

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imaavy 185 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui ml yra 185 mg nipokalimabo (*nipocalimabum*).

Viename 1,62 ml flakone yra 300 mg nipokalimabo.

Viename 6,5 ml flakone yra 1 200 mg nipokalimabo.

Nipokalimabas yra visiškai žmogaus imunoglobulino G1 monokloninis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 0,97 mg (300 mg flakone) arba 3,9 mg (1 200 mg flakone) polisorbato 80, tai atitinka 0,60 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Bespalvis ar rusvas skaidrus ar šiek tiek opalinis tirpalas, pH yra 6,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imaavy skirtas papildyti standartinį generalizuotos miastenijos (GM) gydymą suaugusiems pacientams ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kuriems yra nustatytų antikūnų prieš acetilcholino receptorių (AChR) arba prieš raumenims specifinę tirozinkinazę (angl. *muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi prižiūrėti gydytojas, turintis pacientų, kuriems yra nervų ir raumenų sutrikimai, gydymo patirties, o vaistinį preparatą turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimo planas pateiktas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimo planas

Populiacija	Rekomenduojama dozė (i.v.)	
	Pradinė vienkartinė dozė	Palaikomoji dozė (kas 2 savaites)
Suaugusieji ir paaugliai (12 metų ir vyresni)	30 mg/kg	15 mg/kg

Praleista (-os) dozė (-ės)

Jei praleidžiama suplanuota infuzija, palaikomąją dozę reikia suleisti kuo greičiau. Po to vėl grįžtama prie dozavimo kas 2 savaites.

Ypatingos populiacijos*Senyviems pacientams*

65 metų ir vyresniems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Nipokalinimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neiširti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas turi būti leidžiamas tik į veną infuzijos būdu per sistemą su filtru arba su papildomu filtru, kaip aprašyta 6.6 skyriuje. Negalima į veną leisti srove arba boliusu.

Pradinę vienkartinę vaistinio preparato dozę reikia suleisti per apytiksliai 30 minučių, o palaikomąją dozę reikia suleisti per apytiksliai 15 minučių.

Po kiekvienos infuzijos pacientus reikia 30 minučių stebėti, ar nepasireiškia su infuzija susijusios arba padidėjusio jautrumo reakcijos požymių ar simptomų. Jeigu infuzijos metu pasireiškia nepageidaujama reakcija, infuziją galima sulėtinti arba nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Prieš vartojimą šį vaistinį preparatą reikia atskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonėsAtsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Pacientai, priskiriami V klasei pagal Amerikos generalizuotos miastenijos fondo (angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*) kriterijus

Pacientų, kurie pagal MGFA kriterijus priskiriami V klasei (kuriems pasireiškia miasteninė krizė), t. y. kai taikoma intubacija su mechanine ventiliacija arba be jos, išskyrus įprastą pooperacinę priežiūrą,

gydymas nipokalimabu netirtas. Reikia atsižvelgti į miasteninės krizės įprastinio gydymo ir gydymo nipokalimabu pradžios eiliškumą bei galimą jų sąveiką (žr. 4.5 skyrių).

Su infuzija susijusios ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Nipokalimabo vartojimas gali sukelti su infuzija susijusių ir padidėjusio jautrumo reakcijų. Dažniausiai praneštos su infuzija susijusios reakcijos buvo galvos skausmas, išbėrimas, pykinimas, nuovargis, svaigulys, šaltkrėtis ir eritema. Padidėjusio jautrumo reakcijos, apie kurias buvo pranešama dažniausiai, buvo išbėrimas, dilgėlinė ir egzema. Dauguma su infuzija susijusių ir padidėjusio jautrumo reakcijų buvo neintensyvios, lengvos arba vidutinio sunkumo ir dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo. Buvo gautas pranešimas apie anafilaksijos atvejį, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą.

Po kiekvienos infuzijos pacientus reikia 30 minučių stebėti, ar nepasireiškia su infuzija susijusios arba padidėjusio jautrumo reakcijos klinikinių požymių ir simptomų. Jeigu infuzijos metu pasireiškia sunki su infuzija susijusi ar padidėjusio jautrumo reakcija, infuziją reikia nutraukti ir, jei reikia, taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones. Reakcijai išnykus, vartojimą galima atnaujinti (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjęs lipidų kiekis kraujo plazmoje

Gydymo Imaavy metu labai dažnai pasireiškia padidėjęs lipidų kiekis kraujo plazmoje tiek paaugliams, tiek visų amžiaus grupių suaugusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Lipidų kiekis kraujo plazmoje turi būti tiriamas nuo gydymo pradžios praėjus maždaug 12 savaičių. Vėliau reikia apsvarstyti galimybę atidžiau periodiškai stebėti paauglius (12–< 18 metų) ir pacientus, kurių didelis kūno svoris / KMI (pvz., ≥ 125 kg arba $KMI > 35$ kg/m²). Vertinant, ar gydymas Imaavy turi būti tęsiamas, reikia atsižvelgti į galimą ilgalaikio neigiamo kardiovaskulinio poveikio riziką, bei atsižvelgti į kitus rizikos veiksnius ir palyginti su laukiama GM gydymo nauda. Reikia ir toliau stebėti lipidų kiekį kraujo plazmoje ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes.

Infekcijos

Kadangi nipokalimabas sukelia IgG koncentracijos sumažėjimą, gali padidėti infekcijų, įskaitant latentinės virusinės infekcijos, tokios kaip juostinė pūslelinė, rizika (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, sergantiems aktyvia infekcija, gydymą reikia atidėti, kol infekcija išnyks. Gydymo metu reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia klinikiniai infekcijos požymiai ir simptomai. Pasireiškus kliniškai reikšmingai aktyviai infekcijai, reikia skirti tinkamą gydymą ir atidėti gydymą nipokalimabu, kol infekcija praeis.

Imunizacija

Nežinoma, ar gydymo metu imunizacija gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis yra saugi ir koks yra galimas atsakas į imunizaciją šiomis vakcinomis.

Nipokalimabu gydomų pacientų skiepyti gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis nerekomenduojama. Jei skiepyti gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis būtina, šios vakcinos turi būti skiriamos likus ne mažiau kaip 4 savaitėms iki gydymo pradžios ir praėjus ne mažiau kaip 2 savaitėms po paskutinės nipokalimabo dozės.

Negyvosios vakcinos gali būti skiriamos bet kuriuo gydymo metu pagal poreikį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Visos vakcinos turi būti skiriamos pagal imunizacijos gaires.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato vienkartiname flakone yra 0,97 mg (300 mg flakone) arba 3,9 mg (1 200 mg flakone) polisorbato 80, tai atitinka 0,60 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nipokalimabo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kartu vartojamas nipokalimabas gali sumažinti vaistinių preparatų, kurie jungiasi prie žmogaus neonatalinio Fc receptoriaus (FcRn) imunoglobulino G (IgG) prisijungimo vietos (pvz., IgG vaistinių preparatų, monokloninių antikūnų IgG pagrindu, antikūnų darinių, turinčių IgG poklasio žmogaus Fc domeną, arba Fc sulieto baltymo vaistinių preparatų), sisteminę ekspoziciją.

Klinikinio sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu nipokalimabas (vienkartinė 30 mg/kg dozė į veną) atitinkamai 42 % ir 66 % sumažino fremanezumabo (visiškai IgG pagrindu pagaminto monokloninio antikūno) sisteminę C_{max} ir AUC, kai abu vaistiniai preparatai buvo vartojami tą pačią dieną. To paties tyrimo metu nipokalimabo paskyrus po 14 dienų nuo fremanezumabo dozės vartojimo, fremanezumabo C_{max} nepakito, o AUC sumažėjo 53 %.

Kito klinikinio sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu skiriant kartu nipokalimabo (15 mg/kg į veną kas 2 savaites) ir Fc sulieto baltymo etanercepto, sumažėjo etanercepto sisteminė ekspozicija (C_{max} ~9 % ir AUC ~28 %).

Jei pacientui, kuris vartoja nipokalimabą, reikia skirti vaistinių preparatų, kurie jungiasi prie FcRn IgG prisijungimo vietos, gydymą šiais vaistiniais preparatais rekomenduojama pradėti praėjus 2 savaitėms po paskutinės nipokalimabo dozės vartojimo.

Kai pacientui tokius vaistinius preparatus būtina kartu skirti ilgą laiką, reikia atidžiai stebėti, ar nesumažėja tokių vaistinių preparatų veiksmingumas, ir apsvarstyti gydymo nipokalimabu nutraukimą arba skirti kitų vaistinių preparatų.

Kitų vaistinių preparatų poveikis nipokalimabui

Plazmos pakeitimas, imunoadsorbcija ir plazmaferėzė gali sumažinti cirkuliuojančio nipokalimabo koncentraciją.

Vakcinos

Nipokalimabo poveikis nuo T ląstelių priklausomam (Tdap) arba nuo T ląstelių nepriklausomam (PPSV23) vakcinoms atsakui buvo įvertintas sveikiems savanoriams ($n = 16$). Tyrimo dalyviams susidarė specifinis IgG atsakas į šias vakcinas, bet vakcinai specifinis IgG antikūnų kiekis gydymo nipokalimabu metu sumažėjo ir nutraukus gydymą vėl padidėjo iki panašaus kiekio, koks buvo nustatytas kontrolinėje grupėje (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Nipokalimabu gydomų pacientų nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Jei skiepyti gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis būtina, šios vakcinos turi būti skiriamos likus ne mažiau kaip 4 savaitėms iki gydymo pradžios ir praėjus ne mažiau kaip 2 savaitėms po paskutinės nipokalimabo dozės (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

12 metų ir vyresni vaikai, sergantys GM

12 metų ir vyresniems paaugliams gali pasireikšti tokios pat sąveikos, kaip ir stebėtosios suaugusiųjų populiacijoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie nipokalimabo vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Duomenų apie nipokalimabo vartojimą nėščioms moterims, sergančioms GM, nėra, o duomenų iš atvirajame 2 fazės klinikiniame

tyrime, kuriame nipokalimabo vartojimas buvo tiriamas antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu, dalyvavusių 13 nėščių moterų, kurioms buvo didelė hemolizinės vaisiaus ir naujagimio ligos rizika, yra nedaug. Šio tyrimo metu motinos vartotas nipokalimabas farmakologiškai aktyvios koncentracijos naujagimių ar vaikų organizme nesudarė dėl didelio nipokalimabo afiniteto esant neutraliam (tarpląsteliniam) pH (žr. 5.1 skyrių).

Tyrimų su gyvūnais metu nipokalimabo dozes skiriant *cynomolgus* beždžionėms vėlyvučiu pirmojo nėštumo trimestro bei antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu buvo stebėti didelės apimties centrinės placentos dalies infarktai ir motinos spiralinių arterijų trombozė. Kai kuriais atvejais šie reiškiniai buvo susiję su vaisiaus praradimu. Tačiau šis tyrimas nerodo toksinio poveikio motinai arba tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio prenataliniam ar postnataliniam vystymuisi. Beždžionių jaunikliams buvo stebėtas grįžtamas nipokalimabo sukeltas IgG kiekio sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

Nėščių moterų gydymą Imaavy reikia apsvarstyti tik tada, kai klinikinė nauda yra didesnė už riziką.

Kadangi tikimasi, jog nipokalimabas sumažins motinos IgG antikūnų kiekį, yra tikėtinas ir pasyvios naujagimio apsaugos sumažėjimas. Prieš skiepijant gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis kūdikius, kurie *in utero* buvo paveikti nipokalimabo, reikia įvertinti riziką ir naudą.

Žindymas

Yra nedaug duomenų, rodančių, kad, nėštumo metu vartojant nipokalimabo, jo nedideli kiekiai išsiskiria į gydytų moterų priešpienį ir pieną iki 8 dienų po gimdymo.

Yra žinoma, kad pirmosiomis dienomis po gimdymo piene aptinkama motinos IgG, kurio kiekis po to greitai sumažėja, todėl šiuo trumpu laikotarpiu žindomiems kūdikiams rizikos atmesti negalima. Vėliau žindančių moterų gydymą Imaavy galima apsvarstyti tik tada, kai klinikinė nauda viršija riziką.

Vaisingumas

Duomenų apie nipokalimabo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo poveikio vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Imaavy gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo raumenų spazmai (12 %) ir periferinė edema (12 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 ir 3 fazės tyrimų metu nipokalimabu iš viso buvo gydyta 250 suaugusių pacientų, sergančių GM. Iš jų 205 pacientai buvo gydyti 3 fazės tyrime, įskaitant 98 pacientus gydytus dvigubai koduotos fazės metu. Iš viso 178 pacientai vartojo rekomenduojamą palaikomąją dozę (15 mg/kg kas 2 savaites, žr. 4.2 skyrių) mažiausiai 6 mėnesius, o 132 pacientai vartojo mažiausiai 12 mėnesių.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje OSK nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal dažnį, dažniausiai pasireiškusios reakcijos pateikiamos pirmiausia.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ar retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	Juostinė pūslelinė ¹	Dažnas
	Šlapimo takų infekcija*	Dažnas
	Apatinių kvėpavimo takų infekcija* ²	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Lipidų kiekio padidėjimas* ³	Labai dažnas ⁴
	Albumino kiekio sumažėjimas kraujo serume*	Labai dažnas
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Pilvo skausmas ⁴	Dažnas
	Pykinimas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema ⁵	Labai dažnas
	Karščiavimas	Dažnas

* Žr. pastraipą Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas.

¹ Apima *herpes zoster* ir *herpes zoster oticus*; įvertinimas ir dažnis remiasi užbaigtų placebo kontroliuojamų 2 ir 3 fazės tyrimų, tyrusių kelias indikacijas, duomenimis.

² Apima pneumoniją ir bronchitą.

³ Apima hipercholesterolemiją, mažo tankio lipoproteinų kiekio padidėjimą, cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimą ir hiperlipidemiją.

⁴ Apima pilvo skausmą ir viršutinės pilvo dalies skausmą.

⁵ Apima periferinę edemą, edemą ir periferinį patinimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

3 fazės dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo klinikinio GM tyrimo metu bendras infekcijų dažnis nipokalimabą vartojusių pacientų grupėje ir placebo vartojusių grupėje buvo toks pat (po 42 atvejus [42,9 %] kiekvienoje grupėje). Dauguma atvejų buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir dėl jų nereikėjo nutraukti gydymo nipokalimabu. Buvo gauta pranešimų apie 5 nipokalimabo grupės pacientams (5,1 %) pasireiškusių šlapimo takų infekciją lyginant su 0 pacientų (0 %) placebo grupėje. Šlapimo takų infekcijos atvejai buvo nesunkūs (3 [3,1 %]) ir vidutinio sunkumo (2 [2,0 %]). Buvo gauta pranešimų apie 5 nipokalimabo grupės pacientams (5,1 %) pasireiškusių pneumoniją ar bronchitą lyginant su 2 pacientais (2,0 %) placebo grupėje.

Lipidų kiekio padidėjimas

Daugeliui iš nipokalimabo vartojusių GM sergančių suaugusių pacientų ir paauglių buvo stebėtas lipidų kiekio padidėjimas. 30 % suaugusiųjų nustatytas gydymo metu atsiradęs smarkiai padidėjęs

bendrasis cholesterolio kiekis ($\geq 6,2$ mmol/l), lyginant su 4 % placebo grupėje. Vidutinis bendrojo cholesterolio, DTL ir MTL kiekio nevalgius pokytis lyginant su pradiniu vertinimu didžiausias buvo 4-ąją savaitę, po to sumažėjo ir 24-ą savaitę nusistovėjo padidėjęs vidutiniškai atitinkamai 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l ir 0,19 mmol/l. Tarp pacientų, kurių MTL reikšmės prieš pradedant gydymą buvo $< 4,1$ mmol/l, 11,3 % nipokalimabu gydytų pacientų MTL reikšmės 24-ąją savaitę buvo $\geq 4,1$ mmol/l, lyginant su 4,6 % placebo vartojusių pacientų. Žr. 4.4 skyrių.

Sumažėjęs albumino kiekis kraujo serume

3 fazės dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime su GM sergančiais pacientais vidutinis (SN) procentinis pokytis nuo pradinio albumino kiekio kraujo serume dvigubai koduotos fazės metu nipokalimabu gydytiems pacientams buvo -8,4 % (5,27 %) 2-ąją savaitę ir -7,2 % (5,37 %) 24-ąją savaitę, kai placebo vartojusiems buvo -0,5 % (6,29 %) 2-ąją savaitę ir -2,1 % (7,08 %) 24-ąją savaitę. Dvigubai koduotos fazės metu albumino kiekis kraujo serume nė vienam pacientui nebuvo mažesnis nei laboratorijos nustatyta apatinė normos riba (ANR = 33 g/l) bei dvigubai koduotos arba atvirosios tyrimo fazės metu nė vienam pacientui albumino kiekis kraujo serume nebuvo reikšmingai mažesnis (≤ 20 g/l).

Vaikų populiacija

Nipokalimabo saugumas buvo įvertintas atvirojo 24 savaičių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo ir GM sergantys 12 metų ir vyresni paaugliai ($n = 8$), metu (žr. 5.1 skyrių). Didelių saugumo duomenų skirtumų tarp suaugusiųjų ir paauglių nenustatyta. Padidėjęs lipidų kiekis paaugliams buvo panašus į stebėtą suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu į veną leidžiant iki 60 mg/kg vienkartinės dozės, toksinio poveikio, dėl kurio reikėtų riboti dozę, nepasireiškė. Specifiniai nipokalimabo perdozavimo požymiai ir simptomai nežinomi. Perdozavimo atveju rekomenduojama atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia bet kokios nepageidaujamos reakcijos, bei nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių ir palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AL03.

Veikimo mechanizmas

Nipokalimabas yra žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, kuris su dideliu specifiskumu ir afiniškumu tiek esant neutraliai terpei (ląstelės paviršiuje), tiek ir esant rūgštinei pH terpei (ląstelės viduje) specifiskai veikia FcRn sritį, kurioje prisijungia IgG Fc, ko pasekoje sumažėja cirkuliuojančio IgG, įskaitant IgG autoantikūnus, nepaveikiant kitų imunoglobulinų (IgA, IgE ar IgM). Nipokalimabas nesukėlė jokio kliniškai reikšmingo poveikio cirkuliuojančio albumino, kuris prisijungia prie kitos FcRn srities, kiekiui.

IgG autoantikūnai yra GM patogenezės priežastis. IgG autoantikūnai sutrikdo nervų ir raumenų sinapsės laidumą prisijungdami prie AChR, MuSK arba LRP4.

Nipokalimabas sumažina IgG perdavimą iš motinos vaisiui per placentą (žr. 4.6 skyrių).

Farmakodinaminis poveikis

Dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo su GM pacientais metu skiriant nipokalimabą į veną pagal rekomenduojamą dozavimo planą (žr. 4.2 skyrių), per 2 gydymo savaites reikšmingai greitai 75 % lyginant su pradiniu vertinimu sumažėjo bendroji IgG koncentracija kraujo serume, ir vėliau nuo 4 iki 24 savaitės išliko ilgalaikis apytiksliai 70 % sumažėjimas lyginant su pradiniu vertinimu. Panašus nuo dozės priklausomas sumažėjimas buvo stebimas visuose IgG potipiuose (IgG1, IgG2, IgG3 ir IgG4).

Imunizacija (skiepijimas)

Nipokalimabo poveikis atsakui į nuo T ląstelių priklausomą (Tdap) ir nuo T ląstelių nepriklausomą (PPSV23) vakciną buvo vertintas atsitiktinių imčių atvirojo tyrimo su sveikais savanoriais (n = 15 kontrolinė grupė, n = 16 nipokalimabo grupė) metu. Nipokalimabo grupėje dalyviai nipokalimabo vartojo 0-inę savaitę (30 mg/kg i.v.), 2-ąją savaitę (15 mg/kg i.v.) ir 4-ąją savaitę (15 mg/kg i.v.), o Tdap ir PPSV23 buvo skiriamos po oda praėjus 3 dienoms po pirmosios nipokalimabo dozės.

Tyrimo dalyviams susidarė specifinis IgG atsakas į šias vakcinas, bet vakcinai specifinis IgG antikūnų kiekis gydymo nipokalimabu metu sumažėjo ir nutraukus gydymą vėl padidėjo iki panašaus kiekio, koks buvo nustatytas kontrolinėje grupėje. Anti-TT (stabiligės anatoksiniui) specifinio IgG kiekis pateiktas 3 lentelėje. Tiriamiesiems, vartojusiems nipokalimabo, anti-TT specifinio IgG kiekis didžiausias buvo 2-ąją savaitę, sumažėjo 4-ąją savaitę ir iki 16-osios savaitės vėl padidėjo, praėjus 12 savaičių nuo paskutiniosios 4-osios savaitės nipokalimabo dozės skyrimo. Anti-PCP (pneumokokiniam kapsuliniam polisacharidui) specifinio IgG kiekis laikui bėgant taip pat buvo panašus. Žr. 4.4 ir 4.5 skyrius.

3 lentelė: Anti-TT kiekis (vidurkis ±SK) per tam tikrą laiką

Laiko momentas	Nipokalimabas (n=16) TV/ml	Kontrolė (n=15) TV/ml
Pradinė vertė	1,97±0,612	2,38±0,538
2-oji savaitė	3,38±0,325	4,92±0,619
4-oji savaitė	1,63±0,269	4,56±0,591
8-oji savaitė (4 savaitės po paskutiniosios dozės)	2,39±0,491	3,87±0,538
16-oji savaitė (12 savaičių po paskutiniosios dozės)	2,53±0,223	3,20±0,474

Imunogeniškumas

Labai dažnai buvo aptinkamas mažas antikūnų prieš vaistinių preparatų (APV) titras. Tačiau įrodymų, kad APV darytų įtaką farmakokinetikai, farmakodinamikai, veiksmingumui ar saugumui, gauta nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas MOM-M281-011 (suaugusieji)

Nipokalimabo saugumas ir veiksmingumas gydant GM sergančius suaugusiuosius buvo tiriamas 24 savaičių trukmės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavusiems pacientams vėliau buvo leidžiama dalyvauti tyrimo atvirojoje pratęsimo fazėje, kurios metu visi pacientai vartojo nipokalimabą.

Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie atrankos metu atitiko toliau išvardytus pagrindinius kriterijus:

- II–IV klasė pagal Amerikos generalizuotos miastenijos fondo (MGFA) klinikinę klasifikaciją;
- sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos skalės (GM-KV) bendrasis balas ≥ 6 ;
- prieš pradinį vertinimą buvo skiriamos stabilios standartinio gydymo vaistinių preparatų dozės, įskaitant acetilcholinesterazės (AChE) inhibitorius, steroidus arba gydymą nesteroidiniais imunosupresantais (GNSIS), derinyje arba atskirai.

Iš viso 196 pacientai (kuriems buvo arba nebuvo nustatyti autoantikūnai) buvo atsitiktine tvarka parinkti vartoti nipokalimabą ir standartinį gydymą ($n = 98$) arba placebą ir standartinį gydymą ($n = 98$). Iš jų 153 pacientams buvo nustatyti antikūnai ($n = 77$ nipokalimabo grupėje, $n = 76$ placebo grupėje). Pacientai buvo gydomi nipokalimabu vadovaujantis rekomenduojamu dozavimo planu (žr. 4.2 skyrių).

Iš 153 pacientų, kuriems buvo nustatyti antikūnai, 88 % buvo nustatyti antikūnai prieš AChR, 10 % – prieš MuSK ir 2 % – prieš LRP4. Pradinės gydymo grupių charakteristikos buvo panašios, įskaitant medianinį amžių atrankos metu (52 [20–81] metai, 24 % pacientų buvo ≥ 65 metų), laiko nuo diagnozės nustatymo medianą (6 [0–38] metai), lytį (60 % moterų) ir rasę (63 % baltųjų, 32 % azijiečių). Vidutinis GM-KV bendrasis balas buvo 9,2, o vidutinis bendrasis kiekybinio generalizuotos miastenijos įvertinimo balas buvo 15,4.

Tyrimo pradžioje daugiau kaip 97 % asmenų kiekvienoje gydymo grupėje vartojo stabilų pagrindinį standartinį gydymą. Gydymo metu 85 % pacientų vartojo stabilias AChE inhibitorių, 66 % steroidų ir 54 % nesteroidinių imunosupresinių vaistų (GNSIS) dozes.

Nipokalimabo veiksmingumas buvo vertinamas pagal sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos skalę (GM-KV), skirtą įvertinti GM poveikį kasdienei veiklai. Šios skalės balų intervalas yra nuo 0 iki 24, o didesni balai rodo didesnį sutrikimą. Atliekant šį tyrimą, buvo laikomasi nuostatos, kad atsakas pagal GM-KV pasireiškė, jei paciento bendrasis GM-KV balas sumažėjo ≥ 2 taškais, lyginant su pradiniu vertinimu. Nipokalimabo veiksmingumas taip pat buvo vertinamas pagal kiekybinio generalizuotos miastenijos įvertinimo (KGMĮ) bendrąjį balą, kuriuo įvertinamas raumenų silpnumas. Galimas įvertinimo balas yra nuo 0 iki 39, kai didesnis balas rodo sunkesnę sutrikimą. Atsakas pagal KGMĮ buvo apibrėžtas kaip bendrojo balo pagal KGMĮ sumažėjimas ≥ 3 taškais, lyginant su pradiniu vertinimu.

Pagrindiniai pirminės vertinamosios baigties ir pagrindinių antrinių tyrimo vertinamųjų baigčių veiksmingumo rezultatai pateikiami 4 lentelėje. Lyginant su pradiniu vertinimu buvo stebimi statistiškai reikšmingi nipokalimabui palankūs GM-KV ir KGMĮ pokyčių skirtumai.

4 lentelė. Pirminės vertinamosios baigties ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių santrauka

	Nipokalimabas (n = 77) MK vidurkis (SK)	Placebas (n = 76) MK vidurkis (SK)	Nipokalimabo sukeltas pokytis lyginant su placebu MK vidurkio skirtumas (95 % PI)	P reikšmė
GM-KV ¹	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31, -0,47)	0,003
KGMĮ ²	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23, -1,50)	< 0,001
GM-KV atsakas, remiantis vidutiniu pokyčiu per 22, 23 ir 24 savaites ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
GM-KV atsakas nuo 4-osios iki 24-osios savaitės ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7, 44,4)	
≥ 50 % GM-KV pagerėjimas, remiantis vidutiniu pokyčiu per 22, 23 ir 24 savaites ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0, 36,6)	

¹ Vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo per 22-ąją, 23-ąją ir 24-ąją savaitę.

² Vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo per 22-ąją ir 24-ąją savaitę.

³ Vidutinis pokytis per 22-ąją, 23-ąją ir 24-ąją savaitę yra bent 2 balų pagerėjimas nuo pradinio vertinimo.

⁴ Bent 2 balų GM-KV bendrojo balo pagerėjimas 4-ąją ir 24-ąją savaitę ir bent 2 balų pagerėjimas nuo 6-osios iki 23-iosios savaitės, leidžiant ne daugiau kaip 2 nukrypimus ne iš eilės (pagerėjimas mažiau nei 2 balai).

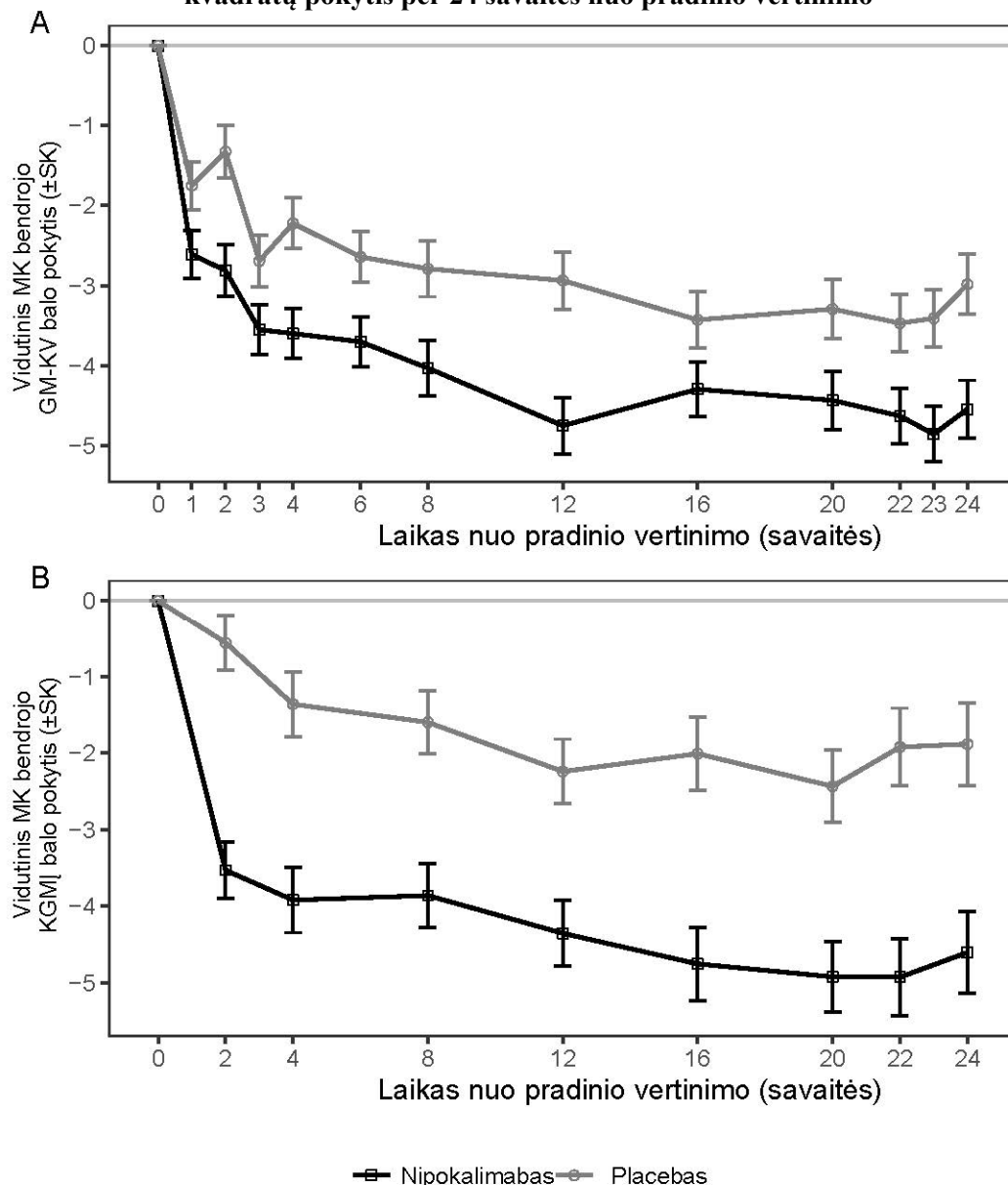
⁵ Vidutinis pokytis per 22-ąją, 23-ąją ir 24-ąją savaitę yra bent 50 % pagerėjimas lyginant su pradiniu vertinimu.

Ilgalaikis atsakas (dvigubai koduota fazė)

Pagerėjimas lyginant nipokalimabą ir placebo stebėtas visas 24 savaites.

1 paveiksle pavaizduota atsako trukmė pagal pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį (GM-KV) ir pagrindinę antrinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (KGMĮ).

1 pav. GM-KV bendrojo balo (A) ir KGMĮ bendrojo balo (B) vidutinis mažiausių kvadratų pokytis per 24 savaites nuo pradinio vertinimo



Ilgainiui didesnei pacientų daliai pasireiškė ilgalaikis GM-KV (≥ 2 balų pagerėjimas nuo 2-osios iki 24-osios savaitės) ir KGMĮ (≥ 3 balų pagerėjimas nuo 2-osios iki 24-osios savaitės) atsakas nipokalimabo grupėje (atitinkamai 45,5 % ir 33,8 %), lyginant su placebo grupe (atitinkamai 21,1 % ir 7,9 %).

Ilgalaikis atsakas (atviroji pratęsimo fazė)

137 iš 153 pacientų, kuriems dvigubai koduotos placebo kontroliuojamos fazės metu buvo nustatyti antikūnai, buvo įtraukti į atvirąją pratęsimo fazę, kurios metu jiems buvo skiriamas nipokalimabas. Analizės metu pacientams, nuo dvigubai koduotos fazės pradžios vartojusiems nipokalimabą ir toliau jį vartojusiems pirmąsias 48 savaites ($n = 52$) ir 84 savaites ($n = 20$) atvirosios tyrimo pratęsimo fazės metu, išliko vidutinis bendrųjų GM-KV ir KGMĮ balų pagerėjimas.

Vaikų populiacija

Tyrimas 80202135MYG2001 (paauglių grupė)

Sergantiems GM paaugliams nipokalimabo farmakodinamika, farmakokinetika ir veiksmingumas buvo įvertinti 24-ą savaitę tebesitęsiančio atvirojo tyrimo metu.

Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai yra tokie:

- II–IV klasė pagal MGFA klinikinę klasifikaciją;
- nustatyti autoantikūnai prieš AChR ar MuSK;
- prieš atranką vartojamos stabilios standartinio gydymo vaistinių preparatų dozės, įskaitant AChE inhibitorius, steroidus arba GNSIS, vartojamus derinyje arba atskirai.

Aštuonių pacientų amžiaus mediana atrankos metu buvo 13,5 metų (intervalas nuo 12 iki 16 metų), o laiko nuo diagnozės nustatymo mediana buvo 3,6 metų (intervalas 0,8–11,5). Septynios pacientės buvo moteriškos lyties, 5 pacientai buvo azijiečiai, 1 juodaodis ir 2-jų rasė buvo nežinoma. Vidutinis (SN) bendrasis GM-KV balas vertinimo pradžioje buvo 4,4 (2,26) bei vidutinis (SN) bendrasis KGMĮ balas buvo 13,3 (4,13). Visiems pacientams buvo nustatyti antikūnai prieš AChR. Vertinimo pradžioje 4 pacientai vartojo AChE inhibitorius, 6 – steroidus ir 7 – stabilias GNSIS dozes.

Septyni iš 8 paauglių buvo vertinami 24 savaites ir vartojo nipokalimabą pagal rekomenduojamą dozavimo planą (žr. 4.2 skyrių). Pirminė vertinamoji baigtis buvo nipokalimabo poveikis bendram IgG kiekiui kraujo serume. 24-ąją savaitę medianinis bendrojo IgG, buvusio iki dozės vartojimo, procentinis sumažėjimas lyginant su pradiniu vertinimu ($n = 7$) buvo 73,3 % ir atitiko IgG sumažėjimą, stebėtą suaugusiųjų GM tyrimo metu. Vidutinis (SN) GM-KV pokytis 24-ąją savaitę buvo -2,57 (0,535) bei vidutinis KGMĮ pokytis 24-ąją savaitę buvo -4,93 (3,81).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Imaavy tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių generalizuotos miastenijos gydymui duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Vidutinis (SN) pasiskirstymo tūris yra 2,84 (0,63) l arba 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformacija

Tikėtina, kad proteolitiniai fermentai suskaidys nipokalimabą į mažus peptidus ir aminorūgštis per katabolinius kelius taip pat, kaip ir endogeninį IgG.

Eliminacija

Nipokalimabo farmakokinetika yra priklausoma nuo koncentracijos. Po vienkartinės į veną suleistos 15 mg/kg nipokalimabo dozės, vidutinis klirensas yra 0,0627 l/val., o pusinės eliminacijos trukmė yra 29,3 val. Nutraukus vartojimą, IgG koncentracija kraujo serume grįžo į pradinį lygį per maždaug 8 savaites.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nipokalimabo farmakokinetika yra netiesinė ir priklausoma nuo dozės. Sveikiems savanoriams skyrus vienkartinę nipokalimabo infuziją į veną, kai dozė buvo 0,3–60 mg/kg, C_{max} padidėjo proporcingai dozei, o AUC padidėjo daugiau nei proporcingai dozei.

Kadangi nipokalimabo pusinės eliminacijos laikas yra sąlyginai trumpas, pakartotinai dozuojant pagal rekomenduojamą palaikomosios dozės schemą (žr. 4.2 skyrių), vaistinis preparatas ilgainiui nesikaupia.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Nipokalimabo farmakokinetika buvo įvertinta GM sergantiems 12–17 metų paaugliams ($n = 8$). Skiriant gydymą nipokalimabu pagal rekomenduojamą dozavimo planą (žr. 4.2 skyrių), stebimos nipokalimabo koncentracijos kraujo serume buvo panašios tarp GM sergančių suaugusių ir paauglių pacientų (5 lentelė).

5 lentelė: Nipokalimabo koncentracija kraujo serume suaugusiesiems ir paaugliams pacientams, sergantiems GM

Laiko taškas	Ekspozicijos parametrai	Paaugliai ($n=8$) Mediana (IQ intervalas)	Suaugusieji ($n=97$) Mediana (IQ intervalas)
Pradinė dozė	$C_{\text{eoi,ld}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	701 (673, 922)	864 (774, 1000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,01 (MKR, 0,02)	0,02 (MKR, 0,03)
Palaikomosios dozės	$C_{\text{eoi,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	MKR	MKR

MKR = mažesnis už nustatytą kiekybinio matavimo ribą (t.y. $< 0,01 \mu\text{g/ml}$); $C_{\text{eoi,ld}}$ = infuzijos pabaigos koncentracija po 30 mg/kg pradinės dozės; $C_{\text{trough,ld}}$ = koncentracija prieš dozę 2-ąją savaitę po 30 mg/kg pradinės dozės; $C_{\text{eoi,ss}}$ = infuzijos pabaigos koncentracija esant pusiausvyrinei apykaitai po 15 mg/kg palaikomųjų dozių, vartojamų kas dvi savaites; $C_{\text{trough,ss}}$ = koncentracija prieš dozę esant pusiausvyrinei apykaitai po 15 mg/kg palaikomųjų dozių, vartojamų kas dvi savaites; IQ = interkvartilinis intervalas.

Senyvi pacientai

Klinikiniuose nipokalimabo tyrimuose nedalyvavo pakankamas 65-erių metų ir vyresnių pacientų skaičius, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas į gydymą skirtųsi nuo jaunesnių suaugusių pacientų. Akivaizdžių klirenso ir pasiskirstymo tūrio skirtumų tarp ≥ 65 metų pacientų ir < 65 metų pacientų nepastebėta, kas leidžia manyti, kad senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Amžius, lytis ir etninė grupė

Populiacijos farmakokinetikos analizė, kuri vertino amžiaus, lyties ir rasės poveikį, neparodė jokios kliniškai svarbios šių veiksnių įtakos nipokalimabo ekspozicijai.

Kūno svoris

Kūno svoris daro įtaką sisteminei nipokalimabo ekspozicijai. Rekomenduojamas dozavimas pagal kūno svorį (mg/kg) atsižvelgiant į pacientų kūno svorio skirtumus.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Specifinių tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, atlikta nebuvo. Nesitikima, kad inkstų funkcijos sutrikimas paveiktų nipokalimabo farmakokinetiką. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, į kurią buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų funkcija kliniškai svarbaus poveikio tariamam nipokalimabo klirensui neturėjo. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specifinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, atlikta nebuvo. Nipokalimabo nemetabolizuoja citochromo P450 fermentai, todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas paveiktų nipokalimabo farmakokinetiką. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, į kurią buvo įtraukti dalyviai, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ir ribotas skaičius dalyvių, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, kliniškai svarbaus poveikio tariamam

nipokalinabo klirensui nebuvo nustatyta. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6 mėnesių trukmės kartotinių dozių tyrimo metu vertinant reprodukcijos organų pokyčius (organų svorį ir histopatologiją) su nipokalinabu susijusių nepageidaujamo poveikio reiškinių *cynomolgus* beždžionių patinų ir nevaikinių patelių vaisingumui nebuvo. 6 mėnesių trukmės preparato skyrimo metu, kai buvo vertinama iki 44 kartų didesnė ekspozicija už palaikomąją pacientams rekomenduojamą dozę (žr. 4.2 skyrių), visos patelės ir 80 % patinų, skiriant didžiausią tiriamąją dozę, pasiekė lytinę brandą.

Išplėstinio prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu, kai vaikingoms *cynomolgus* beždžionėms pirmojo nėštumo trimestro pabaigoje, antrąjį ir trečiąjį trimestrą buvo į veną leidžiama nipokalinabo, 16 % (4/25) placentų pasireiškė didelės apimties centrinės placentos dalies infarktas ir motinos spiralinių arterijų trombozė. Trys iš 4 placentos infarkto atvejų buvo susiję su vaisiaus praradimu antrąjį ar trečiąjį nėštumo trimestrą. Placentos infarktai gali būti susiję su vaikingų *cynomolgus* beždžionių imunogeniškumu. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma. Vaikingų *cynomolgus* beždžionių organizmuose buvo pasiekta mažiausiai 5 kartus ir iki 24 kartų didesnė nipokalinabo ekspozicija (AUC) už tikėtiną ekspoziciją nenėščių moterų organizme skiriant rekomenduojamą palaikomąją dozę (žr. 4.2 skyriuje). Dėl prenatalinio ir postnatalinio vystymosi nebuvo stebėta jokių susirūpinimą keliančių reiškinių. Šių gydytų patelių vaisių ir jauniklių organizmuose buvo rastas nereikšmingas patelių suvartotas nipokalinabo kiekis, tačiau po atsivedimo jų IgG kiekis buvo mažas. Jauniklių IgG kiekis sunormalėjo per 6 mėnesius. Remiantis nuo T ląstelių priklausomų antikūnų atsako tyrimu, šalutinio poveikio šių patelių jauniklių imuninei funkcijai nustatyta nebuvo.

Nipokalinabo mutageniškumas įvertintas nebuvo, tačiau nesitikima, kad monokloniniai antikūnai pakeis DNR ar chromosomas.

Nipokalinabo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Arginino hidrochloridas
Histidinas
Histidino monohidrochloridas monohidratas
Metioninas
Polisorbatas 80 (E433)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Praskiedus

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą (žr. 6.6 skyrių) reikia vartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas apsaugo nuo galimo mikrobiologinio užterštumo. Jei tirpalas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Jei iš karto suvartoti negalima, praskiestą tirpalą galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C iki 24 valandų ir papildomai 12 valandų kambario temperatūroje 15 °C – 30 °C, įskaičiuojant ir infuzijos laiką. Negalima užšaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1,62 ml koncentrato infuziniam tirpalui vienkartiniam 1 tipo stiklo flakone su elastomeriniu kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu, kuriame yra 300 mg nipokalimabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

6,5 ml koncentrato infuziniam tirpalui vienkartiniam 1 tipo stiklo flakone su elastomeriniu kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu, kuriame yra 1 200 mg nipokalimabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą Imaavy vienadozio flakono turinį reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu.

Paruošimas

Infuzinį tirpalą reikia ruošti naudojant aseptinę techniką, kaip nurodyta toliau:

- Atsižvelgiant į dabartinį paciento svorį ir rekomenduojamą vienkartinę pradinę 30 mg/kg arba vėliau kas 2 savaites vartojamą 15 mg/kg dozę, reikia apskaičiuoti reikiamą dozę (mg), bendrą reikiamo koncentrato tūrį (ml) ir reikiamą flakonų kiekį. Kiekviename flakone koncentracija yra 185 mg/ml.
- Reikia patikrinti, ar visuose flakonuose tirpalas yra bespalvis ar rusvas, skaidrus ar kiek opalinis ir jame nėra matomų dalelių. Jei yra matomų dalelių arba tirpalo spalva pakitusi (tirpalas nėra bespalvis ar kiek rusvas), jo vartoti negalima. Negalima purtyti.
- Reikia atsargiai ištraukti apskaičiuotą koncentrato kiekį iš flakono (-ų). Nepanaudotą flakonuose likusį kiekį reikia išmesti.
- Bendrą ištraukto koncentrato kiekį reikia praskiesti jo pridedant į infuzijos maišelį, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo 40 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, arba kuriame yra 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo 40 kg ar mažiau sveriantiems pacientams. Reikia naudoti tik iš poliolefino, polipropileno ar polivinilchlorido pagamintus infuzijų maišelius.
- Švelniai apversti infuzijos maišelį bent dešimt kartų, kad tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.
- Reikia vizualiai patikrinti, ar tirpalas yra vientisas. Jei tirpale yra dalelių ar pasikeitusi jo spalva, naudoti negalima.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą suleisti į veną naudojant intraveninių infuzijų rinkinį su įmontuotu ar pridedamu steriliu nepirogeniniu mažai baltymus surišančiu polietersulfono ar polisulfono filtru (porų dydis 0,2 µm ar mažiau). Vartojimo sistema turi būti pagaminta iš polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno ar polivinilchlorido.
- Praskiesto koncentrato negalima leisti per tą pačią vartojimo į veną sistemą su kitais preparatais.
- Infuziją reikia suleisti į veną per apytiksliai 30 minučių leidžiant pradinę dozę (30 mg/kg) ir apytiksliai per 15 minučių leidžiant kitas dozes (15 mg/kg).
- Jei vartojimo metu pasireiškia nepageidaujama reakcija, sveikatos priežiūros specialisto nuožiūra infuziją galima sulėtinti arba sustabdyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/> tinklalapyje.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (300 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imaavy 185 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
nipocalimabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1,62 ml flakone yra 300 mg nipokalimabo (185 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: arginino hidrochloridas, histidinas, histidino monohidrochloridas monohidratas, metioninas, E433, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui
300 mg/1,62 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1989/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (300 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Imaavy 185 mg/ml sterilus koncentratas
nipocalimabum
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg/1,62 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (1 200 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imaavy 185 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
nipocalimabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 6,5 ml flakone yra 1 200 mg nipokalimabo (185 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: arginino hidrochloridas, histidinas, histidino monohidrochloridas monohidratas, metioninas, E433, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui
1 200 mg/6,5 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1989/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (1 200 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Imaavy 185 mg/ml sterilus koncentratas
nipocalimabum
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 200 mg/6,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Imaavy 185 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui nipokalimabas (*nipocalimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imaavy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imaavy
3. Kaip vartoti Imaavy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imaavy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imaavy ir kam jis vartojamas

Kas yra Imaavy

Imaavy sudėtyje yra veikliosios medžiagos nipokalimabo. Nipokalimabas organizme prisijungia prie baltymo, vadinamo FcRn. Prisijungdamas prie FcRn, nipokalimabas sumažina IgG autoantikūnų kiekį. IgG autoantikūnai yra imuninės sistemos baltymai, kurie klaidingai puola savo organizmo dalis.

Kam Imaavy vartojamas

Imaavy kartu su standartiniu gydymu vartojamas suaugusiems pacientams ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems generalizuota miastenija (GM), autoimunine liga, sukeliančia raumenų silpnumą, gydyti. GM gali paveikti daug raumenų grupių visame organizme. Ši būklė taip pat gali sukelti dusulį, didelį nuovargį ir sunkumą ryti.

GM sergančių pacientų organizme IgG autoantikūnai puola ir pažeidžia tam tikrus baltymus nervų sistemoje, vadinamus acetilcholino receptoriais. Dėl šio pažeidimo nervai nebegali priversti raumenų normaliai susitraukti, dėl to atsiranda raumenų silpnumas ir sunkumas judėti. Prisijungdamas prie FcRn baltymo ir mažindamas autoantikūnų kiekį Imaavy gali pagerinti raumenų sugebėjimą susitraukti ir sumažinti ligos simptomus bei jų poveikį kasdieniui veiklai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imaavy

Imaavy vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nipokalimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infuzijos sukeltos reakcijos ir alerginės reakcijos

Imaavy sudėtyje yra baltymo, kuris kai kuriems žmonėms gali sukelti reakcijų, pavyzdžiui, galvos skausmą, pykinimą, išbėrimą, nuovargį, šaltkrėtį, odos paraudimą ir svaigulį. Gydomo metu ir mažiausiai 30 minučių po gydymo būsite stebimi, ar nepasireiškia infuzijos sukeltos ar sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos požymių. Sunkios alerginės reakcijos požymiai apima veido, lūpų, gerklės ar liežuvio patinimą, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti, dusulį, sąmonės netekimo pojūtį ar odos išbėrimą. Jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui.

Infekcijos

Gydymas Imaavy gali sumažinti natūralų atsparumą infekcijoms. Prieš pradėdant gydymą ar gydymo šiuo vaistu metu praneškite gydytojui, jei Jums yra kokios nors infekcijos simptomų (tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, kosulys ar gerklės skausmas).

Gydymas Imaavy gali suaktyvinti juostinės pūslelinės infekciją ir ji gali vėl pasikartoti. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė skausmingas odos išbėrimas su pūslėmis, nes tai gali būti juostinės pūslelinės požymiai.

Papildomi tyrimai stebėjimui

Po gydymo Imaavy gydytojas atliks kraujo tyrimus riebalų (cholesterolio) kiekiui Jūsų kraujyje nustatyti (žr. 4 skyrių).

Skiepijimas

Prašome informuoti gydytoją, jei per paskutines 4 savaites buvote skiepyti arba jeigu artimiausiu metu (dviejų savaičių laikotarpiu) planuojate pasiskiepyti.

Vaikams

Imaavy nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes vartojimas šiems pacientams nebuvo ištirtas.

Kiti vaistai ir Imaavy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Imaavy vartojant kartu su kitais vaistais, tokiais kaip terapinio poveikio antikūnai arba imunoglobulinai, gali sumažinti šių vaistų veiksmingumą. Kitos intervencijos, tokios kaip plazmos pakeitimas (plazmaferezė), gali pabloginti Imaavy veiksmingumą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Informacijos apie Imaavy vartojimą nėštumo ar žindymo laikotarpiu yra nedaug. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Imaavy poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus nesitikima.

Imaavy sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto vienkartiname flakone yra 0,97 mg (300 mg flakone) arba 3,9 mg (1 200 mg flakone) polisorbato 80, tai atitinka 0,60 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Imaavy

Vaistą Jums suleis gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas.

Kokią Imaavy dozę Jums suleis ir kaip dažnai?

Jūsų vartojama dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir bus suleidžiama tiesiai į kraujotaką infuzijos (lašinimo) į veną būdu kas 2 savaites.

Ką daryti jei Jums suleido per didelę Imaavy dozę?

Šio vaisto dozę atidžiai apskaičiuos gydytojas. Jei įtariate, kad atsitiktinai Jums buvo suleista didesnė nei paskirta Imaavy dozė, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Pamiršus atvykti pavartoti Imaavy

Jei pamiršote atvykti vizito, nedelsiant susisiekitė ir pasitarkite su gydytoju bei žiūrėkite toliau esančią pastraipą „Nustojus vartoti Imaavy“.

Nustojus vartoti Imaavy

Pertraukus ar nutraukus gydymą Imaavy vėl gali pasireikšti GM simptomai. Prieš nutraukiant gydymą Imaavy, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir riziką. Jis taip pat gali norėti Jus atidžiai stebėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Prieš pradėdant gydymą gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir paaiškins, kokia yra gydymo Imaavy rizika ir nauda.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- didelis lipidų (riebalų) ar cholesterolio kiekis kraujyje;
- sumažėjęs albumino (baltymo) kiekis kraujyje;
- raumenų spazmai;
- rankų, kulkšnių ar pėdų patinimai (periferinė edema).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šlapimo takų infekcija (gali sukelti skausmą ar deginimo pojūtį šlapinantis);
- krūtinės infekcija (tokia kaip pneumonija ar bronchitas);
- juostinė pūslelinė (*herpes zoster* viruso sukelta infekcija);
- sunkumas miegoti (nemiga);
- svaigulys;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas;
- karščiavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imaavy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imaavy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nipokalimabas.
 - Kiekviename 1,62 ml flakone yra 300 mg nipokalimabo (185 mg/ml).
 - Kiekviename 6,5 ml flakone yra 1 200 mg nipokalimabo (185 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra: arginino hidrochloridas, histidinas, histidino monohidrochloridas monohidratas, metioninas, polisorbatas 80 (E433), sacharozė ir injekcinis vanduo.

Imaavy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imaavy tiekiamas kaip sterilus koncentratas infuziniam tirpalui (300 mg arba 1 200 mg flakone – pakuotėje yra 1 flakonas).

Imaavy yra skystis. Jis yra bespalvis ar šiek tiek rusvas, skaidrus arba šiek tiek opalinis.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Magyarország

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

1. Kaip Imaavy tiekiamas?

Flakonuose yra:

- 300 mg nipokalimabo 1,62 ml koncentrato infuziniam tirpalui ARBA
- 1 200 mg nipokalimabo 6,5 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Visuose flakonuose koncentracija yra 185 mg nipokalimabo/ml.

2. Prieš suleidžiant

Imaavy paruošti vartojimui turi kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinę techniką.

Pagal toliau lentelėje pateiktą formulę reikia apskaičiuoti:

- Imaavy dozė, reikalingą pacientui atsižvelgiant į kūno svorį ir rekomenduojamą vienkartinę pradinę 30 mg/kg dozę arba palaikomąją 15 mg/kg dozę.
- Reikalingas koncentrato tūris apskaičiuojamas remiantis koncentracija (185 mg/ml). Kiekviename flakone yra 300 mg arba 1 200 mg nipokalimabo.
- Reikalingas flakonų kiekis apskaičiuojamas pagal koncentrato tūrį.

1 lentelė. Formulė

1 žingsnis – Apskaičiuoti dozę (mg)	30 mg/kg (pradinė vienkartinė dozė) arba 15 mg/kg (palaikomoji dozė) x svoris (kg)
2 žingsnis – Apskaičiuoti koncentrato tūrį (ml)	dozė (mg) ÷ 185 mg/ml
3 žingsnis – Apskaičiuoti flakonų kiekį	koncentrato tūris (ml) ÷ 1,62 arba 6,5 ml

3. Paruošimas ir suleidimas

- Negalima į veną leisti srove arba boliusu.
- Galima leisti tik kaip infuziją į veną kaip aprašyta toliau.

Paruošimas

- Patikrinkite, ar visuose flakonuose tirpalas yra bespalvis ar rusvas, skaidrus ar kiek opalinis ir jame nėra matomų dalelių. Jei yra matomų dalelių arba tirpalo spalva pakitusi (tirpalas nėra bespalvis ar kiek rusvas), jo vartoti negalima. Flakonų negalima kratyti.
- Atsargiai ištraukite apskaičiuotą koncentrato kiekį iš flakono (-ų). Nepanaudotą flakonuose likusį kiekį reikia išmesti.
- Bendrą ištraukto koncentrato kiekį praskieskite jo pridedant į infuzijos maišelį, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo 40 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, arba kuriame yra 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo 40 kg ar mažiau sveriantiems pacientams. Naudokite tik iš poliolefino, polipropileno ar polivinilchlorido pagamintus infuzijų maišelius.
- Švelniai apverskite infuzijos maišelį bent 10 kartų, kad tirpalas susimaišytų. Nekratykite.
- Apžiūrėkite, ar tirpalas yra vientisas. Jei tirpale yra dalelių ar pasikeitusi jo spalva, nenaudokite.

Vartojimas

- Praskiestą tirpalą reikia suleisti į veną naudojant intraveninių infuzijų rinkinį su įmontuotu ar pridedamu steriliu nepirogeniniu mažai baltymus surišančiu polietersulfono ar polisulfono filtru (porų dydis 0,2 mikrometras ar mažiau). Vartojimo sistema turi būti pagaminta iš polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno ar polivinilchlorido.
- Praskiesto koncentrato negalima leisti per tą pačią vartojimo į veną sistemą su kitais preparatais.

- Infuziją suleiskite į veną per apytiksliai 30 minučių leidžiant pradinę dozę (30 mg/kg) ir apytiksliai per 15 minučių leidžiant kitas dozes (15 mg/kg).
- Jei vartojimo metu pasireiškia nepageidaujama reakcija, sveikatos priežiūros specialisto nuožiūra infuziją galima sulėtinti arba sustabdyti.
- Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas apsaugo nuo galimo mikrobiologinio užterštumo. Jei tirpalas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Jei iš karto suvartoti negalima, praskiestą tirpalą galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C iki 24 valandų ir papildomai 12 valandų kambario temperatūroje 15 °C – 30 °C, įskaičiuojant ir infuzijos laiką. Negalima užšaldyti.

4. Specialūs tvarkymo ir laikymo reikalavimai

Flakonus iki vartojimo laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.