento della gMG in pazienti adolescenti sono valutate alla Settimana 24 in uno studio in aperto in corso.

I principali criteri di inclusione dello studio sono i seguenti:

- Classe II-IV secondo la classificazione clinica MGFA
- Positività per gli autoanticorpi anti-AChR o anti-MuSK
- In trattamento con dosaggio stabile di terapia standard (SoC) prima dello screening, compresi inibitori dell'AChE, steroidi o NSIST, in combinazione o da soli.

Otto pazienti presentavano un'età mediana di 13,5 anni allo screening (intervallo 12-16 anni) e un tempo mediano dalla diagnosi di 3,6 anni (intervallo 0,8-11,5). Sette pazienti erano di sesso femminile; 5 asiatici, 1 nero e 2 di etnia non nota. Il punteggio totale medio (DS) MG-ADL al basale era 4,4 (2,26), mentre il punteggio totale medio (DS) QMG era 13,3 (4,13). Tutti i pazienti erano positivi agli anticorpi anti-AChR. Al basale, 4 pazienti erano in terapia con inibitori dell'AChE, 6 con steroidi e 7 con NSIST a dosi stabili.

Sette degli 8 pazienti adolescenti sono stati valutati fino alla Settimana 24 e hanno ricevuto nipocalimab alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2). L'endpoint primario era l'effetto di nipocalimab sulle IgG sieriche totali. Alla Settimana 24, la mediana della riduzione percentuale pre-infusione delle IgG totali rispetto al basale (n = 7) è risultata pari al 73,3%, coerentemente con la riduzione delle IgG osservata nello studio sulla gMG negli adulti. La variazione media (DS) alla Settimana 24 del punteggio MG-ADL era -2,57 (0,535) e la variazione media alla Settimana 24 era del punteggio QMG era -4,93 (3,81).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imaavy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della miastenia gravis (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio (DS) è risultato pari a 2,84 (0,63) L o 0,0359 (0,0087) L/kg.

Biotrasformazione

Si ritiene che nipocalimab venga scomposto da enzimi proteolitici in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche analoghe delle IgG endogene.

Eliminazione

Nipocalimab presenta una farmacocinetica concentrazione-dipendente. Dopo una singola somministrazione endovenosa di nipocalimab di 15 mg/kg, la clearance media è di 0,0627 L/h e l'emivita di 29,3 ore. Dopo l'interruzione della somministrazione, le concentrazioni sieriche di IgG si sono ristabilite verso i livelli basali entro circa 8 settimane.

Linearità/Non linearità

Nipocalimab presenta una farmacocinetica non lineare, dose-dipendente. Dopo una singola infusione endovenosa di nipocalimab a dosi comprese tra 0,3 e 60 mg/kg in soggetti sani, la C_{max} è aumentata proporzionalmente alla dose, mentre l'AUC è aumentata in modo maggiore rispetto alla dose.

A causa dell'emivita relativamente breve di nipocalimab, la somministrazione a dosi ripetute secondo la dose di mantenimento raccomandata (vedere paragrafo 4.2) non produce alcun accumulo di farmaco nel tempo.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di nipocalimab è stata valutata in pazienti adolescenti dai 12 ai 17 anni di età con gMG (n = 8). Dopo trattamento con nipocalimab alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2), le concentrazioni sieriche di nipocalimab dei pazienti adulti con gMG erano comparabili a quelle dei pazienti adolescenti con gMG (Tabella 5).

Tabella 5. Concentrazioni sieriche di nipocalimab in pazienti adulti e adolescenti con gMG

Punto temporale	Parametro di esposizione	Adolescenti (n=8) Mediana (intervallo IQ)	Adulti (n =97) Mediana (intervallo IQ)
Dose iniziale	$C_{\text{coi,ld}}$ (µg/mL)	701 (673, 922)	864 (774, 1 000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ (µg/mL)	0,01 (BQL, 0,02)	0,02 (BQL, 0,03)
Dosi di mantenimento	$C_{\text{coi,ss}}$ (µg/mL)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ (µg/mL)	BQL	BQL

BQL = al di sotto del limite di quantificazione (ad es., <0,01 µg/mL); $C_{\text{coi,ld}}$ = concentrazione al termine dell'infusione dopo una dose iniziale di 30 mg/kg; $C_{\text{trough,ld}}$ = concentrazione pre-dose alla Settimana 2 dopo una dose iniziale di 30 mg/kg; $C_{\text{coi,ss}}$ = concentrazioni al termine dell'infusione allo stato stazionario dopo dosi di mantenimento ogni due settimane di 15 mg/kg; $C_{\text{trough,ss}}$ = concentrazione pre-dose allo stato stazionario dopo dosi di mantenimento ogni due settimane di 15 mg/kg; IQ=interquartile

Anziani

Gli studi clinici su nipocalimab non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per stabilire se essi rispondano in modo diverso rispetto a pazienti adulti più giovani. Non sono state osservate differenze evidenti in termini di clearance e volume di distribuzione nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti di età < 65 anni, a suggerire che non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Età, sesso ed etnia

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione volta a valutare gli effetti di età, sesso ed etnia non ha indicato alcun impatto clinicamente rilevante di queste covariate sull'esposizioni di nipocalimab.

Peso corporeo

Il peso corporeo ha un impatto sull'esposizione sistemica a nipocalimab. La dose raccomandata basata sul peso (in mg/kg) tiene conto delle differenze nel peso dei pazienti.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione renale. Non si prevede che la compromissione renale influisca sulla farmacocinetica di nipocalimab. In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, la funzione renale non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla clearance apparente di nipocalimab. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica. Nipocalimab non viene metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 e, pertanto, non si prevede che la compromissione epatica influisca sulla farmacocinetica di nipocalimab. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso partecipanti con compromissione epatica lieve e un numero limitato di partecipanti con compromissione epatica moderata, non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulla clearance apparente di nipocalimab. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

In uno studio a dosi ripetute della durata di 6 mesi, non sono stati osservati effetti avversi correlati a nipocalimab sulla fertilità maschile e femminile in scimmie cynomolgus non gravide, valutato in base alle alterazioni degli organi riproduttivi (peso e istopatologia degli organi). Tutti gli esemplari di sesso femminile e l'80% degli esemplari di sesso maschile, alla dose più alta testata, hanno raggiunto la maturità sessuale durante il periodo di trattamento di 6 mesi, in cui sono stati valutati livelli di esposizione fino a 44 volte superiori a quelli previsti in pazienti trattati con la dose di mantenimento raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio potenziato sullo sviluppo pre- e post-natale in cui scimmie cynomolgus (macachi) gravide sono state esposte per via endovenosa a nipocalimab durante la fine del primo, il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, il 16% (4/25) delle placente ha mostrato ampi infarti placentari centrali e trombosi delle arterie spirali materne. Tre dei 4 casi di infarto placentare sono stati associati a perdite fetali nel secondo o nel terzo trimestre. È possibile che gli infarti placentari osservati nelle scimmie cynomolgus gravide siano correlati all'immunogenicità materna. La rilevanza clinica di questi reperti non è nota. I livelli di esposizione a nipocalimab (AUC) nelle scimmie cynomolgus gravide hanno raggiunto almeno da 5 a 24 volte il livello di esposizione previsto nelle donne non gravide in base alla posologia di mantenimento raccomandata (vedere paragrafo 4.2). Non sono state sollevate preoccupazioni riguardo allo sviluppo pre- o post-natale. I feti e i lattanti delle madri trattate hanno mostrato un'esposizione trascurabile a nipocalimab materno, ma presentavano bassi livelli di IgG alla nascita. I livelli di IgG nei neonati si sono ristabiliti entro 6 mesi. Non vi è stato alcun impatto negativo sulla funzione immunitaria dei neonati delle madri trattate, come valutato mediante un test di risposta anticorpale T-dipendente.

Il potenziale mutageno di nipocalimab non è stato valutato; tuttavia, non si prevede che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con nipocalimab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina cloridrato
Istidina
Istidina monoclorigrato monoidrato
Metionina
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni.

Dopo la diluizione

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda il rischio di contaminazioni microbiche, la soluzione diluita preparata (vedere paragrafo 6.6) deve essere usata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. Se non è possibile procedere immediatamente alla somministrazione, la soluzione diluita può essere refrigerata per un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, con ulteriori 12 ore di conservazione, incluso il tempo di infusione, a temperatura ambiente, tra 15 °C e 30 °C. Non congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,62 mL di concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino monouso di vetro di Tipo 1 con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 300 mg di nipocalimab. Confezione da 1 flaconcino.

6,5 mL di concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino monouso di vetro di Tipo 1 con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 1 200 mg di nipocalimab. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i flaconcini monodose di Imaavy devono essere diluiti in una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Preparazione

Preparare la soluzione per infusione utilizzando una tecnica asettica, come di seguito descritto:

- In base al peso attuale del paziente, calcolare la dose (mg), il volume totale (mL) di concentrato richiesto e il numero di flaconcini necessari per la dose singola iniziale raccomandata di 30 mg/kg o 15 mg/kg per le dosi successive ogni 2 settimane. Ogni flaconcino ha una concentrazione di 185 mg/mL.
- Controllare che la soluzione in ogni flaconcino sia da incolore a leggermente marroncina, da limpida a leggermente opalescente e priva di particelle visibili. Non utilizzare se sono presenti particelle visibili o se la soluzione ha un colore diverso rispetto a quello atteso (da incolore a leggermente marroncino). Non agitare.
- Prelevare delicatamente dal(i) flaconcino(i) il volume di concentrato calcolato. Gettare eventuali quote inutilizzate dei flaconcini.
- Diluire il volume totale del concentrato prelevato aggiungendolo a una sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per pazienti che pesano almeno 40 kg o a una sacca per infusione contenente 100 mL di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per pazienti che pesano meno di 40 kg. Utilizzare esclusivamente sacche per infusione in poliolefina, polipropilene o polivinilcloruro.
- Capovolgere delicatamente la sacca per infusione almeno dieci volte per miscelare la soluzione. Non agitare.
- Verificare mediante ispezione visiva di aver ottenuto una soluzione uniforme. Non utilizzare in presenza di particolato o alterazioni del colore.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita mediante infusione endovenosa utilizzando un set di infusione con filtro in linea o aggiuntivo, sterile, apirogeno, a basso legame proteico, realizzato in polietersolfone o polisolfone (dimensione dei pori pari o inferiore a 0,2 micrometri). I set di somministrazione devono essere in polibutadiene, polietilene, poliuretano, polipropilene o polivinilcloruro.
- Non infondere il concentrato diluito contemporaneamente ad altri agenti nella stessa linea endovenosa.
- Somministrare l'infusione per via endovenosa nell'arco di circa 30 minuti per la dose iniziale (30 mg/kg) e circa 15 minuti per le dosi successive (15 mg/kg).
- Se si verifica una reazione avversa durante la somministrazione, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione dell'operatore sanitario.

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1989/001

EU/1/25/1989/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB, Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio viene modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA (300 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imaavy 185 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
nipocalimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 1,62 mL contiene 300 mg di nipocalimab (185 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: arginina cloridrato, istidina, istidina monocloridrato monoidrato, metionina, E433, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

concentrato per soluzione per infusione
300 mg/1,62 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1989/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (300 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Imaavy 185 mg/mL concentrato sterile
nipocalimab
Uso EV dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 mg/1,62 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA (1 200 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imaavy 185 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
nipocalimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 6,5 mL contiene 1 200 mg di nipocalimab (185 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: arginina cloridrato, istidina, istidina monocloridrato monoidrato, metionina, E433, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

concentrato per soluzione per infusione
1 200 mg/6,5 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1989/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (1 200 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Imaavy 185 mg/mL concentrato sterile
nipocalimab
Uso EV dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 200 mg/6,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Imaavy 185 mg/mL concentrato per soluzione per infusione nipocalimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Imaavy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Imaavy
3. Come usare Imaavy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Imaavy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Imaavy e a cosa serve

Cos'è Imaavy

Imaavy contiene il principio attivo nipocalimab. Nipocalimab si lega a una proteina del corpo chiamata FcRn. Legandosi a FcRn, nipocalimab riduce il livello di autoanticorpi IgG. Gli autoanticorpi IgG sono proteine del sistema immunitario di una persona che attaccano parti del suo corpo per errore.

A cosa serve Imaavy

Imaavy viene usato insieme alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti e pazienti adolescenti dai 12 anni di età in su con miastenia gravis generalizzata (gMG), una malattia autoimmune che causa debolezza muscolare e può colpire più gruppi muscolari del corpo. La condizione può causare anche respiro affannoso, estrema stanchezza e difficoltà di deglutizione.

Nei pazienti con gMG, gli autoanticorpi IgG attaccano e danneggiano alcune proteine delle cellule nervose chiamate recettori dell'acetilcolina. A causa di questo danno, i nervi non riescono a far contrarre normalmente i muscoli come al solito, con conseguente debolezza muscolare e difficoltà di movimento. Legandosi alla proteina FcRn e riducendo i livelli di autoanticorpi, Imaavy può migliorare la capacità dei muscoli di contrarsi, alleviare i sintomi della malattia e ridurre il loro impatto sulle attività quotidiane.

2. Cosa deve sapere prima di usare Imaavy

Non usi Imaavy

- se è allergico a nipocalimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Reazioni all'infusione e reazioni allergiche

Imaavy contiene una proteina che può causare reazioni quali cefalea, nausea, eruzione cutanea, stanchezza, brividi, arrossamento della pelle e capogiro in alcune persone. Lei sarà monitorato per rilevare eventuali segni di una reazione all'infusione o una reazione allergica seria (anafilattica) durante il trattamento e per almeno 30 minuti dopo. I segni di una reazione allergica grave includono: gonfiore del viso, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile deglutire o respirare, respiro affannoso, sensazione di perdita di coscienza o eruzione cutanea. Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.

Infezioni

Il trattamento con Imaavy può ridurre la resistenza naturale alle infezioni. Prima di iniziare o durante il trattamento con questo medicinale, informi il medico se presenta eventuali sintomi di infezione (come febbre, brividi o tremori, tosse o mal di gola).

Il trattamento con Imaavy può consentire la ricomparsa dell'infezione da herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio). Informi il medico se presenta eruzioni cutanee dolorose con comparsa di vesciche perché potrebbero essere segni dell'infezione da herpes zoster.

Esami di monitoraggio aggiuntivi

Dopo il trattamento con Imaavy il medico la sottoporrà a esami del sangue per verificare i livelli di grassi nel sangue (colesterolo) (vedere paragrafo 4).

Vaccinazioni

Informi il medico se ha ricevuto un vaccino nelle ultime 4 settimane o se ha in programma di riceverlo entro breve tempo (entro un paio di settimane).

Bambini

Imaavy non è destinato all'uso in bambini sotto i 12 anni di età, perché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Imaavy

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Imaavy, se assunto insieme ad altri medicinali come anticorpi terapeutici o immunoglobuline, può ridurne l'efficacia. Altri trattamenti, come ad esempio lo scambio plasmatico (plasmaferesi) possono compromettere l'effetto di Imaavy.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Ci sono poche informazioni sull'uso di Imaavy in gravidanza o durante l'allattamento. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Imaavy alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Imaavy contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,97 mg (flaconcino da 300 mg) o 3,9 mg (flaconcino da 1 200 mg) di polisorbato 80 in ogni flaconcino monouso, equivalente a 0,60 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Imaavy

Il trattamento sarà somministrato dal medico o da un altro operatore sanitario.

Quale dose di Imaavy riceverà e con quale frequenza

La dose che riceverà dipenderà dal suo peso corporeo e sarà somministrata direttamente nel sangue mediante infusione (fleboclisi) in vena ogni 2 settimane.

Se riceve più Imaavy di quanto deve

La dose di questo medicinale sarà attentamente calcolata dal medico. Se sospetta di aver accidentalmente ricevuto una dose di Imaavy superiore a quella prescritta, contatti il medico per chiedere consiglio.

Se dimentica un appuntamento per la terapia con Imaavy

Se dimentica un appuntamento, contatti immediatamente il medico per chiedere consiglio e consulti la sezione seguente “Se interrompe il trattamento con Imaavy”.

Se interrompe il trattamento con Imaavy

La sospensione o l'interruzione definitiva del trattamento con Imaavy può causare la ricomparsa dei sintomi di gMG. Consulti il medico prima di interrompere Imaavy. Il medico le parlerà dei possibili effetti indesiderati e rischi. Il medico potrebbe tenerla sotto stretto controllo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il medico le parlerà dei possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e i benefici di Imaavy prima dell'inizio del trattamento.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- alti livelli di lipidi (grassi) o colesterolo nel sangue
- diminuzione del livello di 'albumina' (una proteina) nel sangue
- spasmi muscolari
- mani, caviglie o piedi gonfi (edema periferico)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione delle vie urinarie (può causare dolore o sensazione di bruciore durante la minzione)
- infezione toracica (come polmonite o bronchite)
- fuoco di Sant'Antonio (infezione da virus dell'herpes zoster)
- difficoltà a dormire (insonnia)
- capogiro

- diarrea
- dolore alla pancia (addominale)
- nausea
- febbre

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'**allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Imaavy

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Imaavy

Il principio attivo è nipocalimab.

- Ogni flaconcino da 1,62 mL contiene 300 mg di nipocalimab (185 mg/mL).
- Ogni flaconcino da 6,5 mL contiene 1 200 mg di nipocalimab (185 mg/mL).

Gli altri componenti sono: arginina cloridrato, istidina, istidina monocloridrato monoidrato, metionina, polisorbato 80 (E433), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Imaavy e contenuto della confezione

Imaavy è disponibile come concentrato sterile per soluzione per infusione (300 mg o 1 200 mg in un flaconcino, confezione da 1).

Imaavy è un liquido. Da incolore a leggermente brunoastro, da limpido a leggermente opalescente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: + 356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: + 357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

1. Come viene fornito Imaavy?

I flaconcini contengono:

- 300 mg di nipocalimab in 1,62 mL di concentrato per soluzione per infusione OPPURE
- 1 200 mg di nipocalimab in 6,5 mL di concentrato per soluzione per infusione.

La concentrazione è 185 mg di nipocalimab/mL in tutti i flaconcini.

2. Prima della somministrazione

Imaavy deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato utilizzando una tecnica asettica.

In base alla formula riportata nella tabella sottostante, calcolare quanto segue:

- La dose di Imaavy richiesta si basa sul peso corporeo del paziente alla dose singola iniziale raccomandata di 30 mg/kg o alla dose di mantenimento di 15 mg/kg.
- Il volume di concentrato richiesto viene calcolato in base alla concentrazione di 185 mg/mL. Ogni flaconcino contiene 300 mg o 1 200 mg di nipocalimab.
- Il numero di flaconcini necessari viene calcolato in base al volume di concentrato.

Tabella 1. Formula

Passaggio 1: calcolare la dose (mg)	30 mg/kg (dose singola iniziale) o 15 mg/kg (dose di mantenimento) x peso (kg)
Passaggio 2: calcolare il volume di concentrato (mL)	dose (mg) ÷ 185 mg/mL
Passaggio 3: calcolare il numero di flaconcini	volume di concentrato (mL) ÷ 1,62 o 6,5 mL

3. Preparazione e somministrazione

- Non somministrare per via endovenosa rapida o mediante iniezione in bolo.
- Somministrare solo mediante infusione endovenosa come descritto di seguito.

Preparazione

- Controllare che la soluzione in ogni flaconcino sia da incolore a leggermente marroncina, da limpida a leggermente opalescente e priva di particelle visibili. Non utilizzare se sono presenti particelle visibili o se la soluzione ha un colore diverso rispetto a quello atteso (da incolore a leggermente marroncina). Non agitare i flaconcini.
- Prelevare delicatamente dal(i) flaconcino(i) il volume di concentrato calcolato. Gettare eventuali quote inutilizzate dei flaconcini.
- Diluire il volume totale del concentrato prelevato aggiungendolo a una sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per pazienti che pesano almeno 40 kg, o a una sacca per infusione contenente 100 mL di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per pazienti che pesano meno di 40 kg. Utilizzare esclusivamente sacche per infusione in poliolefina, polipropilene o polivinilcloruro.
- Capovolgere delicatamente la sacca per infusione almeno 10 volte per miscelare la soluzione. Non agitare.

- Verificare mediante ispezione visiva di aver ottenuto una soluzione uniforme. Non utilizzare in presenza di particolato o alterazioni del colore.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita mediante infusione endovenosa utilizzando un set per infusione con filtro in linea o aggiuntivo, sterile, apirogeno, a basso legame proteico, realizzato in polietersolfone o polisolfone (dimensione dei pori pari o inferiore a 0,2 micrometri). I set di somministrazione devono essere in polibutadiene, polietilene, poliuretano, polipropilene o polivinilcloruro.
- Non infondere il concentrato diluito contemporaneamente con altri agenti nella stessa linea endovenosa.
- Somministrare l'infusione per via endovenosa nell'arco di circa 30 minuti per la dose iniziale (30 mg/kg) e circa 15 minuti per le dosi successive (15 mg/kg).
- Se si verifica una reazione avversa durante la somministrazione, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione dell'operatore sanitario.
- Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda il rischio di contaminazioni microbiche, la soluzione diluita preparata deve essere usata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. Se non è possibile procedere immediatamente alla somministrazione, la soluzione diluita può essere refrigerata per un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, con ulteriori 12 ore di conservazione a temperatura ambiente, incluso il tempo di infusione, tra 15 °C e 30 °C. Non congelare.

4. Precauzioni particolari per la manipolazione e la conservazione

Conservare i flaconcini in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino al momento dell'uso. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.