

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imaavy 185 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 185 mg nipokalimab.

1 hetteglass med 1,62 ml inneholder 300 mg nipokalimab.

1 hetteglass med 6,5 ml inneholder 1 200 mg nipokalimab.

Nipokalimab er et fullstendig humant immunglobulin G1 monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller til kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 0,97 mg (300 mg hetteglass) eller 3,9 mg (1 200 mg hetteglass) polysorbat 80. Dette tilsvarer 0,60 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Fargeløs til svakt brunlig, klar til svakt opaliserende, pH 6,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Imaavy er indisert som tillegg til standardbehandling av generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne og unge pasienter i alderen 12 år og eldre som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)- eller anti-muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK)-antistoffpositive.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør overvåkes av lege med erfaring med behandling av pasienter med nevromuskulære sykdommer, og skal administreres av helsepersonell.

Dosering

Anbefalt doseringsregime er vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt doseringsregime

Populasjon	Anbefalt dose (i.v.)	
	Første enkeltdose	Vedlikeholdsdose (hver 2. uke)
Voksne og ungdom (12 år og eldre)	30 mg/kg	15 mg/kg

Glemt dose

Hvis en planlagt infusjonsavtale utelates, bør vedlikeholdsdosen administreres så snart som mulig. Dosering bør deretter gjenopptas hver 2. uke.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter i alderen 65 år eller eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av nipokalimab hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal kun administreres via intravenøs infusjon med *in-line* eller *add-on* filtrering som beskrevet i pkt. 6.6. Skal ikke administreres som intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

Den første enkeltdosen med legemiddel bør administreres over ca. 30 minutter, og vedlikeholdsdosen bør administreres over ca. 15 minutter.

Pasienter bør overvåkes i 30 minutter etter hver infusjon for tegn eller symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon eller en overfølsomhetsreaksjon. Dersom en bivirkning oppstår under administrering av behandlingen, kan infusjonen gis langsommere eller avbrytes (se pkt. 4.4).

Før administrering skal dette legemidlet fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pasienter med myasthenia gravis av MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) klasse V

Behandling med nipokalimab hos pasienter med MGFA-klasse V (f.eks. myasten krise), definert ved intubasjon med eller uten mekanisk ventilasjon, unntatt i forbindelse med rutinemessig postoperativ

behandling, har ikke blitt undersøkt. Rekkefølgen av behandlingsstart for etablerte behandlinger for MG-krise og nipokalimab, og deres mulige interaksjoner, bør vurderes (se pkt. 4.5).

Infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner

Administrering av nipokalimab kan resultere i infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner. De vanligst rapporterte infusjonsrelaterte reaksjonene var hodepine, utslett, kvalme, fatigue, svimmelhet, frysninger og erytem. De vanligst rapporterte overfølsomhetsreaksjonene var utslett, elveblest (urtikaria) og eksem. De fleste infusjonsrelaterte reaksjonene og overfølsomhetsreaksjonene var ikke-alvorlige, milde eller moderate og førte ikke til seponering av behandlingen. Det er rapportert ett tilfelle av anafylaksi som førte til seponering av behandlingen.

Pasienten bør overvåkes i 30 minutter etter hver infusjon for kliniske tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner. Dersom en alvorlig infusjonsrelatert eller overfølsomhetsreaksjon oppstår under administrering, bør infusjonen seponeres og passende støttetiltak iverksettes om nødvendig. Når symptomene har opphørt, kan administreringen gjenopptas (se pkt. 4.2).

Økte plasmalipidnivåer

Økte plasmalipidnivåer er svært vanlig under behandling med Imaavy, både hos ungdom og voksne pasienter i alle aldre (se pkt. 4.8). Plasmalipidnivåer bør derfor måles ca. 12 uker etter behandlingsstart. Hos ungdom (12 til < 18 år) og hos pasienter med høy kroppsvekt/BMI (f.eks. ≥ 125 kg eller BMI > 35 kg/m²), bør det vurderes tettere periodisk overvåking deretter. En vurdering av hvorvidt behandlingen med Imaavy skal fortsette, skal det tas hensyn til den mulige negative effekten på langsiktig kardiovaskulær risiko. Andre risikofaktorer bør også vurderes og dette veies mot den forventede nytten av gMG-behandlingen. Videre overvåking av plasmalipidnivåer og alternative behandlingsmuligheter bør vurderes.

Infeksjoner

Ettersom nipokalimab fører til reduserte IgG-nivåer, kan risikoen for infeksjoner, inkludert aktivering av latente virusinfeksjoner som herpes zoster, øke (se pkt. 4.8). Oppstart av behandlingsadministrasjon bør utsettes hos pasienter med aktiv infeksjon inntil infeksjonen har opphørt. Under behandling bør pasienter overvåkes for kliniske tegn og symptomer på infeksjon. Hos pasienter med en klinisk relevant, aktiv infeksjon bør passende behandling administreres, og behandling med nipokalimab bør utsettes inntil infeksjonen har opphørt.

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med levende eller levende svekkede vaksiner og responsen på immunisering med disse vaksinene under behandling er ukjent.

Hos pasienter som behandles med nipokalimab er vaksiner med levende eller levende svekkede vaksiner ikke anbefalt. Ved behov for vaksiner med levende eller levende svekkede vaksiner, bør disse vaksinene administreres minst 4 uker før behandling eller minst 2 uker etter siste dose med nipokalimab.

Ikke-levende vaksiner kan administreres som nødvendig når som helst under behandling (se pkt. 4.5 og 5.1). Alle vaksiner bør administreres i henhold til retningslinjer for immunisering.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,97 mg (300 mg hetteglass) eller 3,9 mg (1 200 mg hetteglass) polysorbat 80 i hvert hetteglass til engangsbruk. Dette tilsvarer 0,60 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkninger av nipokalimab på andre legemidler

Samtidig bruk av nipokalimab kan redusere systemisk eksponering av legemidler som bindes til immunglobulin G (IgG)-bindingssetet til den humane neonatale Fc-reseptoren (FcRn) (f.eks. IgG-preparater, IgG-baserte monoklonale antistoffer, antistoffderivater som inneholder det humane Fc-domenet til IgG-subklassen eller Fc-fusjonsproteiner).

I en dedikert klinisk interaksjonsstudie med friske deltakere reduserte nipokalimab (30 mg/kg enkeltdose intravenøst) systemisk $C_{\max}$ og AUC for fremanezumab (et fullstendig IgG-basert monoklonalt antistoff), administrert samtidig på samme dag, med henholdsvis 42 % og 66 %. Da samme dose med nipokalimab ble administrert 14 dager etter fremanezumab-dosen i denne studien, ble ikke fremanezumabs $C_{\max}$ endret, mens AUC ble redusert med 53 %.

I en annen dedikert klinisk interaksjonsstudie med friske deltakere reduserte samtidig dosering med nipokalimab (15 mg/kg intravenøst hver 2. uke) og etanercept, et Fc-fusjonsprotein, systemisk eksponering for etanercept ($C_{\max}$ med ~9 % og AUC med ~28 %).

Dersom pasienter som får nipokalimab, trenger behandling med legemidler som bindes til IgG-bindingsssetet til FcRn, anbefales oppstart av disse legemidlene 2 uker etter forrige dose med nipokalimab.

Når samtidig langvarig bruk av slike legemidler er avgjørende for pasientbehandlingen, skal man nøye overvåke for redusert effekt av slike legemidler og vurdere å seponere nipokalimab eller bruke alternative behandlinger.

Virkninger av andre legemidler på nipokalimab

Plasmautskiftning, immunadsorpsjon og plasmaferese kan redusere sirkulerende nivåer av nipokalimab.

Vaksiner

Virkingen av nipokalimab på en T-celleavhengig (Tdap) eller en T-celleuavhengig (PPSV23) vaksinerespons ble undersøkt hos friske personer (n = 16). Deltakerne kunne oppnå en spesifikk IgG-respons på disse vaksinene, men vaksinespesifikke IgG-antistoffnivåer ble redusert under behandling med nipokalimab, med gjenoppretting til nivåer som tilsvarer kontrollgruppen etter behandlingsslutt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hos pasienter som behandles med nipokalimab, er vaksinering med levende eller levende svekkede vaksiner ikke anbefalt. Ved behov for vaksinering med levende eller levende svekkede vaksiner, bør disse vaksinene administreres minst 4 uker før behandling eller minst 2 uker etter siste dose med nipokalimab (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter i alderen 12 år og eldre med gMG

De samme interaksjonene som observert for den voksne populasjonen, kan oppstå hos ungdom i alderen 12 år og eldre.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av nipokalimab hos gravide kvinner. Det er ingen tilgjengelige data på bruk av nipokalimab hos gravide kvinner med gMG, og begrenset mengde data fra en åpen

klinisk fase 2-studie av 13 gravide kvinner med høy risiko for hemolytisk sykdom hos foster og nyfødte, der nipokalimab ble undersøkt i andre og tredje trimester av graviditeten. I denne studien resulterte maternal administrering av nipokalimab ikke i farmakologisk aktive konsentrasjoner hos nyfødte eller spedbarn, på grunn av nipokalimabs høye affinitet ved nøytral (ekstracellulær) pH (se pkt. 5.1).

I en dyrestudie hvor drektige cynomolgus-aper ble dosert med nipokalimab sent i første, i andre og tredje trimester, ble det observert store sentrale placentinfarkter og tromboser i de maternale spiralarteriene. I noen tilfeller var funnene assosiert med tap av foster. Denne studien indikerer imidlertid ikke maternal toksisitet eller direkte eller indirekte skadelige effekter på pre- eller postnatal utvikling. Reversible nipokalimab-induserte reduksjoner av IgG-nivåer hos apeavkom ble vist (se pkt. 5.2).

Behandling av gravide med Imaavy bør kun vurderes hvis de kliniske fordelene oppveier risikoen.

Ettersom nipokalimab forventes å redusere maternale IgG-antistoffnivåer, forventes redusert passiv beskyttelse av den nyfødte. Risiko og fordeler bør vurderes før administrering av levende eller levende svekkede vaksiner til spedbarn eksponert for nipokalimab *in utero*.

Amming

Det er begrenset mengde data som viser at nipokalimab administrert under graviditet skilles ut i kolostrum og morsmelk hos mennesker i lave nivåer opptil 8 dager etter fødsel.

Det er kjent at maternal IgG finnes i morsmelk de første dagene etter fødselen og at nivåene avtar til lave nivåer kort tid etterpå. Som en konsekvens av dette, kan en risiko for spedbarn som ammes, ikke utelukkes i denne korte perioden. Etter denne perioden kan behandling med Imaavy hos kvinner som ammer, vurderes dersom den kliniske fordelene oppveier risikoen.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av nipokalimab på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter med hensyn på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Imaavy har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var muskelspasmer (12 %) og perifert ødem (12 %).

Bivirkningstabell

Totalt 250 voksne gMG-pasienter ble behandlet med nipokalimab i fase 2- og fase 3-studier. Av disse ble 205 pasienter behandlet i fase 3-studien, inkludert 98 i den dobbeltblindede fasen. Totalt ble 178 eksponert for den anbefalte vedlikeholdsdosen (15 mg/kg hver 2. uke, se pkt. 4.2) i minst 6 måneder, og 132 ble eksponert i minst 12 måneder.

Bivirkninger er listet opp i tabell 2 nedenfor, klassifisert etter MedDRA organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkningene organisert etter frekvens, men de hyppigste bivirkningene først.

Frekvenskategorier er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$). Innenfor hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Herpes zoster ¹	Vanlige
	Urinveisinfeksjon*	Vanlige
	Nedre luftveisinfeksjon ^{*2}	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økte lipider ^{*3}	Svært vanlige
	Redusert serumalbumin*	Svært vanlige
Psykiatriske lidelser	Insomni	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Abdominal smerter ⁴	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem ⁵	Svært vanlige
	Feber (pyreksi)	Vanlige

* Se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

¹ Inkluderer herpes zoster og herpes zoster oticus; evaluering og frekvens basert på fullførte, placebokontrollerte fase 2- og fase 3-studier på tvers av flere indikasjoner som undersøkes.

² Inkluderer pneumoni og bronkitt.

³ Inkluderer hyperkolesterolemi, forhøyede lavtettethetslipoproteiner (LDL), forhøyet kolesterol i blodet og hyperlipidemi.

⁴ Inkluderer abdominalsmerter og smerter i øvre abdomen.

⁵ Inkluderer perifert ødem, ødem og perifer hevelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I den dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske fase 3-studien av gMG, var total forekomst av infeksjoner den samme hos pasienter i nipokalimab-gruppen og pasienter i placebo-gruppen (42 [42,9 %] i hver gruppe). De fleste tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og førte ikke til seponering av nipokalimab-behandlingen. Urinveisinfeksjoner ble rapportert hos 5 pasienter (5,1 %) i nipokalimab-gruppen sammenlignet med 0 pasienter (0 %) i placebo-gruppen. Hendelsene med urinveisinfeksjon var av mild (3 [3,1 %]) og moderat (2 [2,0 %]) alvorlighetsgrad. Pneumoni eller bronkitt ble rapportert hos 5 pasienter (5,1 %) i nipokalimab-gruppen sammenlignet med 2 pasienter (2,0 %) i placebo-gruppen.

Økte lipider

Hos voksne og unge pasienter med gMG som fikk nipokalimab, ble det observert økninger i lipider hos de fleste pasientene. Hos voksne hadde 30 % markant unormalt behandlingsrelatert total kolesterol ($\geq 6,2$ mmol/l), sammenlignet med 4 % i placebo-gruppen. Den gjennomsnittlige endringen fra *baseline* på fastende total kolesterol, HDL og LDL var maksimal i uke 4, og sank deretter og flatet ut i uke 24 med en gjennomsnittlig økning på henholdsvis 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l og 0,19 mmol/l. Hos pasientene med LDL-verdier $< 4,1$ mmol/l før behandlingsstart, hadde 11,3 % av pasientene behandlet med nipokalimab LDL-verdier $\geq 4,1$ mmol/l i uke 24, sammenlignet med 4,6 % av pasientene på placebo. Se pkt. 4.4.

Reduserte serumalbuminnivåer

I den dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske fase 3-studien av gMG var den gjennomsnittlige (SD) endringen i prosent fra *baseline* i serumalbuminnivåer i den dobbeltblindede fasen -8,4 % (5,27 %) ved uke 2 og -7,2 % (5,37 %) ved uke 24 hos pasienter behandlet med nipokalimab i forhold til -0,5 % (6,29 %) ved uke 2 og -2,1 % (7,08 %) ved uke 24 hos pasienter på placebo. Ingen pasienter hadde serumalbuminnivåer under nedre normale laboratoriegrense (LLN = 33 g/liter) i den

dobbeltblindede fasen eller markant lave serumalbuminnivåer (≤ 20 g/liter) i den dobbeltblindede eller åpne fasen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til nipokalimab ble vurdert i en åpen studie som inkluderte unge pasienter med gMG i alderen 12 år og eldre ($n = 8$) i opptil 24 uker (se pkt. 5.1). Ingen større forskjeller i sikkerhetsprofilen ble identifisert mellom voksne og unge pasienter. Økte lipidnivåer hos ungdommer viste en lignende trend som observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkelt doser opptil 60 mg/kg har blitt administrert intravenøst uten dosebegrensende toksisitet i kliniske studier. Det er ingen kjente tegn og symptomer på overdosering med nipokalimab. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes nøye for bivirkninger og at relevant symptomatisk og støttende behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AL03.

Virkningsmekanisme

Nipokalimab er et humant IgG1 monoklonalt antistoff som er spesifikt rettet mot IgG Fc-bindingssetet til FcRn med høy spesifisitet og høy affinitet ved både nøytral (ekstracellulær) og lav (intracellulær) pH. Dette resulterer i reduksjon i sirkulerende IgG, inkludert IgG autoantistoffer, uten å påvirke andre immunglobuliner (IgA, IgE eller IgM). Nipokalimab har ikke vist klinisk relevant påvirkning på sirkulerende nivåer av albumin, som bindes til andre seter på FcRn.

IgG autoantistoffer er den underliggende årsaken til patogenesen ved MG. IgG autoantistoffer svekker nevromuskulær transmisjon ved å bindes til AChR, MuSK eller LRP4.

Nipokalimab reduserer overføringen av IgG fra mor til foster via placenta (se pkt. 4.6).

Farmakodynamiske effekter

I en dobbeltblindet placebokontrollert studie hos pasienter med gMG resulterte intravenøs administrering av nipokalimab i henhold til anbefalt doseringsregime (se pkt. 4.2) i en signifikant rask reduksjon i total IgG-serumkonsentrasjon på 75 %, sammenlignet med *baseline*, innen 2 uker etter behandlingsstart, etterfulgt av en vedvarende reduksjon på omtrent 70 %, sammenlignet med *baseline*, fra uke 4 til uke 24. Tilsvarende doseavhengig reduksjon ble observert for alle IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4).

Immunisering (vaksinering)

Virkingen av nipokalimab på en T-celleavhengig (Tdap) og en T-celleuavhengig (PPSV23) vaksinerespons ble undersøkt i en randomisert, åpen studie hos friske personer ($n = 15$ for kontroll, $n = 16$ for nipokalimab). I nipokalimab-gruppen mottok deltakerne nipokalimab i uke 0 (30 mg/kg

i.v.), uke 2 (15 mg/kg i.v.) og uke 4 (15 mg/kg i.v.), og Tdap og PPSV23 ble administrert subkutant 3 dager etter den første dosen med nipokalimab.

Deltakerne kunne oppnå en spesifikk IgG-respons på disse vaksinene, men vaksinespesifikke IgG-antistoffnivåer ble redusert under behandling med nipokalimab, med gjenoppretting til nivåer som tilsvarer kontrollgruppen etter behandlingsslutt. Anti-TT (tetanustoksoid)-spesifikke IgG-nivåer er vist i tabell 3. Hos deltakere som fikk nipokalimab, nådde anti-TT-spesifikke IgG-nivåer maksimal respons i uke 2, reduserte i uke 4 og økte deretter til og med uke 16, 12 uker etter siste dose med nipokalimab i uke 4. Anti-PCP ("pneumococcal capsular polysaccharide")-spesifikke IgG-nivåer fulgte et lignende mønster over tid. Se pkt. 4.4 og 4.5.

Tabell 3: Anti-TT IgG-nivåer (gjennomsnitt ± standardfeil) over tid

Tidspunkt	Nipokalimab (n = 16) IE/ml	Kontroll (n = 15) IE/ml
Baseline	1,97 ± 0,612	2,38 ± 0,538
Uke 2	3,38 ± 0,325	4,92 ± 0,619
Uke 4	1,63 ± 0,269	4,56 ± 0,591
Uke 8 (4 uker etter siste dose)	2,39 ± 0,491	3,87 ± 0,538
Uke 16 (12 uker etter siste dose)	2,53 ± 0,223	3,20 ± 0,474

Immunogenisitet

Antistoffer mot legemidlet (ADA) ble svært ofte påvist ved lav titer. Det ble imidlertid ikke observert tegn på at ADA påvirket farmakokinetikk, farmakodynamikk, effekt eller sikkerhet.

Klinisk effekt og sikkerhet

MOM-M281-011-studien (voksne)

Sikkerhet og effekt av nipokalimab til behandling av voksne med gMG ble studert i en 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Pasientene som deltok i denne studien, fikk deretter gå inn i en åpen forlengelsesfase der alle pasienter fikk nipokalimab.

Studien inkluderte pasienter som oppfylte følgende hovedkriterier ved screening:

- Myasthenia gravis av MGFA klinisk klassifiseringsklasse II til IV
- MG-aktiviteter i dagliglivet (MG-ADL) totalskår på ≥ 6
- På stabil dose av standardbehandling før *baseline*, inkludert acetylkolinesterase (AChE)-hemmere, steroider eller ikke-steroider immunosuppressive behandlinger (NSIST), enten i kombinasjon eller alene.

Totalt 196 pasienter (med eller uten autoantistoffer) ble randomisert og fikk enten nipokalimab og standardbehandling (n = 98) eller placebo og standardbehandling (n = 98). Av disse var 153 pasienter antistoffpositive (n = 77 for nipokalimab, n = 76 for placebo). Pasientene ble behandlet med nipokalimab i henhold til anbefalt doseringsregime (se pkt. 4.2).

Av de 153 antistoffpositive pasientene var 88 % antistoffpositive for AChR, 10 % var antistoffpositive for MuSK, og 2 % var antistoffpositive for LRP4. *Baseline*-parametrene var like i behandlingsgruppene, inkludert medianalder ved screening (52 [20-81] år, 24 % pasienter ≥ 65 år), median tid siden diagnose (6 [0-38] år), kjønn (60 % kvinner) og etnisitet (63 % hvite, 32 % asiatiske). Gjennomsnittlig MG-ADL totalskår var 9,2, og gjennomsnittlig kvantitativ myasthenia gravis totalskår var 15,4.

Ved *baseline* var over 97 % i hver behandlingsgruppe på stabil standard bakgrunnsbehandling. Under behandlingen var 85 % på AChE-hemmere, 66 % på steroider og 54 % på ikke-steroider immunosuppressive behandlinger (NSIST) med stabile doser.

Effekten av nipokalimab ble målt ved hjelp av MG-ADL-skalaen, som vurderer effekten av gMG på daglige funksjoner. En totalskår varierer fra 0 til 24, hvor høyere skår indikerer mer funksjonsnedsettelse. I denne studien ble MG-ADL-respons definert som ≥ 2 -poengs reduksjon i total MG-ADL-skår sammenlignet med *baseline*. Effekten av nipokalimab ble også målt ved hjelp av kvantitativ myasthenia gravis (QMG)-totalskår, som måler muskelsvakhet. En total mulig skår varierer fra 0 til 39, hvor høyere skår indikerer mer alvorlig muskelsvakhet. QMG-respons ble definert som ≥ 3 poengs reduksjon i total QMG-skår sammenlignet med *baseline*.

De viktigste effektresultatene for de primære og de viktigste sekundære endepunktene i studien er vist i tabell 4. En statistisk signifikant forskjell i favør av nipokalimab ble observert for endringer i MG-ADL og QMG fra *baseline*.

Tabell 4: Sammendrag av de primære og de viktigste sekundære kliniske responsene

	Nipokalimab (n = 77) LS-gjennomsnitt (SE)	Placebo (n = 76) LS-gjennomsnitt (SE)	Endring i nipokalimab- gruppen sammenlignet med placebo LS gjennomsnittlig forskjell (95 % KI)	P-verdi
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-responder basert på gjennomsnittlig endring i løpet av uke 22, 23, og 24 ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
MG-ADL-responder fra uke 4 til uke 24 ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7, 44,4)	-
≥ 50 % forbedring av MG-ADL basert på gjennomsnittlig endring i løpet av uke 22, 23 og 24 ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0, 36,6)	-

¹ Gjennomsnittlig endring fra *baseline* i løpet av uke 22, 23 og 24.

² Gjennomsnittlig endring fra *baseline* i løpet av uke 22 og 24.

³ Gjennomsnittlig endring i løpet av uke 22, 23 og 24 er minst 2 poengs forbedring fra *baseline*.

⁴ Minst 2 poengs forbedring i MG-ADL totalskår i uke 4 og uke 24, og minst 2 poengs forbedring i uke 6 til og med uke 23, med ikke mer enn 2 ikke-påfølgende avvik (mindre enn 2 poengs forbedring) tillatt.

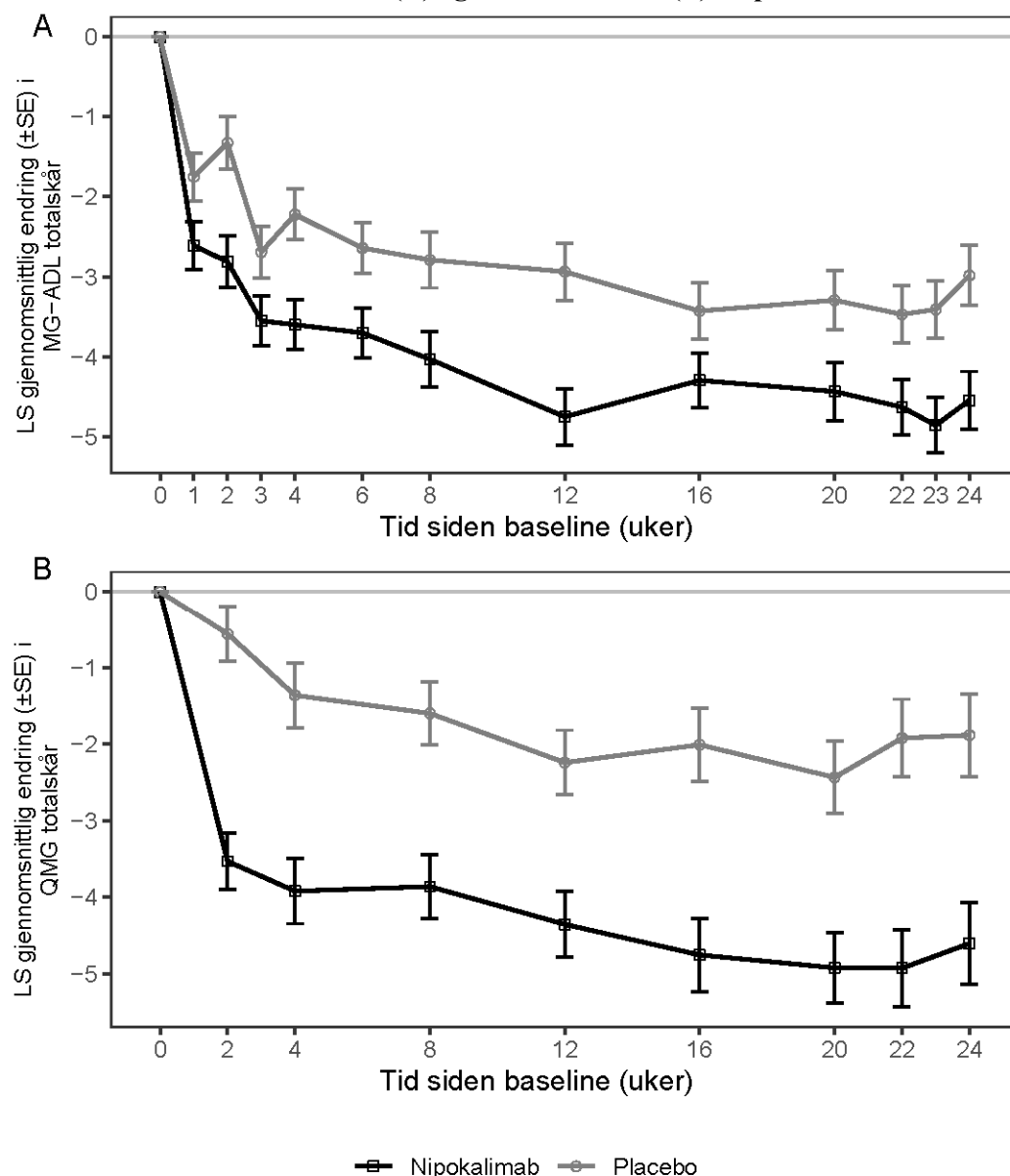
⁵ Gjennomsnittlig endring i løpet av uke 22, 23 og 24 er minst 50 % forbedring fra *baseline*.

Respons over tid (dobbelblindet fase)

Forbedring med nipokalimab sammenlignet med placebo ble observert til og med uke 24.

Tidsforløpet for respons for primært effektendepunkt (MG-ADL) og det viktigste sekundære effektendepunktet (QMG) er vist i figur 1.

Figur 1: Gjennomsnittlig endring fra *baseline* basert på minste kvadraters metode, i MG-ADL totalskår (A) og QMG totalskår (B) i løpet av 24 uker



Over tid oppnådde en større andel pasienter vedvarende MG-ADL (forbedring ≥ 2 poeng fra uke 2 til og med uke 24) og QMG (forbedring ≥ 3 poeng fra uke 2 til og med uke 24) respons i nipokalimab-gruppen (henholdsvis 45,5 % og 33,8 %) sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 21,1 % og 7,9 %).

Respons over tid (åpen forlengelsesfase)

Av de 153 antistoffpositive pasientene i den dobbeltblindede placebokontrollerte fasen, gikk 137 inn i den åpne forlengelsesfasen for å få nipokalimab. På analysetidspunktet vedvarte gjennomsnittlig forbedring i MG-ADL og QMG totalskår hos pasienter som opprinnelig fikk nipokalimab i den dobbeltblindede fasen og fortsatte å få nipokalimab de første 48 ukene ($n = 52$) og 84 ukene ($n = 20$) i den åpne forlengelsesfasen.

Pediatrisk populasjon

80202135MYG2001-studien (ungdomskohort)

Farmakodynamikken, farmakokinetikken og effekten av nipokalimab til behandling av gMG hos unge pasienter evalueres i uke 24 i en pågående åpen studie.

Hovedkriteriene for inkludering i studien er som følgende:

- MGFA klinisk klassifiseringsklasse II til IV
- Positiv for autoantistoffer mot AChR eller MuSK
- På stabil dose med standardbehandling før screening, inkludert AchE-hemmere, steroider eller NSIST, enten i kombinasjon eller alene.

Åtte pasienter hadde en medianalder på 13,5 år ved screening (fra 12 til 16 år) og en median tid siden diagnose på 3,6 år (fra 0,8 til 11,5 år). Syv pasienter var jenter, 5 var asiatiske, 1 var mørkhudet av afrikansk opprinnelse og 2 hadde ukjent etnisitet. Gjennomsnittlig (SD) MG-ADL totalskår ved *baseline* var 4,4 (2,26), og gjennomsnittlig (SD) QMG totalskår var 13,3 (4,13). Alle pasienter var AChR antistoffpositive. Ved *baseline* sto 4 pasienter på AchE-hemmere, 6 på steroider og 7 på NSIST med stabile doser.

Syv av de 8 unge pasientene ble evaluert til og med uke 24 og fikk nipokalimab i henhold til anbefalt doseringsregime (se pkt. 4.2). Det primære endepunktet var effekten av nipokalimab på total serum-IgG. Ved uke 24 var median prosentvis reduksjon i total IgG fra *baseline* ($n = 7$) før dosering 73,3 %, noe som stemmer overens med IgG-reduksjonen sett i gMG-studien hos voksne. Gjennomsnittlig (SD) endring ved uke 24 i MG-ADL var -2,57 (0,535), og gjennomsnittlig endring ved uke 24 i QMG var -4,93 (3,81).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imaavy i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av myasthenia gravis (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Gjennomsnittlig (SD) distribusjonsvolum er 2,84 (0,63) liter eller 0,0359 (0,0087) liter/kg.

Biotransformasjon

Det forventes at nipokalimab brytes ned av proteolytiske enzymer, til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Nipokalimab har konsentrasjonsavhengig farmakokinetikk. Ved en intravenøs administrering av 15 mg/kg nipokalimab, var gjennomsnittlig clearance på 0,0627 liter/time og halveringstiden på 29,3 timer. Etter at administreringen er avsluttet, gjenopprettes konsentrasjonene av serum-IgG mot *baseline*-nivåene innen omtrent 8 uker.

Linearitet/ikke-linearitet

Nipokalimab har ikke-lineær, doseavhengig farmakokinetikk. Etter én intravenøs infusjon av nipokalimab med doser fra 0,3 til 60 mg/kg hos friske personer, økte C_{max} doseproporsjonalt, mens AUC økte mer enn doseproporsjonalt.

Grunnet den relativt korte halveringstiden til nipokalimab resulterer ikke gjentatt administrering i henhold til den anbefalte vedlikeholdsdosen (se pkt. 4.2) til legemiddelakkumulering over tid.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til nipokalimab ble evaluert hos unge pasienter i alderen 12 til 17 år med gMG (n = 8). Etter behandling med nipokalimab i henhold til anbefalt doseringsregime (se pkt. 4.2) var de observerte serumkonsentrasjonene av nipokalimab sammenlignbare hos voksne og unge pasienter med gMG (tabell 5).

Tabell 5: Serumkonsentrasjoner av nipokalimab hos voksne og unge pasienter med gMG

Tidspunkt	Eksponeringsparameter	Ungdom (n = 8) Median (IQ-område)	Voksne (n = 97) Median (IQ-område)
Startdose	C _{coi,ld} (mikrog/ml)	701 (673, 922)	864 (774, 1 000)
	C _{trough,ld} (mikrog/ml)	0,01 (BQL, 0,02)	0,02 (BQL, 0,03)
Vedlikeholdsdoser	C _{coi,ss} (mikrog/ml)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	C _{trough,ss} (mikrog/ml)	BQL	BQL

BQL = under målegrensen ("*Below Quantification Limit*") (dvs. < 0,01 mikrog/ml); C_{coi,ld} = konsentrasjon ved infusjonsslutt etter 30 mg/kg startdose; C_{trough,ld} = konsentrasjon før dosering ved uke 2 etter 30 mg/kg startdose; C_{coi,ss} = konsentrasjon ved infusjonsslutt ved *steady state* etter 15 mg/kg vedlikeholdsdose hver andre uke; C_{trough,ss} = konsentrasjon før dosering ved *steady state* etter 15 mg/kg vedlikeholdsdose hver andre uke; IQ = interkvartil.

Eldre

Kliniske studier med nipokalimab inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og eldre til å avgjøre om de responderer annerledes enn yngre voksne pasienter. Ingen tydelige forskjeller i clearance og distribusjonsvolum ble observert hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, noe som tyder på at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Alder, kjønn og etnisitet

En populasjonsfarmakokinetisk analyse som vurderte effekten av alder, kjønn og etnisitet, indikerte ingen klinisk relevant påvirkning av disse kovariatene på eksponeringen for nipokalimab.

Kroppsvekt

Kroppsvekt har påvirkning på systemisk eksponering av nipokalimab. Den anbefalte vektbaserte doseringen (i mg/kg) tar hensyn til forskjellene i kroppsvekt hos pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å påvirke farmakokinetikken til nipokalimab. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, som inkluderte pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, hadde nyrefunksjonen ingen klinisk relevant effekt på tilsynelatende clearance av nipokalimab. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nipokalimab metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzymene, og nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til nipokalimab. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, som inkluderte deltakere med mild og et begrenset antall deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon, var det ingen klinisk relevant effekt på tilsynelatende clearance av nipokalimab. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Det var ingen nipokalimab-relaterte bivirkninger på fertilitet hos hanner og hunner av ikke-drektige cynomolgus-aper i en 6 måneders studie med gjentatt dosering, evaluert ut fra endringer i reproduksjonsorganene (organvekt og histopatologi). Ved den høyeste dosen som ble testet, ble alle hunnapene og 80 % av hannapene kjønnsmodne i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden, der eksponeringsnivåer opptil 44 ganger forventet eksponeringsnivå hos pasienter på anbefalt vedlikeholdsdose (se pkt. 4.2) ble evaluert.

I en utvidet studie av pre- og postnatal utvikling hvor drektige cynomolgus-aper ble eksponert for nipokalimab intravenøst sent i første, i andre og tredje trimester, viste 16 % (4/25) av placentane store sentrale placentainfarkter og tromboser i de maternale spiralarteriene. Tre av de 4 tilfellene av placentainfarkter var assosiert med tap av foster i andre og tredje trimester. Placentainfarktene kan være relatert til maternal immunogenisitet hos drektige cynomolgus-aper. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Eksponeringsnivåene av nipokalimab (AUC) hos drektige cynomolgus-aper nådde minst 5 til 24 ganger forventet eksponeringsnivå hos ikke-gravide kvinner basert på anbefalt vedlikeholdsdoseregime (se pkt. 4.2). Ingen problemer relatert til pre- eller postnatal utvikling ble identifisert. Foster og avkom av behandlede mordyr viste ubetydelig eksponering for maternal nipokalimab, men hadde lave nivåer av IgG ved fødselen. IgG-nivåene hos avkom ble bedre innen 6 måneder. Det var ingen negativ innvirkning på immunfunksjonen hos avkom av behandlede mordyr, vurdert ved en T-celleavhengig antistoffresponsanalyse.

Det mutagene potensialet til nipokalimab har ikke blitt evaluert. Det forventes imidlertid ikke at monoklonale antistoffer endrer DNA eller kromosomer.

Ingen karsinogenitetsstudier har blitt utført med nipokalimab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Argininhydroklorid
Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Metionin
Polysorbat 80 (E433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Etter fortynning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede oppløsningen (se pkt. 6.6) brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Hvis ikke den brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser brukerens ansvar. Hvis umiddelbar administrering ikke er mulig, kan den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap i opptil 24 timer ved 2 °C - 8 °C, i tillegg til 12 timer, inkludert infusjonstid, i romtemperatur ved 15 °C - 30 °C. Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,62 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass til engangsbruk av type I-glass med en elastomerpropp med aluminiumforsegling med vippelukk, inneholdende 300 mg nipokalimab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass til engangsbruk av type I-glass med en elastomerpropp med aluminiumforsegling med vippelukk, inneholdende 1 200 mg nipokalimab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering skal Imaavy endosehetteglass fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Klargjøring

Klargjør infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av aseptisk teknikk som følger:

- Beregn dosen (mg), totalvolum (ml) av konsentrat og antall hetteglass som trengs basert på pasientens nåværende vekt, til den anbefalte første enkeltdosen på 30 mg/kg eller 15 mg/kg for påfølgende doser hver 2. uke. Hvert hetteglass har en konsentrasjon på 185 mg/ml.
- Kontroller at oppløsningen i hvert hetteglass er fargeløs til svakt brunaktig, klar til svakt opaliserende og uten synlige partikler. Skal ikke brukes hvis oppløsningen inneholder synlige partikler eller er misfarget (annet enn fargeløs til svakt brunlig). Skal ikke ristes.
- Trekk forsiktig opp det beregnede volumet av konsentrat fra hetteglasset(ene). Kast eventuell ubrukt oppløsning i hetteglassene.
- Fortynn det totale volumet av det optrukne konsentratet ved å tilsette det i en infusjonspose som inneholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til pasienter som veier 40 kg eller mer, eller 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til pasienter som veier mindre enn 40 kg. Bruk kun infusjonsposer laget av polyolefin, polypropylen eller polyvinylklorid.
- Vend forsiktig infusjonsposen minst ti ganger for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Kontroller at en homogen oppløsning er oppnådd ved visuell inspeksjon. Skal ikke brukes hvis partikler eller misfarging foreligger.

Administrering

- Administrer den fortynnede oppløsningen ved intravenøs infusjon ved bruk av et infusjonssett med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende in-line- eller tilleggsfilter laget av polyetersulfon eller polysulfon (porestørrelse 0,2 mikrometer eller mindre). Administrasjonssettene må være laget av enten polybutadien, polyetylen, polyuretan, polypropylen eller polyvinylklorid.
- Det fortynnede konsentratet skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler.
- Administrer infusjonen intravenøst over ca. 30 minutter for startdosen (30 mg/kg) og ca. 15 minutter for påfølgende doser (15 mg/kg).
- Dersom det oppstår en bivirkning under administrering, kan infusjonen gis langsommere eller avbrytes, etter vurdering fra helsepersonell.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE (300 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imaavy 185 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
nipokalimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 1,62 ml inneholder 300 mg nipokalimab (185 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, E433, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

300 mg/1,62 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1989/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS (300 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imaavy 185 mg/ml sterilt konsentrat
nipokalimab
i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg/1,62 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE (1 200 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imaavy 185 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
nipokalimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 6,5 ml inneholder 1 200 mg nipokalimab (185 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, E433, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 200 mg/6,5 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1989/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS (1 200 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imaavy 185 mg/ml sterilt konsentrat
nipokalimab
i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 200 mg/6,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imaavy 185 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning nipokalimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imaavy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imaavy
3. Hvordan du bruker Imaavy
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imaavy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Imaavy er og hva det brukes mot

Hva Imaavy er

Imaavy inneholder virkestoffet nipokalimab. Nipokalimab binder seg til et protein i kroppen kalt FcRn. Ved å binde seg til FcRn senker nipokalimab nivåene av IgG-autoantistoffer.

IgG-autoantistoffer er proteiner fra immunsystemet som angriper deler av en persons egen kropp ved en feiltakelse.

Hva Imaavy brukes mot

Imaavy brukes sammen med standardbehandling til å behandle voksne og unge pasienter i alderen 12 år og eldre med generalisert myasthenia gravis (gMG), en autoimmun sykdom som forårsaker muskelsvakhet. gMG kan påvirke flere muskelgrupper i hele kroppen. Tilstanden kan også føre til kortpustethet, ekstrem utmattelse (fatigue) og svelgevansker.

IgG-autoantistoffer angriper og skader visse proteiner, kalt acetylkolinreseptorer, på nervene hos pasienter med gMG. På grunn av denne skaden klarer ikke nervecellene å få musklene til å trekke seg sammen så bra som vanlig, noe som fører til muskelsvakhet og problemer med å bevege seg. Imaavy kan forbedre musklens evne til å trekke seg sammen og redusere symptomene på sykdommen og dens innvirkning på daglige aktiviteter, ved å binde seg til FcRn-proteinet og redusere nivåene av autoantistoffer.

2. Hva du må vite før du bruker Imaavy

Bruk ikke Imaavy

- dersom du er allergisk overfor nipokalimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsreaksjoner og allergiske reaksjoner

Imaavy inneholder et protein som kan forårsake reaksjoner som hodepine, kvalme, utslett, tretthet, frysninger, rødming i huden og svimmelhet hos noen personer. Du vil bli overvåket for tegn på en infusjonsreaksjon eller alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon under og i minst 30 minutter etter behandling. Tegn på en alvorlig allergisk reaksjon inkluderer: hevelse i ansikt, lepper, hals eller tunge, som gir svelge- eller pustevansker, kortpustethet, følelse av bevissthetstap eller hudutslett. Snakk med lege umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Infeksjoner

Behandling med Imaavy kan redusere din naturlige motstand mot infeksjoner. Informer lege dersom du har noen symptomer på infeksjon (som feber, frysninger eller skjelvinger, hoste eller sår hals) før oppstart eller under behandling med dette legemidlet.

Behandling med Imaavy kan føre til at herpes zoster-infeksjon (helvetesild) kommer tilbake. Snakk med lege hvis du får et smertefullt utslett med blemmer da dette kan være tegn på helvetesild.

Ytterligere overvåkningsprøver

Legen vil ta blodprøver for å sjekke nivået av fett i blodet (kolesterol) etter behandling med Imaavy (se avsnitt 4).

Vaksinasjoner

Informér lege hvis du har fått en vaksine de siste 4 ukene, eller dersom du planlegger å vaksinere deg i nær fremtid (innen et par uker).

Barn

Imaavy skal ikke brukes hos barn under 12 år, da det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Imaavy

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Å ta Imaavy sammen med andre legemidler som terapeutiske antistoffer eller immunglobliner kan redusere effekten av disse. Andre typer behandling, som plasmautskifting (plasmaferese), kan redusere effekten av Imaavy.

Graviditet, amming og fertilitet

Det er begrenset informasjon om bruk av Imaavy ved graviditet eller amming. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Imaavy forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Imaavy inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 0,97 mg (300 mg hetteglass) eller 3,9 mg (1 200 mg hetteglass) polysorbat 80 i hvert hetteglass til engangsbruk. Dette tilsvarer 0,60 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Imaavy

Behandlingen vil bli gitt av lege eller annet helsepersonell.

Hvilken dose av Imaavy vil du få og hvor ofte

Dosen du får, vil være avhengig av kroppsvekten din og vil bli gitt direkte inn i blodet som en infusjon (drypp) i en blodåre hver 2. uke.

Dersom du får for mye av Imaavy

Dosen av dette legemidlet vil bli regnet ut nøye av legen. Dersom du mistenker at du ved et uhell har blitt gitt en høyere dose med Imaavy enn forskrevet, kontakt lege for råd.

Dersom du glemmer en avtale for å få Imaavy

Dersom du glemmer en avtale, kontakt lege umiddelbart for hjelp og se avsnittet under "Dersom du avbryter behandling med Imaavy".

Dersom du avbryter behandling med Imaavy

Å avbryte eller avslutte behandlingen med Imaavy kan føre til at gMG-symptomene dine kommer tilbake. Snakk med lege før du avbryter behandling med Imaavy. Legen vil diskutere mulige bivirkninger og risikoer med deg. Legen kan også ønske å overvåke deg nøye.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene og fordelene med Imaavy før behandlingen.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- høye nivåer av lipider (fett) eller kolesterol i blodet
- reduksjon i nivået av 'albumin' (et protein) i blodet
- muskelkramper
- hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon (kan forårsake smerte eller svie ved vannlating)
- luftveisinfeksjon (som lungebetennelse eller bronkitt)
- helvetesild (herpes zoster virusinfeksjon)
- søvnvansker (insomni)
- svimmelhet
- diaré
- magesmerter
- kvalme
- feber

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Imaavy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter "EXP".
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imaavy

Virkestoffet er nipokalimab.

- Hvert hetteglass med 1,62 ml inneholder 300 mg nipokalimab (185 mg/ml).
- Hvert hetteglass med 6,5 ml inneholder 1 200 mg nipokalimab (185 mg/ml).

Andre innholdsstoffer er: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Imaavy ser ut og innholdet i pakningen

Imaavy leveres som et sterilt konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (300 mg eller 1 200 mg i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1).

Imaavy er en væske. Den er fargeløs til svakt brunlig, klar til svakt opaliserende.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

1. Hvordan leveres Imaavy?

Hetteglassene inneholder:

- 300 mg nipokalimab i 1,62 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ELLER
- 1 200 mg nipokalimab i 6,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentrasjonen er 185 mg nipokalimab/ml i alle hetteglass.

2. Før administrering

Imaavy skal klargjøres til administrering av kvalifisert helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Ved bruk av tabellen nedenfor beregnes følgende:

- Dosen som trengs av Imaavy, beregnes ut ifra pasientens kroppsvekt ved anbefalt første enkeltdose på 30 mg/kg eller vedlikeholdsdose på 15 mg/kg.
- Volumet av konsentrat som trengs, beregnes fra konsentrasjonen på 185 mg/ml. Hvert hetteglass inneholder 300 mg eller 1 200 mg nipokalimab.
- Antall hetteglass som trengs, beregnes fra volumet av konsentrat.

Tabell 1. Formel

Trinn 1 – Beregn dosen (mg)	30 mg/kg (første enkeltdose) eller 15 mg/kg (vedlikeholdsdose) x vekt (kg)
Trinn 2 – Beregn volumet av konsentrat (ml)	dose (mg) ÷ 185 mg/ml
Trinn 3 – Beregn antall hetteglass	volum av konsentrat (ml) ÷ 1,62 eller 6,5 ml

3. Klargjøring og administrering

- Skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Skal kun administreres via intravenøs infusjon som beskrevet under.

Klargjøring

- Kontroller at oppløsningen i hvert hetteglass er fargeløs til svakt brunaktig, klar til svakt opaliserende og uten synlige partikler. Skal ikke brukes hvis oppløsningen inneholder synlige partikler eller er misfarget (annet enn fargeløs til svakt brunlig). Skal ikke ristes.
- Trekk forsiktig opp det beregnede volumet av konsentrat fra hetteglasset(ene). Kast eventuell ubrukt oppløsning i hetteglassene.
- Fortynn det totale volumet av det optrukne konsentratet ved å tilsette det i en infusjonspose som inneholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til pasienter som veier 40 kg eller mer, eller 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til pasienter som veier mindre enn 40 kg. Bruk kun infusjonsposer laget av polyolefin, polypropylen eller polyvinylklorid.
- Vend forsiktig infusjonsposen minst 10 ganger for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Kontroller at en homogen oppløsning er oppnådd ved visuell inspeksjon. Skal ikke brukes hvis partikler eller misfarging foreligger.

Administrering

- Administrer den fortynnede oppløsningen ved intravenøs infusjon ved bruk av et infusjonssett med et sterilt, ikke pyrogen, lavproteinbindende in-line- eller tilleggsfilter laget av polyetersulfon eller polysulfon (porestørrelse 0,2 mikrometer eller mindre).

Administrasjonssettene må være laget av enten polybutadien, polyetylen, polyuretan, polypropylen eller polyvinylklorid.

- Det fortynnede konsentratet skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler.
- Administrer infusjonen intravenøst over ca. 30 minutter for startdosen (30 mg/kg) og ca. 15 minutter for påfølgende doser (15 mg/kg).
- Dersom det oppstår en bivirkning under administrering, kan infusjonen gis langsommere eller avbrytes etter vurdering fra helsepersonell.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Hvis ikke den brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser brukerens ansvar. Hvis umiddelbar administrering ikke er mulig, kan den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap i opptil 24 timer ved 2 °C - 8 °C, i tillegg til 12 timer, inkludert infusjonstid, i romtemperatur ved 15 °C - 30 °C. Skal ikke fryses.

4. Spesielle forholdsregler for håndtering og oppbevaring

Oppbevar hetteglassene i kjøleskap (2 °C - 8 °C) til de skal brukes. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter "EXP".

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.