

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imaavy 185 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 185 mg nipokalimaba (*nipocalimabum*).

Vienā 1,62 ml flakonā ir 300 mg nipokalimaba.

Vienā 6,5 ml flakonā ir 1200 mg nipokalimaba.

Nipokalimabs ir pilnībā cilvēka imūnglobulīna G1 monoklonāla antivielas, kas tiek iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary*; CHO) šūnās, izmantojot rekombinantas DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir 0,97 mg (300 mg flakonā) vai 3,9 mg (1200 mg flakonā) polisorbāta 80, kas atbilst 0,60 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Bezkrāsains līdz gaiši brūngans, dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, pH 6,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imaavy ir paredzēts kā papildlīdzeklis standarta terapijai ģeneralizētas *myasthenia gravis* (ģMG) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem ir antivielas pret acetilholīna receptoriem (AChR) vai muskuļu specifisko tirozīnkināzi (MuSK).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāizrauga ārstam, kuram ir pieredze tādu pacientu ārstēšanā, kuriem ir neiromuskulāri traucējumi, un šīs zāles ir jāievada veselības aprūpes speciālistam.

Devas

Ieteicamā dozēšanas shēma ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā dozēšanas shēma

Populācija	Ieteicamā deva (i.v.)	
	Sākotnējā reizes deva	Uzturošā deva (ik pēc 2 nedēļām)
Pieaugušie un pusaudži (no 12 gadu vecuma)	30 mg/kg	15 mg/kg

Izlaista(-as) deva(-as)

Ja plānotā infūzijas ievadīšanas vizīte ir izlaista, uzturošā deva ir jāievada pēc iespējas ātrāk. Pēc tam jāatsāk zāļu lietošana ik pēc 2 nedēļām.

Īpašas pacientu grupas*Gados vecāki cilvēki*

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nipokalmaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai intravenozā infūzijā, izmantojot sistēmu ar iestrādātu vai pievienotu filtru, kā aprakstīts 6.6. apakšpunktā. Neievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.

Zāļu sākotnējā vienreizējā deva ir jāievada aptuveni 30 minūšu laikā, un uzturošā deva ir jāievada aptuveni 15 minūšu laikā.

Pēc katras infūzijas pacienti jākontrolē 30 minūtes, vai nerodas ar infūziju saistītas vai paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomi. Ja zāļu ievadīšanas laikā rodas nevēlama blakusparādība, infūziju var palēnināt vai pārtraukt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms ievadīšanas šīs zāles ir jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām, Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāIzsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar V klases slimību atbilstoši Amerikas *Myasthenia gravis* fonda (MGFA) klasifikācijai

Ārstēšana ar nipokalimabu pacientiem ar V klases slimību atbilstoši MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) klasifikācijai (t.i., ar miastēnisko krīzi), kas definēta kā intubācija ar mehānisku plaušu ventilāciju vai bez tās, izņemot standarta pēcoperācijas aprūpes apstākļos, nav pētīta. Jāņem vērā MG krīzes apstiprināto ārstēšanas līdzekļu un nipokalimaba terapijas uzsākšanas secība un iespējamā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas un paaugstinātas jutības reakcijas

Nipokalimaba ievadīšana var izraisīt ar infūziju saistītas un paaugstinātas jutības reakcijas. Biežāk ziņotās ar infūziju saistītās reakcijas bija galvassāpes, izsitumi, slikta dūša, nogurums, reibonis, drebuļi un eritēma. Biežāk ziņotās paaugstinātas jutības reakcijas bija izsitumi, nātrene un ekzēma. Lielākā daļa ar infūziju saistīto un paaugstinātas jutības reakciju bija nebūtiskas, vieglas vai vidēji smagas un to dēļ zāļu lietošana netika pārtraukta. Ir ziņots par anafilakses gadījumu, kura dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta.

Pacients 30 minūtes pēc katras infūzijas ir jākontrolē, vai nerodas ar infūziju saistītu vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi. Ja zāļu ievadīšanas laikā rodas nopietna ar infūziju saistīta vai paaugstinātas jutības reakcija, infūzija ir jāpārtrauc, un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk piemēroti atbalstoši pasākumi. Pēc reakcijas izzušanas zāļu ievadīšanu var atsākt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstināts lipīdu līmenis plazmā

Imaavy terapijas laikā gan pusaudžiem, gan visu vecumu pieaugušajiem ļoti bieži ir paaugstināts lipīdu līmenis plazmā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ aptuveni 12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ir jānosaka lipīdu līmenis plazmā. Pusaudžiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) un pacientiem ar lielu ķermeņa masu/ĶMI (piemēram, ≥ 125 kg vai $\text{ĶMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) jāapsver stingrāka turpmāka periodiska kontrole. Vērtējot, vai ir jāturpina ārstēšana ar Imaavy, jāņem vērā iespējamā nelabvēlīgā ietekme uz ilgtermiņa kardiovaskulāro risku, kā arī citi riska faktori, un tie jāsalīdzina ar paredzamo ieguvumu no ģMG ārstēšanas. Jāapsver lipīdu līmeņa plazmā turpmāka uzraudzība un citu ārstēšanas iespēju izmantošana.

Infekcijas

Tā kā nipokalimabs izraisa IgG līmeņa pazemināšanos, var paaugstināties infekciju, tai skaitā latentu vīrusu infekciju, piemēram, *herpes zoster*, aktivizēšanās risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir aktīva infekcija, zāļu ievadīšanas uzsākšana ir jāatliek līdz šīs infekcijas izzušanai. Terapijas laikā pacienti ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas klīniskās pazīmes un simptomi. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu aktīvu infekciju jānozīmē atbilstoša ārstēšana, un nipokalimaba lietošana ir jāpārtrauc, līdz infekcija ir izzudusi.

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām drošums un atbildes reakcija uz imunizāciju ar šīm vakcīnām terapijas laikā nav zināms.

Ar nipokalimabu ārstētos pacientus nav ieteicams vakcinēt ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām. Ja ir nepieciešama vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām, šīs vakcīnas ir jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc nipokalimaba pēdējās devas lietošanas.

Vakcīnas, kuras nav dzīvas, nepieciešamības gadījumā var ievadīt jebkurā brīdī terapijas laikā (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,97 mg (300 mg flakonā) vai 3,9 mg (1200 mg flakonā) polisorbāta 80 katrā vienreizējas lietošanas flakonā, kas atbilst 0,60 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nipokalimaba ietekme uz citām zālēm

Nipokalimaba vienlaicīga lietošana var vājināt sistēmisko iedarbību zālēm, kas saistās ar cilvēka neonatālā Fc receptora (FcRn) imūnglobulīnu G (IgG) piesaistes vietu (piemēram, IgG tipa līdzekļi, IgG monoklonālās antivielas, cilvēka IgG apakšklases Fc daļu saturošo antivielu atvasinājumi vai Fc saplūšanas olbaltumvielas).

Specifiskā klīniskā mijiedarbības pētījumā veseliem dalībniekiem nipokalimabs (viena 30 mg/kg deva intravenozi) pazemināja vienlaicīgi tajā pašā dienā lietota fremanezumaba (pilnīga IgG monoklonālas antivielas) sistēmisko C_{max} un samazināja tā AUC par attiecīgi 42 % un 66 %. Šajā pētījumā, lietojot tādu pašu nipokalimaba devu 14 dienas pēc fremanezumaba devas, fremanezumaba C_{max} nemainījās, bet tā AUC samazinājās par 53 %.

Citā specifiskā klīniskā mijiedarbības pētījumā veseliem dalībniekiem, lietojot nipokalimabu (15 mg/kg intravenozi ik pēc 2 nedēļām) vienlaicīgi ar Fc-fūzijas proteīnu etanerceptu, samazinājās etanercepta sistēmiskā iedarbība (C_{max} par ~9 % un AUC par ~28 %).

Ja pacientiem, kuri tiek ārstēti ar nipokalimabu, ir nepieciešama ārstēšana ar zālēm, kas saistās ar FcRn IgG piesaistes vietu, ieteicams šādu zāļu lietošanu uzsākt divas nedēļas pēc iepriekšējās nipokalimaba devas ievadīšanas.

Ja šādu zāļu ilgstoša vienlaicīga lietošana ir svarīga pacienta aprūpei, stingri jākontrolē, vai nav samazinājusies šo zāļu efektivitāte, un jāapsver nipokalimaba lietošanas pārtraukšana vai citu terapijas līdzekļu lietošana.

Citu zāļu ietekme uz nipokalimabu

Asinsritē cirkulējošā nipokalimaba līmeni var pazemināt ar plazmas apmaiņu, imūnadsorbciju un plazmaferēzi.

Vakcīnas

Nipokalimaba ietekme uz T šūnu atkarīgo (Tdap) vai T šūnu neatkarīgo (PPSV23) atbildes reakciju uz vakcīnu tika vērtēta veseliem brīvprātīgajiem (n=16). Dalībnieku organisms spēja nodrošināt specifisku IgG atbildes reakciju uz šīm vakcīnām, tomēr nipokalimaba terapijas laikā vakcīnai specifisko IgG antivielu līmenis pazeminājās un atjaunojās līdz līmenim, kas līdzīgs kontroles grupā pēc ārstēšanas pārtraukšanas novērotajam (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ar nipokalimabu ārstētos pacientus nav ieteicams vakcinēt ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām. Ja ir nepieciešama vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām, šīs vakcīnas ir jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc nipokalimaba pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriski pacienti no 12 gadu vecuma ar ģMG

Pusaudzīem no 12 gadu vecuma var būt tāda pati mijiedarbība, kāda novērota pieaugušo populācijā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par nipokalimaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Dati par nipokalimaba lietošanu grūtniecēm ar ģMG nav pieejami, un dati no atklāta 2. fāzes klīniskā pētījuma 13 grūtniecēm ar augstu augļa un jaundzimušā hemolītiskās slimības risku, kurā nipokalimabs tika pētīts otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī, ir ierobežoti. Šajā pētījumā nipokalimaba lietošana mātēm neizraisīja farmakoloģiski aktīvu koncentrāciju jaundzimušajiem un zīdaiņiem, jo neitrālā (ekstracelulārajā) pH nipokalimaba afinitāte ir augsta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā ar dzīvniekiem, kurā grūsnas makaka sugas mērķaķu mātītes saņēma nipokalimabu grūsnības pirmā trimestra beigās, otrajā un trešajā trimestrī, tika novēroti lieli, centrāli placentas infarkti un mātītes spirālo artēriju tromboze. Dažos gadījumos šīs izmaiņas bija saistītas ar augļa bojāeju. Taču šis pētījums neliecina par toksisku ietekmi uz mātīti vai arī tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz pre- un postnatālu attīstību. Tika pierādīta atgriezeniska nipokalimaba ierosināta IgG līmeņa pazemināšanās mērķaķu zīdaiņu organismā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtnieču ārstēšana ar Imaavy jāapsver tikai tad, ja klīniskais ieguvums atsver risku.

Tā kā sagaidāms, ka nipokalimabs pazeminās IgG antivielu līmeni mātes organismā, ir paredzama jaundzimušā pasīvās aizsardzības samazināšanās. Pirms dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšanas zīdaiņiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti nipokalimaba iedarbībai, ir jāizvērtē risks un ieguvumi.

Barošana ar krūti

Dati, kas liecina, ka grūtniecības laikā lietots nipokalimabs izdalās pirmpienā un mātes pienā zemā līmenī līdz 8 nedēļām pēc dzemdībām, ir ierobežoti.

Zināms, ka mātes IgG pirmajās dienās pēc dzemdībām ir mātes pienā, bet drīz pēc tam tā līmenis kļūst zems, tādēļ šajā īsajā periodā nav iespējams izslēgt risku ar krūti barotiem zīdaiņiem. Pēc tam sieviešu, kuras baro bērnus ar krūti, ārstēšanu ar Imaavy var apsvērt tikai tad, ja klīniskais ieguvums attaisno risku.

Fertilitāte

Datu par nipokalimaba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Imaavy neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija muskuļu spazmas (12 %) un perifēra tūska (12 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Otrās un trešās fāzes pētījumos ar nipokalimabu tika ārstēti pavisam 250 pieaugušie pacienti ar ģMG. No tiem 205 pacienti tika ārstēti 3. fāzes pētījumā, tai skaitā 98 pacienti - dubultmaskētās fāzes laikā. Ieteicamo uzturošo devu (15 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, skatīt 4.2. apakšpunktu) vismaz 6 mēnešus saņēma pavisam 178 pacienti, un 132 pacienti zāļu iedarbībai bija pakļauti vismaz 12 mēnešus.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk 2. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā OSK klasē nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās.

Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	<i>Herpes zoster</i> ¹	Bieži
	Urīnceļu infekcija*	Bieži
	Dziļo elpceļu infekcija* ²	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Paaugstināts lipīdu līmenis* ³	Ļoti bieži
	Pazemināts albumīnu līmenis serumā*	Ļoti bieži
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
	Sāpes vēderā ⁴	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska ⁵	Ļoti bieži
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži

* Skatīt rindkopu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

¹ Ietver *herpes zoster* un *herpes zoster oticus*. Novērtējumu un biežumu pamato pabeigtu 2. un 3. fāzes pētījumu rezultāti par vairākām pētāmajām indikācijām.

² Ietver pneimoniju un bronhītu.

³ Ietver hiperholesterinēmiju, paaugstinātu zema blīvuma lipoproteīnu līmeni, paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs un hiperlipidēmiju.

⁴ Ietver sāpes vēderā un sāpes vēdera augšdaļā.

⁵ Ietver perifēru tūsku, tūsku un perifēru pietūkumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes ģMG klīniskajā pētījumā, infekciju kopējais rādītājs nipokalimaba un placebo grupas pacientiem bija vienāds (42 [42,9 %] katrā grupā). Vairumā gadījumu infekcijas bija vieglas vai vidēji smagas un neizraisīja nipokalimaba lietošanas pārtraukšanu. Par urīnceļu infekciju tika ziņots 5 pacientiem (5,1 %) nipokalimaba grupā, salīdzinot ar 0 pacientu (0 %) placebo grupā. Urīnceļu infekcijas bija vieglas (3 [3,1 %]) un vidēji smagas (2 [2,0 %]). Par pneimoniju vai bronhītu ir ziņots 5 pacientiem (5,1 %) nipokalimaba grupā salīdzinājumā ar diviem pacientiem (2,0 %) placebo grupā.

Paaugstināts lipīdu līmenis

Vairumam pieaugušo un pusaudžu vecuma pacientu ar ģMG, kuri saņēma nipokalimabu, tika novērota lipīdu līmeņa paaugstināšanās. 30 % pieaugušo bija ārstēšanas izraisīti izteikti patoloģiski kopējā holesterīna rādītāji ($\geq 6,2$ mmol/l), salīdzinot ar 4 % placebo grupā. Kopējā holesterīna, ABL un ZBL rādītāju tukšā dūšā vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma maksimumu sasniedza 4. nedēļā, pēc tam samazinājās un līdz 24. nedēļai sasniedza plato ar vidējo paaugstināšanos attiecīgi 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l un 0,19 mmol/l. No pacientiem, kuriem ZBL vērtības pirms ārstēšanas uzsākšanas bija $<4,1$ mmol/l, 11,3 % ar nipokalimabu ārstēto pacientu 24. nedēļā ZBL vērtības bija $\geq 4,1$ mmol/l, salīdzinot ar 4,6 % pacientu, kuri saņēma placebo. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pazemināts albumīna līmenis serumā

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes ģMG klīniskajā pētījumā dubultmaskētajā fāzē seruma albumīnu vidējās (SN) izmaiņas no sākotnējā līmeņa ar nipokalimabu ārstētajiem pacientiem bija -8,4 % (5,27 %) 2. nedēļā un -7,2 % (5,37 %) 24. nedēļā salīdzinājumā ar -0,5 % (6,29 %) 2. nedēļā un -2,1 % (7,08 %) 24. nedēļā pacientiem, kuri saņēma placebo. Nevienam pacientam dubultmaskētajā fāzē albumīnu līmenis serumā nebija zemāks par laboratorisko normas apakšējo robežu (*lower limit of normal*, LLN = 33 g/l), un dubultmaskētajā vai izteikti zems (≤ 20 g/l) albumīnu līmenis serumā nemaskētajā fāzē.

Pediatriskā populācija

Nipokalimaba drošums tika vērtēts atklātā pētījumā līdz 24 nedēļām pusaudžiem ar ģMG no 12 gadu vecuma (n=8) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Būtiskas drošuma profila atšķirības pieaugušajiem un pusaudžiem netika atklātas. Pusaudžiem lipīdu līmeņa paaugstināšanās tendence bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos bez devu ierobežojošas toksicitātes intravenozi ir ievadītas vienreizējas devas līdz 60 mg/kg. Specifiskas nipokalimaba pārdozēšanas pazīmes un simptomi nav zināmi. Pārdozēšanas gadījumā pacientus ieteicams stingri kontrolēt attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām, un nekavējoties ir jāsāk atbilstoša simptomātiska un uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālas antivielas, ATK kods: L04AL03.

Darbības mehānisms

Nipokalimabs ir cilvēka IgG1 monoklonāla antiViela, kura ir specifiski vērsta pret FcRn IgG Fc saistīšanās vietu ar augstu specifiskumu un augstu afinitāti gan pie neitrāla pH (ekstracelulāri), gan pie skāba pH (intracelulāri), kā rezultātā pazeminās asinsritē cirkulējošā IgG, tai skaitā IgG autoantivielu, līmenis bez

ietekmes uz citiem imūnglobulīniem (IgA, IgE vai IgM). Nipokalimabam netika pierādīta klīniski nozīmīga ietekme uz cirkulējošā albumīna, kas saistās citā FcRn vietā, līmeni.

IgG autoantivielas ir MG patoģenēzes pamatcēlonis. IgG autoantivielas traucē neiromuskulāro pārvadi, saistoties pie AChR, MuSK vai LRP4.

Nipokalimabs samazina IgG nodošanu caur placentu no mātes auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā iedarbība

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar ģMG nipokalimaba intravenoza ievadīšana saskaņā ar ieteicamo dozēšanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu) izraisīja nozīmīgu strauju kopējās IgG koncentrācijas serumā pazemināšanos par 75 % salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, kam sekoja stabila pazemināšanās par aptuveni 70 % salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni laikā no 4. līdz 24. nedēļai. Līdzīga no devas atkarīga līmeņa pazemināšanās tika novērota visās IgG apakšklasēs (IgG1, IgG2, IgG3 un IgG4).

Imunizācija (vakcinācija)

Nipokalimaba ietekme uz atbildes reakciju, ko izraisa no T šūnām atkarīga (TdaP) un no T šūnām neatkarīga (PPSV23) vakcīna, ir vērtēta randomizētā, atklātā pētījumā veseliem dalībniekiem (n = 15 kontroles grupā un n = 16 nipokalimaba grupā). Nipokalimaba grupas dalībnieki šīs zāles saņēma 0. nedēļā (30 mg/kg i.v.), 2. nedēļā (15 mg/kg i.v.) un 4. nedēļā (15 mg/kg i.v.), un Tdap un PPSV23 vakcīna tika subkutāni ievadīta 3 dienas pēc pirmās nipokalimaba devas ievadīšanas.

Dalībnieku organisms spēja nodrošināt specifisku IgG atbildes reakciju uz šīm vakcīnām, tomēr nipokalimaba terapijas laikā vakcīnai specifisko IgG antivielu līmenis pazeminājās un atjaunojās līdz līmenim, kas līdzīgs kontroles grupā pēc ārstēšanas pārtraukšanas novērotajam. TT (tetanusa toksoīdam) specifiskie IgG antivielu līmeņi ir norādīti 3. tabulā. Nipokalimabu saņēmušajiem dalībniekiem specifisko IgG TT antivielu līmenis sasniedza maksimālo atbildes reakciju 2. nedēļā, pazeminājās 4. nedēļā un pēc tam līdz 16. nedēļai paaugstinājās, 12 nedēļas pēc pēdējās nipokalimaba devas 4. nedēļā. PKP (pneimokoku kapsulārā polisaharīda) specifisko IgG antivielu līmenis laika gaitā mainījās līdzīgā veidā. Skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

3. tabula. TT IgG antivielu līmeņi (vidējais ± SN) laika gaitā

Laika punkts	Nipokalimabs (n = 16) SV/ml	Kontrole (n = 15) SV/ml
Sākotnējais līmenis	1,97 ± 0,612	2,38 ± 0,538
2. nedēļa	3,38 ± 0,325	4,92 ± 0,619
4. nedēļa	1,63 ± 0,269	4,56 ± 0,591
8. nedēļa (4 nedēļas pēc pēdējās devas)	2,39 ± 0,491	3,87 ± 0,538
16. nedēļa (12 nedēļas pēc pēdējās devas)	2,53 ± 0,223	3,20 ± 0,474

Imūngenitāte

Antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) ļoti bieži tika konstatētas zemā titrā. Taču netika novērota ADA ietekme uz farmakokinētiku, farmakodinamiku, efektivitāti vai drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums MOM-M281-011 (pieaugušie)

Nipokalimaba drošums un efektivitāte, ārstējot pieaugušos ar ģMG, tika pētīts 24 nedēļas ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pacienti, kuri piedalījās šajā pētījumā, pēc tam drīkstēja iesaistīties atklātā pagarinājuma fāzē, kuras laikā visi pacienti saņēma nipokalimabu.

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri atlases laikā atbilda šādiem galvenajiem kritērijiem:

- II-IV klases slimība atbilstoši Amerikas *Myasthenia gravis* fonda (MGFA) klīniskajai klasifikācijai;
- MG ikdienas aktivitāšu (*MG-Activities of Daily Living; MG-ADL*) skalas kopējais punktu skaits ≥ 6 ;
- pirms pētījuma sākuma tiek lietota stabila standarttetrapijas (ST), tai skaitā acetilholīnesterāzes (AChE) inhibitoru, steroīdu vai nesteroīdo imūnsupresīvo līdzekļu (NSIST) deva kombinācijā vai monoterapijā.

Pavisam 196 pacienti (ar antivielām vai bez tām) tika randomizēti un saņēma nipokalimabu kombinācijā ar ST (n=98) vai placebo kombinācijā ar ST (n=98). 153 no šiem pacientiem bija antivielas (n=77, lietojot nipokalimabu, n=76, lietojot placebo). Pacienti tika ārstēti ar nipokalimabu pēc ieteicamās dozēšanas shēmas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

No 153 pacientiem, kuriem bija antivielas, 88 % bija antivielas pret AChR, 10 % - antivielas pret MuSK un 2 % - antivielas pret LRP4. Sākotnējais raksturojums terapijas grupās bija līdzīgs, tai skaitā vecuma mediāna atlases laikā (52 [20-81] gadi, 24 % pacientu ≥ 65 g.v.), laika kopš diagnozes noteikšanas mediāna (6 [0-38] gadi), dzimums (60 % sieviešu) un rase (63 % baltās rases pārstāvju, 32 % aziātu). MG-ADL kopējā punktu skaita mediāna bija 9,2, un Kvantitatīvā *myasthenia gravis* vērtējuma vidējais kopējais punktu skaits bija 15,4.

Pētījuma sākumā vairāk nekā 97 % katrā terapijas grupā saņēma stabilu fona ST. Terapijas laikā 85 % lietoja AChE inhibitorus, 66 % - steroīdus, un 54 % - nesteroīdos imūnsupresīvos līdzekļus (NSIST) stabilās devās.

Nipokalimaba efektivitāte tika vērtēta, izmantojot *Myasthenia gravis* ikdienas aktivitāšu skalu (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale; MG-ADL*), ar kuru tiek vērtēta ģMG ietekme uz ikdienas darbībām. Kopējais novērtējuma punktu skaits ir diapazonā no 0 līdz 24, lielāks punktu skaits liecina par smagākiem traucējumiem. Šajā pētījumā MG-ADL atbildes reakcija bija definēta kā kopējā MG-ADL punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

Nipokalimaba efektivitāte tika vērtēta, izmantojot arī Kvantitatīvo *myasthenia gravis* (*Quantitative Myasthenia Gravis, QMG*) kopējo punktu skaitu, ar kuru tiek vērtēts muskuļu vājums. Iespējamais kopējais punktu skaits ir diapazonā no 0 līdz 39, lielāks punktu skaits liecina par smagākiem traucējumiem. QMG atbildes reakcija bija definēta kā kopējā QMG punktu skaita samazināšanās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

Galvenie efektivitātes rezultāti attiecībā uz primārajiem un būtiskajiem sekundārajiem pētījuma mērķa kritērijiem ir norādīti 4. tabulā. Vērtējot MG-ADL un QMG izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības par labu nipokalimabam.

4. tabula. Primāro un galveno sekundāro klīnisko atbildes reakciju kopsavilkums

	Nipokalimabs (n= 77) LS vidējā vērtība (SK)	Placebo (n= 76) LS vidējā vērtība (SK)	Nipokalimaba izmaiņas salīdzinājumā ar placebo LS vidējā starpība (95 % TI)	P vērtība
MG-ADL ¹	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31; -0,47)	0,003
QMG ²	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23; -1,50)	<0,001
MG-ADL atbildes reakcija, pamatojoties uz vidējām izmaiņām 22., 23. un 24. nedēļā ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
MG-ADL atbildes reakcija laikā no 4. līdz 24. nedēļai ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7; 44,4)	-
MG-ADL uzlabošanās par ≥50 %, pamatojoties uz vidējām izmaiņām 22., 23. un 24. nedēļā ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0; 36,6)	-

¹ Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 22., 23. un 24. nedēļai.

² Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 22. un 24. nedēļai.

³ Vidējās izmaiņas līdz 22., 23. un 24. nedēļai ir uzlabošanās vismaz par 2 punktiem no sākotnējā stāvokļa.

⁴ MG-ADL kopējā punktu skaita uzlabošanās par vismaz 2 punktiem 4. un 24. nedēļā un par vismaz 2 punktiem laikā no 6. līdz 23. nedēļai ar ne vairāk kā 2 ne secīgām novirzēm (uzlabošanās par mazāk nekā 2 punktiem).

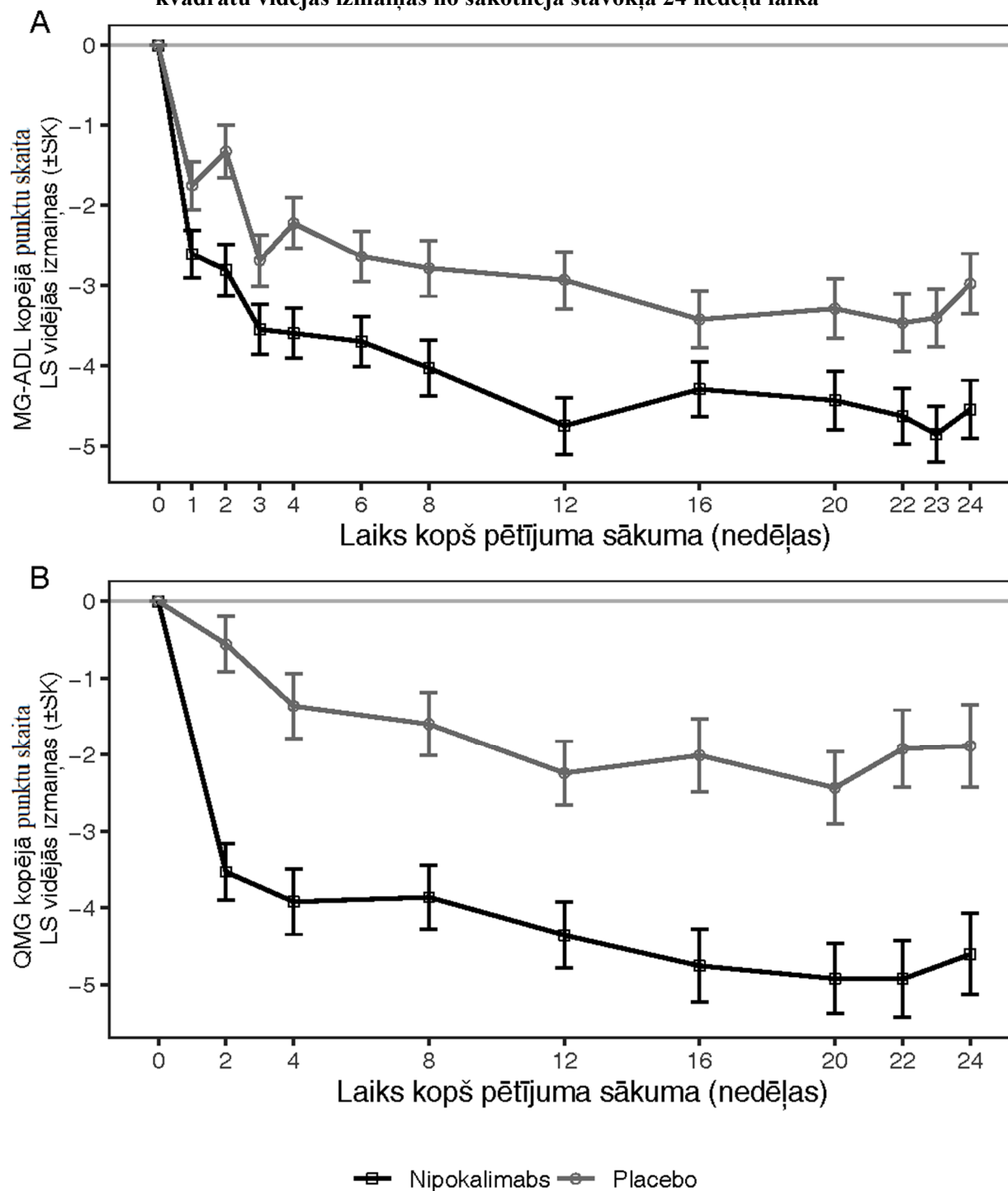
⁵ Vidējās izmaiņas līdz 22., 23. un 24. nedēļai ir uzlabošanās vismaz par 50 % no sākotnējā stāvokļa.

Atbildes reakcija laika gaitā (dubultmaskētā fāze)

Uzlabošanās, lietojot nipokalimabu, salīdzinājumā ar placebo tika novērota līdz 24. nedēļai.

Primārā efektivitātes mērķa kritērija (MG-ADL) un galvenā sekundārā efektivitātes mērķa kritērija (QMG) atbildes reakcija laika gaitā ir norādīta 1. attēlā.

1. attēls. MG-ADL kopējā punktu skaita (A) un QMG kopējā punktu skaita (B) mazāko kvadrātu vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 24 nedēļu laikā



Laika gaitā lielāks pacientu īpatsvars sasniedza stabilu MG-ADL (uzlabošanās par ≥ 2 punktiem laikā no 2. līdz 24. nedēļai) un QMG (uzlabošanās par ≥ 3 punktiem laikā no 2. līdz 24. nedēļai) atbildes reakciju nipelikalimaba grupā (attiecīgi 45,5 % un 33,8 %) nekā placebo grupā (attiecīgi 21,1 % un 7,9 %)

Atbildes reakcija laika gaitā (atklātā pagarinājuma fāze)

No 153 pacientiem, kuriem dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā fāzē bija antiviēlas, 137 tika iekļauti atklātajā pagarinājuma fāzē, lai saņemtu nipokalimabu. Analīzes laikā pacientiem, kuri sākotnēji dubultmaskētās fāzes laikā bija saņēmuši nipokalimabu un turpināja nipokalimaba lietošanu atklātās pagarinājuma fāzes pirmajās 48 nedēļās (n=52) un 84 nedēļās (n=20), saglabājās MG-ADL un QMG kopējā punktu skaita vidējā uzlabošanās.

Pediātriskā populācija

Pētījums 80202135MYG2001 (pusaudžu kohorta)

Nipokalimaba farmakodinamika, farmakokinētika un efektivitāte, ārstējot ģMG pusaudžiem, ir vērtēta joprojām notiekošā atklāta pētījuma 24. nedēļā.

Galvenie iekļaušanas kritēriji pētījumā bija šādi:

- II-IV klase pēc MGFA klīniskās klasifikācijas;
- autoantiviēlas pret AChR vai MuSK;
- pirms atslēgas tiek lietota stabila ST, tai skaitā AChE inhibitoru, steroīdu vai NSIST deva kombinācijā vai monoterapijā.

Astoņiem pacientiem vecuma mediāna atslēgas laikā bija 13,5 gadi (diapazonā no 12 līdz 16 gadiem), un laika mediāna kopš diagnozes noteikšanas bija 3,6 gadi (diapazonā no 0,8 līdz 11,5 gadiem). Septiņi pacienti bija sievietes; 5 bija aziāti, 1 bija melnās rases pārstāvis, un 2 rase nebija zināma. Vidējais (SN) MG-ADL kopējais punktu skaits sākotnējā stāvoklī bija 4,4 (2,26), un vidējais (SN) QMG kopējais punktu skaits bija 13,3 (4,13). Visiem pacientiem bija antiviēlas pret AChR. Sākotnējā stāvoklī 4 pacienti lietoja AChE inhibitorus, 6 - steroīdus un 7 - NSIST stabilās devās.

Septiņi no 8 pusaudžu vecuma pacientiem tika vērtēti līdz 24. nedēļai un saņēma nipokalimabu saskaņā ar ieteicamo dozēšanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Primārais mērķa kritērijs bija nipokalimaba ietekme uz kopējo IgG koncentrāciju serumā. 24. nedēļā kopējā IgG procentuālā pazemināšanās pirms devas lietošanas mediāna no sākotnējā stāvokļa (n=7) bija 73,3 %, kas atbilst IgG līmeņa pazeminājumam pieaugušo ģMG pētījumā. MG-ADL punktu skaita vidējās (SN) izmaiņas 24. nedēļā bija -2,57 (0,535), un QMG punktu skaita vidējās izmaiņas 24. nedēļā bija -4,93 (3,81).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Imaavy vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās *myasthenia gravis* ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Vidējais (SN) izklijēšanas tilpums ir 2,84 (0,63) l jeb 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformācija

Sagaidāms, ka nipokalimabs sadalīsies katabolisma rezultātā proteolītisko enzīmu ietekmē par nelieliem peptīdiem un aminoskābēm tādā pašā veidā kā endogēnās IgG antiviēlas.

Eliminācija

Nipokalimabam ir no koncentrācijas atkarīga farmakokinētika. Pēc vienreizējas intravenozas 15 mg/kg nipokalimaba ievadīšanas vidējais klīrenss ir 0,0627 l/h, un eliminācijas pusperiods ir 29,3 stundas. Pēc ievadīšanas pārtraukšanas IgG koncentrācija serumā aptuveni 8 nedēļu laikā atjaunojās sākotnējā līmenī.

Linearitāte/nelinearitāte

Nipokalimaba farmakokinētika ir nelineāra un atkarīga no devas. Pēc vienreizējas nipokalimaba intravenozas infūzijas devu diapazonā no 0,3 līdz 60 mg/kg veseliem dalībniekiem C_{max} palielinājās proporcionāli devai, bet AUC palielinājās vairāk nekā proporcionāli devai.

Tā kā nipokalimaba eliminācijas pusperiods ir salīdzinoši īss, atkārtota lietošana saskaņā ar ieteicamo uzturošo devu (skatīt 4.2. apakšpunktu) neizraisa zāļu uzkrāšanos laika gaitā.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Nipokalimaba farmakokinētika tika vērtēta 12-17 gadus veciem pusaudžiem ar ģMG (n=8). Pēc ārstēšanas ar nipokalimabu atbilstoši ieteicamajai dozēšanas shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu) novērotā nipokalimaba koncentrācija serumā pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar ģMG bija līdzīga (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Nipokalimaba koncentrācija pieaugušu un pusaudžu vecuma ģMG pacientu serumā

Laika punkts	Iedarbības rādītājs	Pusaudži (n = 8) Mediāna (IQ diapazons)	Pieaugušie (n = 97) Mediāna (IQ diapazons)
Sākotnējā deva	$C_{eoi,ld}$ (µg/ml)	701 (673, 922)	864 (774, 1000)
	$C_{trough,ld}$ (µg/ml)	0,01 (BQL, 0,02)	0,02 (BQL, 0,03)
Uzturošās devas	$C_{eoi,ss}$ (µg/ml)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{trough,ss}$ (µg/ml)	BQL	BQL

BQL – zem kvantitatīvās noteikšanas robežvērtības, t. i., < 0,01 µg/ml; $C_{eoi,ld}$ – koncentrācija infūzijas beigās pēc sākotnējās 30 mg/kg devas ievadīšanas; $C_{trough,ld}$ – koncentrācija pirms devas ievadīšanas 2. nedēļā pēc sākotnējās devas 30 mg/kg ievadīšanas; $C_{eoi,ss}$ – koncentrācija infūzijas beigās līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc uzturošās 15 mg/kg devas ievadīšanas ik pēc divām nedēļām; $C_{trough,ss}$ – koncentrācija pirms devas ievadīšanas līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc uzturošās 15 mg/kg devas ievadīšanas ik pēc divām nedēļām; IQ – starpkvartile (*interquartile*).

Gados vecāki cilvēki

Nipokalimaba klīniskajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits 65 gadu vecu un vecāku pacientu, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija ir citādāka nekā jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Uzskatāmas klīrensa un izkļiedes tilpuma atšķirības ≥ 65 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar < 65 gadus veciem pacientiem netika novērotas, kas liecina, ka gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīze, kurā tika vērtēta vecuma, dzimuma un rases ietekme, neliecināja par šo faktoru klīniski nozīmīgu ietekmi uz nipokalimaba iedarbību.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa ietekmē nīpokalimaba sistēmisko iedarbību. Ieteicamās ķermeņa masai pielāgotās devas (mg/kg) ir noteiktas, ņemot vērā pacientu ķermeņa masas atšķirības.

Nieru darbības traucējumi

Specifiski pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Nav sagaidāms, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs nīpokalimaba farmakokinētiku. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļauti pacienti ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru darbība klīniski nozīmīgi neietekmēja nīpokalimaba šķīstamo klīrensu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Specifiski pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Citohroma P450 enzīmi nemetabolizē nīpokalimabu, tādēļ nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs nīpokalimaba farmakokinētiku. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļauti dalībnieki ar viegliem aknu darbības traucējumiem un ierobežots skaits dalībnieku ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, klīniski nozīmīgas ietekmes uz nīpokalimaba šķīstamo klīrensu nebija. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ar nīpokalimabu saistīta nevēlama ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti makaka sugas mērķaķu mātītēm bez grūsnības 6 mēnešu atkārtotas devas pētījumā, novērtējot izmaiņas reproduktīvajos orgānos (orgānu masu un histopatoloģiju), netika novērota. Visas mātītes un 80 % tēviņu, lietojot lielāko testēto devu, sasniedza dzimumgatavību 6 mēnešu ārstēšanas periodā, kura laikā tika novērtēts iedarbības līmenis, kas līdz 44 reizēm pārsniedza sagaidāmo iedarbības līmeni pacientiem, kuri lieto ieteicamo uzturošo devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paplašinātā pre- un postnatālās attīstības pētījumā, kurā grūsnām makaka sugas mērķaķu mātītēm pirmā, otrā un trešā grūtniecības trimestra beigās intravenozi ievadīja nīpokalimabu, 16 % (4/25) placentu bija lieli, centrāli placentas infarkti un mātītes spirālo artēriju tromboze. Trīs no 4 placentas infarkta gadījumiem bija saistīti ar augļa zaudēšanu otrajā vai trešajā trimestrī. Placentas infarkts var būt saistīts ar mātes imūngenitāti grūsnām makaka sugas mērķaķu mātītēm. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Nīpokalimaba iedarbības līmenis (AUC) grūsnām makaku sugas pērtiķu mātītēm bija vismaz 5-24 reizes augstāks, nekā sagaidāmais iedarbības līmenis sievietēm, kuras nav grūtnieces, pamatojoties uz ieteicamo uzturošās devas lietošanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Bažas par pre- un postnatālo attīstību neradās. Ārstēto mātīšu augļiem un mazuļiem bija nenozīmīga mātei lietotā nīpokalimaba iedarbība, bet dzimšanas brīdī bija zems IgG līmenis. Zīdaiņa IgG līmenis atjaunojās 6 mēnešu laikā. Vērtējot ar T šūnu atkarīgo antivielu atbildes reakcijas testu, nevēlamas ietekmes uz ārstēto mātīšu mazuļu imūnās sistēmas darbību nebija.

Nīpokalimaba mutagēniskā iedarbība netika vērtēta; taču nav sagaidāms, ka monoklonālās antivielas izmainīs DNS vai hromosomas.

Nīpokalimaba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Arginīna hidrohlorīds
Histidīns
Histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Metionīns
Polisorbāts 80 (E433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

No mikrobioloģiskā viedokļa, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšanai izmantotā metode novērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, pagatavotais šķīdums (skatīt 6.6. apakšpunktu) ir jāizlieto tūlīt. Ja to nelieto tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Ja tūlītēja ievadīšana nav iespējama, pagatavoto šķīdumu var glabāt ledusskapī līdz 24 stundām ilgi 2 °C-8 °C temperatūrā un vēl 12 stundas, ieskaitot infūzijas laiku, istabas (15 °C-30 °C) temperatūrā. Nesasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1,62 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur 300 mg nipokalimaba, vienreiz lietojamā 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija aizdari un noņemamu vāciņu. Iepakojumā ir 1 flakons.

6,5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur 1200 mg nipokalimaba, vienreiz lietojamā 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija aizdari un noņemamu vāciņu. Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas Imaavy vienreizējas devas flakonu saturs ir jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.

Pagatavošana

Šķīdums infūzijām jāpagatavo, ievērojot aseptikas principus.

- Aprēķiniet devu (mg), nepieciešamo koncentrāta kopējo tilpumu (ml) un nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta aktuālo ķermeņa masu, lai ievadītu ieteicamo sākotnējo vienreizējo devu 30 mg/kg vai turpmāk 15 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām. Katrā flakonā koncentrācija ir 185 mg/ml.
- Pārbaudiet, vai šķīdums katrā flakonā ir bezkrāsains līdz gaiši brūngans, dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bez redzamām daļiņām. Nelietot, ja ir redzamas daļiņas, vai ir mainījusies šķīduma krāsa (šķīdums nav bezkrāsains līdz gaiši brūngans). Nekratīt.
- Uzmanīgi atvelciet no flakona(-iem) aprēķināto koncentrāta tilpumu. Iznīciniet flakonus atlikušo neizlietoto daļu.
- Atšķaidiet atvilkta koncentrāta kopējo tilpumu, pievienojot to infūzijas maisam, kurā ir 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg vai 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām pacientiem ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg. Izmantojiet tikai poliolefīna, polipropilēna vai polivinilhlorīda infūziju maisus.
- Lai samaisītu šķīdumu, uzmanīgi apgroziet infūzijas maisu vismaz 10 reizes. Nekratīt.
- Vizuāli pārbaudot, pārliedzinieties, ka ir izveidojies viendabīgs šķīdums. Nelietot, ja ir redzamas mazas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.

Ievadīšana

- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūzijas sistēmu ar iestrādātu vai pievienotu sterilu, apirogēnu filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju, kas izgatavots no poliētersulfona vai polisulfona (poru izmērs 0,2 mikrometri vai mazāks). Ievadīšanas sistēmām ir jābūt izgatavotām no polibutadiēna, polietilēna, poliuretāna, polipropilēna vai polivinilhlorīda.
- Neievadiet atšķaidīto koncentrātu vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem vienā intravenozajā sistēmā.
- Ievadiet infūziju intravenozi aptuveni 30 minūšu laikā, lai ievadītu sākuma devu (30 mg/kg), un aptuveni 15 minūšu laikā, lai ievadītu nākamās devas (15 mg/kg).
- Ja ievadīšanas laikā rodas nevēlama blakusparādība, pēc veselības aprūpes speciālista ieskatiem infūziju var palēnināt vai pārtraukt.

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (300 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imaavy 185 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
nipocalimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 1,62 ml flakonā ir 300 mg nipokalimaba (185 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: arginīna hidrochlorīds, histidīns, histidīna monohidrochlorīda monohidrāts, metionīns, E433, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
300 mg/1,62 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1989/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE (300 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Imaavy 185 mg/ml sterils koncentrāts
nipocalimabum
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/1,62 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (1200 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imaavy 185 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
nipocalimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā 6,5 ml flakonā ir 1200 mg nipokalimaba (185 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: arginīna hidrochlorīds, histidīns, histidīna monohidrochlorīda monohidrāts, metionīns, E433, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1200 mg/6,5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1989/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE (1200 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Imaavy 185 mg/ml sterils koncentrāts
nipocalimabum
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1200 mg/1,62 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Imaavy 185 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *nipocalimabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Imaavy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imaavy lietošanas
3. Kā lietot Imaavy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imaavy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Imaavy un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Imaavy

Imaavy satur aktīvo vielu nipokalimabu. Nipokalimabs organismā saistās ar olbaltumvielu, ko sauc par FcRN. Saistoties ar FcRN, nipokalimabs organismā pazemina IgG autoantivielu līmeni. IgG autoantivielas ir imūnās sistēmas olbaltumvielas, kas kļūdaini uzbrūk cilvēka paša organismam.

Kādam nolūkam Imaavy lieto

Imaavy lieto kopā ar standarta terapiju, lai ārstētu pieaugušos un pusaudžus no 12 gadu vecuma, kuriem ir ģeneralizēta *myasthenia gravis* (ģMG) - autoimūna slimība, kas izraisa muskuļu vājumu. ģMG var ietekmēt vairākas muskuļu grupas visā ķermenī. Šīs slimība var izraisīt arī elpas trūkumu, ārkārtīgu nogurumu un rīšanas traucējumus.

Pacientiem ar ģMG IgG autoantivielas uzbrūk noteiktām olbaltumvielām uz nervu, ko sauc par acetilholīna receptoriem, virsmas un bojā tās. Šī bojājuma dēļ nervi nespēj likt muskuļiem sarauties, kā normālā stāvoklī, tādēļ rodas muskuļu vājums un ir apgrūtinātas kustības. Saistoties ar FcRN olbaltumvielu un pazeminot autoantivielu līmeni, Imaavy var uzlabot muskuļu spēju sarauties un mazināt slimības simptomus un to ietekmi uz ikdienas aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Imaavy lietošanas

Nelietojiet Imaavy šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nipokalimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infūzijas izraisītas reakcijas un alerģiskas reakcijas

Imaavy satur olbaltumvielu, kas dažiem cilvēkiem var izraisīt tādas reakcijas kā galvassāpes, slikta dūša, izsitumi, nogurums drebuļi, ādas apsārtums un reibonis. Zāļu ievadīšanas laikā un vismaz 30 minūtes pēc tam tiks kontrolēts, vai Jums nerodas infūzijas izraisītas vai nopietnas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pazīmes. Nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes ir sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu un izraisa elpas trūkumu, samaņas zuduma tuvošanās sajūta vai izsitumi uz ādas. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties informējiet ārstu.

Infekcijas

Ārstēšana ar Imaavy var samazināt dabisko pretestību pret infekcijām. Pirms ārstēšanas uzsākšanas vai tās laikā informējiet ārstu, ja Jums ir jebkādi infekcijas simptomi (piemēram, drudzis, drebuļi, klepus vai iekaisis kakls).

Ārstēšana ar Imaavy var likt atjaunoties *herpes zoster* (jostas rozes) infekcijai. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem, jo tās var būt jostas rozes pazīmes.

Papildu kontroles analīzes

Ārsts izdarīs asins analīzes, lai pēc ārstēšanas ar Imaavy pārbaudītu taukvielu (holesterīna) līmeni Jūsu asinīs (skatīt 4. punktu).

Vakcinācija

Informējiet ārstu, ja iepriekšējo 4 nedēļu laikā Jums ir ievadīta vakcīna vai Jums tiek plānota vakcinācija tuvākajā (pāris nedēļu) laikā.

Bērni

Imaavy nav piemērots lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam, jo tas šiem pacientiem nav pētīts.

Citas zāles un Imaavy

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

Imaavy lietošana kopā ar citām zālēm, piemēram, terapeitiskām antivielām vai imūnglobulīniem, var samazināt to efektivitāti. Citi pasākumi, piemēram, plazmas aizstāšana (plazmaferēze), var pavājināt Imaavy iedarbību.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Informācija par Imaavy lietošanu grūtniecēm vai krūts barošanas laikā ir ierobežota. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Imaavy neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Imaavy satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,97 mg (300 mg flakonā) vai 3,9 mg (1200 mg flakonā) polisorbāta 80 katrā vienreizējas lietošanas flakonā, kas atbilst 0,60 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Imaavy

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists.

Kādu Imaavy devu Jūs saņemsiet un cik bieži

Deva, ko Jūs saņemsiet, būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un tiks ievadīta tieši asinīs infūzijas (pilienu injekcijas) veidā vēnā ik pēc 2 nedēļām.

Ja esat saņēmis Imaavy vairāk nekā noteikts

Šo zāļu devu rūpīgi aprēķinās ārsts. Ja Jums šķiet, ka Jums nejauši ir ievadīta lielāka Imaavy deva nekā nozīmēts, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis par Imaavy ievadīšanas apmeklējumu

Ja esat aizmirsis par apmeklējumu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un skat. turpmāk sadaļu “Ja pārtraucat lietot Imaavy”.

Ja pārtraucat lietot Imaavy

Imaavy lietošanas pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt gMG simptomu atjaunošanos. Pirms Imaavy lietošanas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās blakusparādības un risku. Ārsts var vēlēt Jūs arī rūpīgāk uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pirms ārstēšanas ārsts pārrunās ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros ar Imaavy saistīto risku un sniegtos ieguvumus.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts lipīdu (tauku) vai holesterīna līmenis asinīs;
- albumīna (olbaltumvielu) līmeņa pazemināšanās asinīs;
- muskuļu spazmas;
- plaukstu, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija (var izraisīt sāpes vai dedzināšanas sajūtu urinācijas laikā);
- krūškurvja infekcija (piemēram, pneimonija vai bronhīts);
- jostas roze (*herpes zoster* vīrusa infekcija);
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- drudzis.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši,

izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Imaavy

Uzglabājiēt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imaavy satur

Aktīvā viela ir nipokalimabs.

- Katrā 1,62 ml flakonā ir 300 mg nipokalimaba (185 mg/ml).
- Katrā 6,5 ml flakonā ir 1200 mg nipokalimaba (185 mg/ml).

Citas sastāvdaļas ir arginīna hidrohlorīds, histidīns, histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, metionīns, polisorbāts 80 (E433), saharoze un ūdens injekcijām.

Imaavy ārējais izskats un iepakojuma saturs

Imaavy ir pieejams kā sterils koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (300 mg vai 1200 mg flakonā – iepakojumā pa 1 flakonam).

Imaavy ir šķidrums. Tas ir bezkrāsains līdz gaiši brūngans, dzidrs līdz nedaudz opalescējošs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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: 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

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu/en>.

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

1. Kā Imaavy tiek piegādāts?

Flakonu saturs:

- 300 mg nipokalimaba 1,62 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai VAI
- 1200 mg nipokalimaba 6,5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Koncentrācija visos flakonos ir 185 mg nipokalimaba/ml.

2. Pirms ievadīšanas

Imaavy pirms ievadīšanas jāpagatavo kvalificētam veselības aprūpes speciālistam aseptiskos apstākļos.

Izmantojot turpmāk tabulā norādīto formu, jāveic šādi aprēķini.

- Nepieciešamā Imaavy deva tiek noteikta atbilstoši pacienta ķermeņa masai, ņemot vērā, ka ieteicamā vienreizējā sākuma deva ir 30 mg/kg vai uzturošā deva 15 mg/kg.
- Nepieciešamais koncentrāta tilpums tiek aprēķināts, izmantojot koncentrāciju 185 mg/ml. Katrs flakons satur 300 mg vai 1200 mg nipokalimaba.
- Nepieciešamo flakonu skaits tiek aprēķināts atbilstoši koncentrāta tilpumam.

1. tabula. Formula

1. solis – Devas (mg) aprēķināšana	30 mg/kg (vienreizējā sākumdeva) vai 15 mg/kg (uzturošā deva) x ķermeņa masa (kg)
2. solis – Koncentrāta tilpuma (ml) aprēķināšana	deva (mg) ÷ 185 mg/ml
3. solis – Flakonu skaita aprēķināšana	koncentrāta tilpums (ml) ÷ 1,62 ml vai 6,5 ml

3. Pagatavošana un ievadīšana

- Neievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.
- Ievadīt tikai intravenozā infūzijā, kā norādīts turpmāk.

Pagatavošana

- Pārbaudiet, vai šķīdums katrā flakonā ir bezkrāsains līdz gaiši brūngans, dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bez redzamām daļiņām. Nelietot, ja ir redzamas daļiņas, vai ir mainījusies šķīduma krāsa (šķīdums nav bezkrāsains līdz gaiši brūngans). Nekratīt flakonus.
- Uzmanīgi atvelciet no flakona(-iem) aprēķināto koncentrāta tilpumu. Iznīciniet flakonus atlikušo neizlietoto daļu.
- Atšķaidiet atvilktā koncentrāta kopējo tilpumu, pievienojot to infūzijas maisam, kurā ir 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg vai 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām pacientiem ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg. Izmantojiet tikai poliolefīna, polipropilēna vai polivinilhlorīda infūziju maisus.
- Lai samaisītu šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūzijas maisu vismaz 10 reizes. Nekratīt.
- Vizuāli pārbaudot, pārliedziniet, ka ir izveidojies viendabīgs šķīdums. Nelietot, ja ir redzamas mazas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.

Ievadīšana

- Atšķaidīto šķīdumu ievadiet intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūzijas sistēmu ar iestrādātu vai pievienotu sterilu, apirogēnu filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju, kas izgatavots no poliētersulfona vai polisulfona (poru izmērs 0,2 mikrometri vai mazāks). Ievadīšanas sistēmām ir jābūt izgatavotām no polibutadiēna, polietilēna, poliuretāna, polipropilēna vai polivinilhlorīda.

- Atšķaidīto koncentrātu nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem vienā intravenozajā sistēmā.
- Ievadiet infūziju intravenozi aptuveni 30 minūšu laikā, lai ievadītu sākuma devu (30 mg/kg), un aptuveni 15 minūšu laikā, lai ievadītu nākamās devas (15 mg/kg).
- Ja ievadīšanas laikā rodas nevēlama blakusparādība, pēc veselības aprūpes speciālista ieskatiem infūziju var palēnināt vai pārtraukt.
- No mikrobioloģiskā viedokļa, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšanai izmantotā metode novērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, pagatavotais šķīdums ir jāizlieto tūlīt. Ja to nelieto tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Ja tūlītēja ievadīšana nav iespējama, atšķaidīto šķīdumu var glabāt ledusskapī līdz 24 stundām ilgi 2 °C-8 °C temperatūrā un vēl 12 stundas, ieskaitot infūzijas laiku, istabas (15 °C-30 °C) temperatūrā. Nesasaldēt.

4. Īpaši norādījumi par rīkošanos un uzglabāšanu

Uzglabāt flakonus ledusskapī (2 °C - 8 °C) līdz lietošanas brīdim. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.