

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

- ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 185 mg de nipocalimab.

Um frasco para injetáveis de 1,62 ml contém 300 mg de nipocalimab.

Um frasco para injetáveis de 6,5 ml contém 1200 mg de nipocalimab.

Nipocalimab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 totalmente humano produzido em células de ovário de Hamster Chinês (*Chinese Hamster Ovary* - CHO) utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 0,97 mg (frasco para injetáveis de 300 mg) ou 3,9 mg (frasco para injetáveis de 1200 mg) de polissorbato 80, que é equivalente a 0,60 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Incolor a ligeiramente acastanhado, límpido a ligeiramente opalescente, pH 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imaavy é indicado como terapêutica suplementar à terapêutica padrão para o tratamento de Miastenia Gravis generalizada (MGg) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que sejam positivos para anticorpos anti-recetor da acetilcolina (AChR) ou anti-tirosina cinase músculo-específica (MuSK).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças neuromusculares e tem de ser administrado por um profissional de saúde.

Posologia

O regime posológico recomendado é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Regime posológico recomendado

População	Dose recomendada (IV)	
	Dose inicial única	Dose de manutenção (a cada 2 semanas)
Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos)	30 mg/kg	15 mg/kg

Dose(s) omitidas

Se o doente faltar a uma consulta programada para administração da perfusão, a dose de manutenção deve ser administrada assim que possível. Seguidamente, a administração deve ser retomada a cada 2 semanas.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de nipocalimab em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento só deve ser administrado por perfusão intravenosa com um filtro em linha ou suplementar, como descrito na secção 6.6. Não administrar como uma injeção intravenosa rápida ou bólus.

A dose única inicial de medicamento deve ser administrada ao longo de aproximadamente 30 minutos e a dose de manutenção deve ser administrada ao longo de aproximadamente 15 minutos.

Os doentes devem ser monitorizados durante 30 minutos após cada perfusão quanto a sinais ou sintomas de uma reação relacionada com a perfusão ou de hipersensibilidade. Se ocorrer uma reação adversa durante a administração do tratamento, pode reduzir-se a velocidade da perfusão ou descontinuar-se a mesma (ver secção 4.4).

Antes da administração, este medicamento tem de ser diluído em solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doentes de classe V da *Myasthenia Gravis* Foundation of America (MGFA)

Não foi estudado o tratamento com nipocalimab em doentes com classe V da MGFA (isto é, crise miasténica), que se define como a presença de intubação com ou sem ventilação mecânica, exceto em contexto de cuidados pós-operatórios de rotina. Deve ser considerada a sequência do início do tratamento entre terapêuticas estabelecidas para a crise miasténica e nipocalimab e o seu potencial de interações (ver secção 4.5).

Reações relacionadas com a perfusão e de hipersensibilidade

A administração de nipocalimab pode originar reações relacionadas com a perfusão e de hipersensibilidade. As reações relacionadas com a perfusão mais frequentemente notificadas foram cefaleia, erupção cutânea, náuseas, fadiga, tonturas, arrepios e eritema. As reações de hipersensibilidade mais frequentemente notificadas foram erupção cutânea, urticária e eczema. A maioria das reações relacionadas com a perfusão e de hipersensibilidade não foram graves, foram ligeiras ou moderadas e não levaram à descontinuação do tratamento. Foi notificado um caso de anafilaxia que levou à descontinuação do tratamento.

O doente deve ser monitorizado durante 30 minutos após cada perfusão quanto a sinais e sintomas clínicos de reações relacionadas com a perfusão ou de hipersensibilidade. Se ocorrer uma reação relacionada com a perfusão ou de hipersensibilidade grave durante a administração, a perfusão deve ser descontinuada e devem ser instituídas medidas de suporte adequadas, se necessário. Após a resolução, a administração pode ser retomada (ver secção 4.2).

Aumento dos níveis plasmáticos de lípidos

É muito frequente o aumento dos níveis plasmáticos de lípidos durante o tratamento com Imaavy, em doentes adolescentes e adultos de todas as idades (ver secção 4.8). Os níveis plasmáticos de lípidos devem ser, por isso, medidos aproximadamente 12 semanas após o início do tratamento. Nos adolescentes (12 a <18 anos) e nos doentes com elevado peso corporal/IMC (por exemplo, ≥ 125 Kg ou $IMC > 35$ Kg/m²), considere posteriormente uma monitorização periódica mais rigorosa. A avaliação da continuação do tratamento com Imaavy deve considerar o potencial impacto negativo no risco cardiovascular a longo prazo, considerando também outros fatores de risco e ponderar isso em relação aos benefícios esperados do tratamento da MGg. A monitorização contínua dos níveis plasmáticos de lípidos e opções de tratamento alternativo devem ser considerados.

Infeções

Dado que nipocalimab provoca uma redução nos níveis de IgG, o risco de infeções, incluindo a ativação de infeções virais latentes, como o herpes *zoster*, pode aumentar (ver secção 4.8). O início da administração do tratamento deve ser adiado em doentes com uma infeção ativa, até a infeção estar resolvida. Durante o tratamento, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de infeção. Em doentes com uma infeção ativa clinicamente importante, deve ser administrado o tratamento apropriado e o tratamento com nipocalimab deve ser suspenso até a infeção estar resolvida.

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas vivas ou vivas atenuadas e a resposta à imunização com estas vacinas durante o tratamento é desconhecida.

Em doentes que estejam a ser tratados com nipocalimab, não é recomendada a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Caso haja necessidade de vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas, pelo menos, 4 semanas antes do tratamento e, pelo menos, 2 semanas após a última dose de nipocalimab.

Podem ser administradas vacinas não vivas, conforme necessário, em qualquer altura durante o tratamento (ver secções 4.5 e 5.1). Todas as vacinas devem ser administradas de acordo com as orientações de imunização.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,97 mg (frasco para injetáveis de 300 mg) ou 3,9 mg (frasco para injetáveis de 1200 mg) de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis para utilização única, que é equivalente a 0,60 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de nipocalimab sobre outros medicamentos

É provável que o uso concomitante de nipocalimab reduza a exposição sistémica de medicamentos que se ligam ao local de ligação da imunoglobulina G (IgG) do recetor Fc neonatal humano (FcRn) (por exemplo, produtos de IgG, anticorpos monoclonais à base de IgG, derivados de anticorpos que contêm o domínio Fc humano da subclasse IgG ou proteínas de fusão Fc).

Num estudo de interação clínica dedicado em participantes saudáveis, nipocalimab (dose única de 30 mg/kg por via intravenosa) reduziu a $C_{\text{máx}}$ e a AUC sistémicas do fremanezumab (um anticorpo monoclonal completo à base de IgG), coadministrado no mesmo dia, em 42% e 66%, respetivamente. Quando, neste estudo, a mesma dose de nipocalimab foi administrada 14 dias após a dose de fremanezumab, a $C_{\text{máx}}$ do fremanezumab não foi alterada, enquanto a sua AUC foi reduzida em 53%.

Num outro estudo de interação clínica dedicado em participantes saudáveis, a administração concomitante de nipocalimab (15 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) e etanercept, uma proteína de fusão Fc, reduziu a exposição sistémica do etanercept (a $C_{\text{máx}}$ em ~9% e a AUC em ~28%).

Se for necessário tratamento com medicamentos que se ligam ao local de ligação da IgG do FcRn em doentes em tratamento com nipocalimab, recomenda-se que estes medicamentos sejam iniciados 2 semanas após a dose anterior de nipocalimab.

Quando a utilização concomitante a longo prazo de tais medicamentos for essencial aos cuidados do doente, monitorizar atentamente quanto à redução da eficácia desses medicamentos e considerar a interrupção de nipocalimab ou a utilização de terapêuticas alternativas.

Efeitos de outros medicamentos sobre nipocalimab

A troca de plasma, a imunoadsorção e a plasmaférese podem reduzir os níveis circulantes de nipocalimab.

Vacinas

O impacto de nipocalimab numa resposta à vacina dependente de células T (Tdap) ou independente de células T (VPPV23) foi avaliado em voluntários saudáveis (n=16). Os participantes foram capazes de produzir uma resposta específica IgG para estas vacinas, mas os níveis de anticorpos IgG específicos da vacina foram reduzidos durante o tratamento com nipocalimab com recuperação para níveis semelhantes ao grupo controlo após cessação do tratamento (ver secções 4.4 e 5.1).

Em doentes que estejam a ser tratados com nipocalimab, não é recomendada a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Caso haja necessidade de vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas, pelo menos, 4 semanas antes do tratamento e, pelo menos, 2 semanas após a última dose de nipocalimab (ver secção 4.4).

População pediátrica

Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos com MGg

As mesmas interações observadas na população adulta podem ocorrer em doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de nipocalimab em mulheres grávidas. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de nipocalimab em mulheres grávidas com MGg e existem dados limitados de um estudo clínico aberto de fase 2 em 13 mulheres grávidas com alto risco de doença hemolítica do feto e recém-nascido, no qual nipocalimab foi estudado no segundo e terceiro trimestres da gravidez. Neste estudo, a administração materna de nipocalimab não originou concentrações farmacologicamente ativas em recém-nascidos ou lactentes, devido à elevada afinidade de nipocalimab em pH neutro (extracelular) (ver secção 5.1).

Num estudo em animais em que macacas *cynomolgus* grávidas receberam doses de nipocalimab durante o final do primeiro, segundo e terceiro trimestres de gravidez, foram observados enfartes placentários centrais extensos e trombose das artérias espirais maternas. Nalguns casos, estas descobertas foram associadas a perda fetal. No entanto, este estudo não indica toxicidade materna ou efeitos nocivos diretos ou indiretos no desenvolvimento pré ou pós-natal. Foram demonstradas reduções induzidas por nipocalimab reversíveis nos níveis de IgG de macacos lactentes (ver secção 5.3).

O tratamento de mulheres grávidas com Imaavy só deve ser considerado se o benefício clínico superar os riscos.

Uma vez que se espera que nipocalimab reduza os níveis de anticorpos IgG maternos, prevê-se uma redução da proteção passiva do recém-nascido. Os riscos e benefícios devem ser considerados antes da administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas a lactentes expostos ao nipocalimab *in utero*.

Amamentação

Existe uma quantidade limitada de dados que demonstram que nipocalimab, administrado durante a gravidez, é excretado no colostro e no leite humano em baixos níveis até 8 dias após o parto.

Sabe-se que a IgG materna está presente no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para níveis baixos pouco tempo depois: consequentemente, não se pode excluir o risco para os

bebés amamentados durante este curto período. Posteriormente, o tratamento de mulheres a amamentar com Imaavy pode ser considerado se o benefício clínico superar os riscos.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de nipocalimab na fertilidade no ser humano. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Imaavy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram espasmos musculares (12%) e edema periférico (12%).

Lista tabelada de reações adversas

Um total de 250 doentes adultos com MGg foram tratados com nipocalimab nos estudos de fase 2 e fase 3. Destes, 205 doentes foram tratados no estudo de fase 3, incluindo 98 na fase em dupla ocultação. No total, 178 foram expostos à dose de manutenção recomendada (15 mg/kg a cada 2 semanas, ver secção 4.2) durante, pelo menos, 6 meses e 132 foram expostos durante, pelo menos, 12 meses.

As reações adversas estão listadas na Tabela 2, abaixo, classificadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar.

As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Infeções e infestações	Herpes <i>zoster</i> ¹	Frequentes
	Infeção do trato urinário*	Frequentes
	Infeção do trato respiratório inferior* ²	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento dos lípidos* ³	Muito frequentes
	Diminuição da albumina sérica*	Muito frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes
	Dor abdominal ⁴	Frequentes
	Náuseas	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico ⁵	Muito frequentes
	Pirexia	Frequentes

-
- * Ver parágrafo Descrição de reações adversas selecionadas
- 1 Inclui herpes *zoster* e herpes *zoster* ótico; avaliação e frequência com base em estudos concluídos controlados por placebo, de Fase 2 e Fase 3 em várias indicações em estudo
 - 2 Inclui pneumonia e bronquite
 - 3 Inclui hipercolesterolemia, aumento das lipoproteínas de baixa densidade, aumento do colesterol no sangue e hiperlipidemia.
 - 4 Inclui dor abdominal e dor abdominal superior
 - 5 Inclui edema periférico, edema e inchaço periférico

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

No estudo clínico na MGg de fase 3, em dupla ocultação e controlado por placebo, a taxa global de infeções foi igual entre os doentes no grupo nipocalimab e os doentes no grupo placebo (42 [42,9%] em cada grupo). A maioria dos casos foi de intensidade ligeira a moderada e não levou à descontinuação do tratamento com nipocalimab. Foi notificada infeção do trato urinário em 5 doentes (5,1%) no grupo nipocalimab, comparativamente com 0 doentes (0%) no grupo placebo. Quanto à gravidade, os acontecimentos de infeção do trato urinário foram de intensidade ligeira (3 [3,1%]) e moderada (2 [2,0%]). Foi notificada pneumonia ou bronquite em 5 doentes (5,1%) no grupo nipocalimab, comparativamente com 2 doentes (2,0%) no grupo placebo.

Aumento dos lípidos

Em doentes adultos e adolescentes com MGg que receberam nipocalimab, foram observados aumentos dos lípidos na maioria dos doentes. Em adultos, 30% apresentaram colesterol total significativamente anormal ($\geq 6,2$ mmol/l) decorrente do tratamento, em comparação com 4% no grupo placebo. A alteração média em relação à linha de base nos valores de colesterol total, HDL e LDL em jejum atingiu um pico na Semana 4, tendo, em seguida, diminuído, e estabilizado na Semana 24, com um aumento médio de 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l e 0,19 mmol/l, respetivamente. Dos doentes com valores de LDL $< 4,1$ mmol/l antes do início do tratamento, 11,3% dos doentes tratados com nipocalimab apresentavam valores de LDL $\geq 4,1$ mmol/l na Semana 24, em comparação com 4,6% dos doentes que receberam placebo. Ver secção 4.4.

Diminuição dos níveis séricos de albumina

No estudo clínico de Fase 3 em dupla ocultação e controlado por placebo em MGg, a alteração percentual média (DP) relativamente ao início do tratamento, nos níveis séricos de albumina durante a fase de dupla ocultação foi de -8,4% (5,27%) na Semana 2 e -7,2% (5,37%) na Semana 24 nos doentes tratados com nipocalimab em comparação com -0,5% (6,29%) na Semana 2 e -2,1% (7,08%) na Semana 24 nos doentes a fazer placebo. Nenhum doente teve os níveis séricos de albumina abaixo do limite mínimo normal de laboratório (LMN=33 g/l) na fase de dupla ocultação ou níveis séricos de albumina marcadamente baixos (≤ 20 g/l) na fase de dupla ocultação ou aberta.

População pediátrica

A segurança de nipocalimab foi avaliada num estudo aberto que incluiu doentes adolescentes com MGg com idade igual ou superior a 12 anos (n=8) durante um período até 24 semanas (ver secção 5.1). Não foram identificadas diferenças significativas no perfil de segurança entre doentes adultos e adolescentes. O aumento dos níveis lipídicos em adolescentes seguiu uma tendência semelhante à observada em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas até 60 mg/kg, por via intravenosa, em estudos clínicos, sem toxicidade limitante da dose. Não existem sinais e sintomas específicos conhecidos de sobredosagem com nipocalimab. No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização atenta dos doentes em relação a quaisquer reações adversas e o início imediato de tratamento sintomático e de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AL03.

Mecanismo de ação

Nipocalimab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano dirigido especificamente ao local de ligação da região Fc da IgG no FcRn com elevada especificidade e elevada afinidade, tanto a pH neutro (extracelular) como ácido (intracelular), resultando na redução da IgG circulante, incluindo autoanticorpos IgG, sem afetar outras imunoglobulinas (IgA, IgE ou IgM). Nipocalimab não demonstrou qualquer impacto clinicamente relevante nos níveis circulantes de albumina, que se liga a um local diferente no FcRn.

Os autoanticorpos IgG são a causa subjacente da patogénese da MG. Os autoanticorpos IgG prejudicam a transmissão neuromuscular através da ligação ao AChR, à MuSK ou à LRP4.

Nipocalimab reduz a transferência placentária de IgG da mãe para o feto (ver secção 4.6).

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo em dupla ocultação e controlado por placebo em doentes com MGg, a administração intravenosa de nipocalimab no regime posológico recomendado (ver secção 4.2) resultou numa redução rápida e significativa das concentrações séricas de IgG total de 75% nas 2 semanas após o início do tratamento, seguida de uma redução sustentada de aproximadamente 70% da Semana 4 até à Semana 24 em comparação com o início do tratamento. Foram observadas reduções semelhantes dependentes da dose em todas as subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Imunizações (vacinas)

O impacto de nipocalimab numa resposta à vacina dependente de células T (Tdap) e independente de células T (VPPV23) foi avaliado num estudo aleatorizado, em regime aberto, em participantes saudáveis (n=15 no grupo controlo, n=16 no grupo nipocalimab). No grupo nipocalimab, os participantes receberam nipocalimab na Semana 0 (30 mg/kg IV), na Semana 2 (15 mg/kg IV) e na Semana 4 (15 mg/kg IV), tendo as vacinas Tdap e VPPV23 sido administradas por via subcutânea 3 dias após a primeira dose de nipocalimab.

Os participantes foram capazes de produzir uma resposta específica IgG para estas vacinas, mas os níveis de anticorpos IgG específicos da vacina foram reduzidos durante o tratamento com nipocalimab com recuperação para níveis semelhantes ao grupo controlo após cessação do tratamento. Os níveis específicos IgG anti-TT (toxóide tetânico) estão apresentados na Tabela 3. Nos participantes que receberam nipocalimab, os níveis de IgG específicos anti-TT atingiram a resposta máxima na Semana 2, diminuíram na Semana 4 e depois aumentaram até à Semana 16, 12 semanas após a última dose de nipocalimab na Semana 4. Os níveis de IgG específicos anti-PCP (polissacárido capsular pneumocócico) seguiram um padrão semelhante ao longo do tempo. Ver secções 4.4 e 4.5.

Tabela 3: Níveis IgG Anti-TT (média±EP) ao longo do tempo

Momento	Nipocalimab (n=16) UI/ml	Controlo (n=15) UI/ml
Início	1,97±0,612	2,38±0,538
Semana 2	3,38±0,325	4,92±0,619
Semana 4	1,63±0,269	4,56±0,591
Semana 8 (4 semanas após a última dose)	2,39±0,491	3,87±0,538
Semana 16 (12 semanas após a última dose)	2,53±0,223	3,20±0,474

Imunogenicidade

Foram muito frequentemente detetados anticorpos antifármaco (ADA) em baixos títulos. No entanto, não se observou evidência de impacto dos ADA na farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia ou segurança.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo MOM-M281-011 (adultos)

A segurança e a eficácia de nipocalimab no tratamento de adultos com MGg foram estudadas num estudo de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo. Os doentes que participaram neste estudo foram posteriormente autorizados a entrar numa fase de extensão em regime aberto, durante a qual todos os doentes receberam nipocalimab.

O estudo incluiu doentes que preenchiam os seguintes critérios principais na seleção:

- Classe II a IV segundo a classificação clínica da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)
- Pontuação total na escala *MG-Activities of Daily Living* (MG-ADL) de ≥ 6
- A fazer uma dose estável de terapêutica padrão antes do início do tratamento, incluindo inibidores da acetilcolinesterase (AChE), esteróides ou tratamentos com imunossuppressores não esteróides, em combinação ou isoladamente.

Um total de 196 doentes (com ou sem autoanticorpos) foram aleatorizados e receberam nipocalimab e terapêutica padrão (n=98) ou placebo e terapêutica padrão (n=98). Destes, 153 doentes eram positivos para anticorpos (n=77 no caso de nipocalimab, n=76 no caso do placebo). Os doentes foram tratados com nipocalimab no regime posológico recomendado (ver secção 4.2).

Dos 153 doentes positivos para anticorpos, 88% tinham anticorpos anti-AChR positivos, 10% tinham anticorpos anti-MuSK positivos e 2% tinham anticorpos anti-LRP4 positivos. As características iniciais eram semelhantes entre os grupos de tratamento, incluindo a idade mediana na seleção (52 [20-81] anos, 24% dos doentes com ≥ 65 anos de idade), o tempo mediano desde o diagnóstico (6 [0-38] anos), o género

(60% eram mulheres) e a raça (63% caucasianos, 32% asiáticos). A pontuação total média na MG-ADL era de 9,2 e a pontuação total média na escala *Quantitative Myasthenia Gravis* era de 15,4.

No início do tratamento, mais de 97% dos doentes em cada grupo de tratamento estavam estabilizados a fazer terapêutica padrão de base. Durante o tratamento, 85% estavam a fazer inibidores da AChE, 66% estavam a fazer esteroides e 54% estavam a fazer tratamentos com imunossuppressores não esteroides em doses estáveis.

A eficácia de nipocalimab foi medida com recurso à escala *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL), que avalia o impacto da MG nas funções diárias. A pontuação total varia de 0 a 24, sendo que as pontuações mais elevadas indicam maior incapacidade. Neste estudo, uma resposta na MG-ADL foi definida como uma redução de ≥ 2 pontos na pontuação total na MG-ADL em comparação com o início do tratamento. A eficácia de nipocalimab foi também medida utilizando a pontuação total na escala *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG), que avalia a fraqueza muscular. A pontuação total possível varia entre 0 e 39, sendo que as pontuações mais elevadas indicam uma incapacidade mais grave. Uma resposta na QMG foi definida como uma redução de ≥ 3 pontos na pontuação total na QMG em comparação com o início do tratamento.

Os principais resultados de eficácia para os objetivos primários e secundários *major* do estudo encontram-se apresentados na Tabela 4. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa a favor de nipocalimab nas alterações na MG-ADL e na QMG em relação ao início do tratamento.

Tabela 4: Resumo das respostas clínicas primárias e secundárias principais

	Nipocalimab (n=77) Média dos MQ (EP)	Placebo (n=76) Média dos MQ (EP)	Alteração com nipocalimab em relação ao placebo Diferença na média dos MQ (IC 95%)	Valor-p
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
Resposta na MG-ADL com base na alteração média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 ³	68,8%	52,6%	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
Resposta na MG-ADL entre a Semana 4 e a Semana 24 ⁴	55,8%	26,3%	29,5 (14,7; 44,4)	-
Melhoria $\geq 50\%$ na MG-ADL com base na alteração média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 ⁵	46,8%	25,0%	21,8 (7,0; 36,6)	-

¹ Alteração média em relação ao início de tratamento ao longo das Semanas 22, 23 e 24.

² Alteração média em relação ao início de tratamento ao longo das Semanas 22 e 24.

³ A alteração média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 consiste numa melhoria de, pelo menos, 2 pontos em relação ao início de tratamento.

⁴ Melhoria de, pelo menos, 2 pontos na pontuação total na MG-ADL na Semana 4 e na Semana 24, e melhoria de, pelo menos, 2 pontos entre a Semana 6 e a Semana 23, não sendo permitidos mais de 2 desvios (melhoria inferior a 2 pontos) não consecutivos.

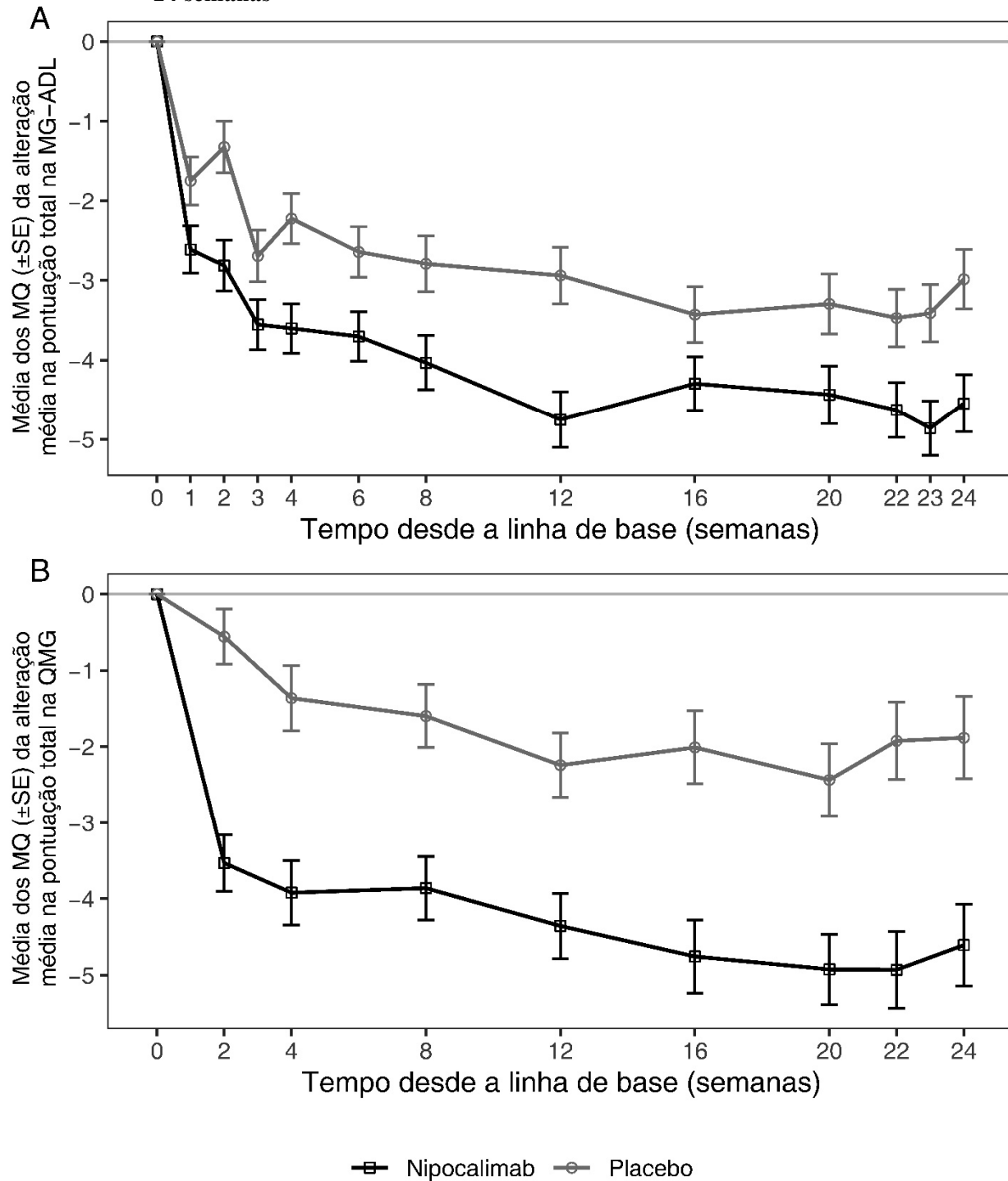
⁵ A alteração média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 consiste numa melhoria de, pelo menos, 50% em relação ao início de tratamento.

Resposta ao longo do tempo (fase em dupla ocultação)

Foram observadas melhorias com nipocalimab, em comparação com o placebo, até à Semana 24.

A evolução temporal da resposta para o objetivo de eficácia primário (MG-ADL) e o principal objetivo de eficácia secundário (QMG) é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Alteração na média dos mínimos quadrados, em relação à linha de base, na pontuação total na MG-ADL (A) e na pontuação total na QMG (B) ao longo de 24 semanas



Ao longo do tempo, uma maior proporção de doentes alcançou respostas sustentadas na MG-ADL (melhoria ≥ 2 pontos entre a Semana 2 e a Semana 24) e na QMG (melhoria ≥ 3 pontos entre a Semana 2 e a Semana 24) no grupo nipocalimab (45,5% e 33,8%, respetivamente), em comparação com o grupo placebo (21,1% e 7,9%, respetivamente).

Resposta ao longo do tempo (fase de extensão em regime aberto)

Dos 153 doentes com anticorpos positivos na fase em dupla ocultação e controlada por placebo, 137 entraram na fase de extensão em regime aberto para receber nipocalimab. No momento da análise, nos doentes que receberam inicialmente nipocalimab durante a fase em dupla ocultação e continuaram a receber nipocalimab durante as primeiras 48 semanas (n=52) e 84 semanas (n=20) da fase de extensão em regime aberto, as melhorias médias nas pontuações totais na MG-ADL e na QMG mantiveram-se.

População pediátrica

Estudo 80202135MYG2001 (coorte de adolescentes)

A farmacodinâmica, a farmacocinética e a eficácia de nipocalimab no tratamento da MGg em doentes adolescentes estão a ser avaliadas na Semana 24 num estudo aberto em curso.

Os principais critérios de inclusão no estudo são os seguintes:

- Classe II a IV segundo a classificação clínica da MGFA
- Positivo para autoanticorpos anti-AChR ou anti-MuSK
- A fazer uma dose estável de terapêutica padrão antes da seleção, incluindo inibidores da AChE, esteroides ou terapêuticas imunossupressoras não esteroides, em combinação ou isoladamente.

Oito doentes tinham uma idade mediana de 13,5 anos na seleção (intervalo de 12 a 16 anos) e um tempo mediano desde o diagnóstico de 3,6 anos (intervalo de 0,8 a 11,5). Sete doentes eram do sexo feminino; 5 eram asiáticos, 1 era negro e 2 eram de raça desconhecida. A pontuação total média (DP) na MG-ADL no início do tratamento era de 4,4 (2,26), e a pontuação total média (DP) na QMG era de 13,3 (4,13). Todos os doentes eram positivos para anticorpos anti-AChR. No início do tratamento, 4 doentes estavam a fazer inibidores da AChE, 6 estavam a fazer esteroides e 7 estavam a fazer terapêuticas imunossupressoras não esteroides em doses estáveis.

Sete dos 8 doentes adolescentes foram avaliados até à Semana 24 e receberam nipocalimab no regime posológico recomendado (ver secção 4.2). O objetivo primário foi o efeito de nipocalimab na IgG sérica total. Na Semana 24, a mediana da redução percentual da IgG total no início do tratamento (n=7) foi de 73,3%, o que foi consistente com a redução na IgG observada no estudo na MGg em adultos. A alteração média (DP) à Semana 24 na MG-ADL foi de -2,57 (0,535) e a alteração média à Semana 24 na QMG foi de -4,93 (3,81).

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Imaavy em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da Miastenia *Gravis* (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A média (DP) do volume de distribuição é de 2,84 (0,63) l ou 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformação

Espera-se que nipocalimab seja degradado por enzimas proteolíticas em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas de forma semelhante à da IgG endógena.

Eliminação

Nipocalimab apresenta uma farmacocinética dependente da concentração. Após uma administração intravenosa única de 15 mg/kg de nipocalimab, a depuração média é de 0,0627 l/h e a semivida é de 29,3 horas. Após a interrupção da administração, as concentrações séricas de IgG recuperaram para valores próximos dos basais em aproximadamente 8 semanas.

Linearidade/não linearidade

Nipocalimab apresenta uma farmacocinética não linear e dependente da dose. Após uma perfusão intravenosa única de nipocalimab em doses de 0,3 a 60 mg/kg em participantes saudáveis, a $C_{máx}$ aumentou de forma proporcional à dose, enquanto a AUC aumentou de forma mais do que proporcional à dose.

Devido à semivida relativamente curta de nipocalimab, a administração de doses repetidas de acordo com a dose de manutenção recomendada (ver secção 4.2) não resulta numa acumulação do fármaco ao longo do tempo.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética de nipocalimab foi avaliada em doentes adolescentes entre 12 a 17 anos de idade com MGg (n=8). Após o tratamento com nipocalimab no regime posológico recomendado (ver secção 4.2), as concentrações séricas de nipocalimab observadas eram comparáveis entre doentes adultos e adolescentes com MGg (Tabela 5).

Tabela 5: Concentrações séricas de nipocalimab em doentes adultos e adolescentes com MGg

Momento	Parâmetro de exposição	Adolescentes (n=8) Mediana (intervalo IQ)	Adultos (n=97) Mediana (intervalo IQ)
Dose inicial	$C_{\text{coi,ld}}$ (µg/ml)	701 (673; 922)	864 (774; 1000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ (µg/ml)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Doses de manutenção	$C_{\text{coi,ss}}$ (µg/ml)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ (µg/ml)	BQL	BQL

BQL = abaixo do limite de quantificação (i.e., <0,01 µg/ml); $C_{\text{coi,ld}}$ = concentração no final da perfusão após a dose inicial de 30 mg/kg; $C_{\text{trough,ld}}$ = concentração antes da administração na Semana 2 após a dose inicial de 30 mg/kg; $C_{\text{coi,ss}}$ = concentrações no final da perfusão em estado estacionário após as doses de manutenção de 15 mg/kg a cada 2 semanas; $C_{\text{trough,ss}}$ = concentração antes da administração em estado estacionário após as doses de manutenção de 15 mg/kg a cada 2 semanas; IQ = interquartil

Idosos

Os estudos clínicos com nipocalimab não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se estes respondem de forma diferente dos doentes adultos mais jovens. Não foram observadas diferenças aparentes na depuração e no volume de distribuição em doentes com idade ≥ 65 anos, em comparação com doentes com idade < 65 anos, o que sugere que não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Idade, género e etnia

Uma análise de farmacocinética populacional que avaliou os efeitos da idade, sexo e raça não sugeriu qualquer impacto clinicamente relevante destas covariáveis nas exposições ao nipocalimab.

Peso corporal

O peso corporal tem um impacto na exposição sistémica ao nipocalimab. A dose recomendada baseada no peso (em mg/Kg) tem em consideração as diferenças no peso corporal do doente.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso renal. Não é expectável que o compromisso renal afete a farmacocinética de nipocalimab. Com base numa análise farmacocinética populacional, que incluiu doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, a função renal não teve um efeito clinicamente significativo na depuração aparente de nipocalimab. Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso hepático. Nipocalimab não é metabolizado por enzimas do citocromo P450, pelo que não é expectável que o compromisso hepático afete a farmacocinética de nipocalimab. Com base numa análise farmacocinética populacional, que incluiu participantes com compromisso hepático ligeiro e um número limitado de participantes com compromisso hepático moderado, não houve um efeito clinicamente relevante na depuração aparente de nipocalimab. Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Não se registaram efeitos adversos relacionados com nipocalimab na fertilidade masculina e feminina em macacas *cynomolgus* não grávidas num estudo de dose repetida de 6 meses, quando avaliados por alterações nos órgãos reprodutores (pesos dos órgãos e histopatologia). Todas as fêmeas e 80% dos machos, na dose mais elevada testada, tornaram-se sexualmente maduros durante o período de tratamento de 6 meses em que foram avaliados níveis de exposição de até 44 vezes o nível de exposição esperado em doentes com a dose de manutenção recomendada (ver secção 4.2).

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal melhorado, em que macacas *cynomolgus* grávidas foram expostas a nipocalimab por via intravenosa durante o final do primeiro, segundo e terceiro trimestres de gravidez, 16% (4/25) das placentas apresentaram enfartes placentários centrais extensos e trombose das artérias espirais maternas. Três dos 4 casos de enfarte placentário estavam associados a perdas fetais no segundo ou terceiro trimestre. Os enfartes placentários podem estar relacionados com a imunogenicidade materna em macacas *cynomolgus* grávidas. A relevância clínica destas descobertas é desconhecida. Os níveis de exposição ao nipocalimab (AUC) em macacas *cynomolgus* grávidas atingiram pelo menos 5 a 24 vezes o nível de exposição esperado em mulheres não grávidas com base no regime de dose de manutenção recomendado (ver secção 4.2). Não foram registados problemas de desenvolvimento pré ou pós-natal. Os fetos e os lactentes de mães tratadas apresentaram uma exposição desprezável ao nipocalimab materno, mas tinham níveis baixos de IgG à nascença. Os níveis de IgG dos lactentes recuperaram no prazo de 6 meses. Não se verificou qualquer impacto adverso na função imunitária dos lactentes das mães tratadas, tal como avaliado por um ensaio de resposta de anticorpos dependente de células T.

O potencial mutagénico de nipocalimab não foi avaliado; no entanto, não é expectável que os anticorpos monoclonais alterem o DNA ou os cromossomas.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com nipocalimab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloridrato de arginina

Histidina

Monocloridrato de histidina mono-hidratado

Metionina

Polissorbato 80 (E433)

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

2 anos.

Após a diluição

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a solução diluída preparada (ver secção 6.6) deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador. Se não for possível a administração imediata, a solução diluída pode ser refrigerada até 24 horas entre 2 °C e 8 °C, com um período adicional de 12 horas de conservação à temperatura ambiente, incluindo o tempo de perfusão, entre 15 °C e 30 °C. Não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,62 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de utilização única de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e selo em alumínio com cápsula de fecho destacável, contendo 300 mg de nipocalimab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6,5 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de utilização única de vidro Tipo 1 com rolha elastomérica e selo em alumínio com cápsula de fecho destacável, contendo 1200 mg de nipocalimab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento

Antes da administração, os frascos para injetáveis de utilização única de Imaavy têm de ser diluídos em solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Preparação

Preparar a solução para perfusão utilizando técnica asséptica, da seguinte forma:

- Calcular a dose (mg), o volume (ml) total de concentrado necessário e o número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso atual do doente, para a dose inicial única recomendada de 30 mg/kg ou 15 mg/kg para as doses subsequentes a cada 2 semanas. Cada frasco para injetáveis tem uma concentração de 185 mg/ml.
- Verificar que a solução em cada frasco para injetáveis é incolor a ligeiramente acastanhada, límpida a ligeiramente opalescente e livre de partículas visíveis. Não utilizar se houver partículas visíveis ou se a solução apresentar alteração de cor (para além de incolor a ligeiramente acastanhada). Não agitar.
- Retirar cuidadosamente o volume calculado de concentrado do(s) frasco(s) para injetáveis. Eliminar qualquer porção não utilizada dos frascos para injetáveis.
- Diluir o volume total do concentrado retirado, adicionando-o a um saco de perfusão contendo 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para doentes com peso igual ou superior a 40 kg, ou 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para doentes com peso inferior a 40 kg. Utilizar apenas sacos de perfusão em poliolefina, polipropileno ou cloreto de polivinilo.
- Inverter suavemente o saco para perfusão, pelo menos, dez vezes para misturar a solução. Não agitar.
- Verificar se foi obtida uma solução uniforme por inspeção visual. Não utilizar se estiverem presentes partículas de matéria ou alteração da cor.

Administração

- Administrar a solução diluída por perfusão intravenosa, utilizando um conjunto de perfusão contendo um filtro em linha ou suplementar, estéril, apirrogénico, de baixa ligação proteica, em polietersulfona ou polisulfona (tamanho do poro igual ou inferior a 0,2 micrómetros). Os conjuntos para administração têm de ser em polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno ou cloreto de polivinilo.
- Não perfundir o concentrado diluído concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
- Administrar a perfusão por via intravenosa durante cerca de 30 minutos para a dose inicial (30 mg/kg) e cerca de 15 minutos para as doses subsequentes (15 mg/kg).
- Se ocorrer uma reação adversa durante a administração, pode reduzir-se a velocidade da perfusão ou descontinuar-se a mesma, ao critério do profissional de saúde.

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1989/001

EU/1/25/1989/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB, Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a submissão de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (300 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solução para perfusão
nipocalimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 1,62 ml contém 300 mg de nipocalimab (185 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloridrato de arginina, histidina, monoclórato de histidina mono-hidratada, metionina, E433, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão
300 mg/1,62 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1989/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (300 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Imaavy 185 mg/ml concentrado estéril
nipocalimab
Utilização IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/1,62 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (1200 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solução para perfusão
nipocalimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 6,5 ml contém 1200 mg de nipocalimab (185 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloridrato de arginina, histidina, monoclórato de histidina mono-hidratada, metionina, E433, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão
1200 mg/6,5 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1989/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (1200 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Imaavy 185 mg/ml concentrado estéril
nipocalimab
Utilização IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1200 mg/6,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Imaavy 185 mg/ml concentrado para solução para perfusão nipocalimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Imaavy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Imaavy
3. Como utilizar Imaavy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imaavy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imaavy e para que é utilizado

O que é Imaavy

Imaavy contém a substância ativa nipocalimab. Nipocalimab liga-se a uma proteína chamada FcRn, no organismo. Ao ligar-se à FcRn, nipocalimab diminui o nível de autoanticorpos IgG. Os autoanticorpos IgG são proteínas do sistema imunitário que atacam partes do próprio organismo da pessoa por engano.

Para que é utilizado Imaavy

Imaavy é utilizado juntamente com a terapêutica padrão no tratamento de doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com *Miastenia Gravis* generalizada (MGg), uma doença autoimune que causa fraqueza muscular. A MGg pode afetar vários grupos de músculos em todo o corpo. A doença também pode provocar falta de ar, cansaço extremo e dificuldade em engolir.

Em doentes com MGg, os autoanticorpos IgG atacam e danificam determinadas proteínas nos nervos, chamadas recetores de acetilcolina. Devido a estes danos, os nervos deixam de conseguir fazer com que os músculos contraíam normalmente, o que origina fraqueza muscular e dificuldade em movimentar-se. Ao ligar-se à proteína FcRn e reduzir os níveis de autoanticorpos, Imaavy pode melhorar a capacidade de contração dos músculos e reduzir os sintomas da doença e o seu impacto nas atividades diárias.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Imaavy

Não utilize Imaavy

- se tem alergia ao nipocalimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Reações à perfusão e reações alérgicas

Imaavy contém uma proteína que pode provocar reações como dor de cabeça, náuseas, erupção na pele, cansaço, arrepios, vermelhidão da pele e tonturas em algumas pessoas. Será monitorizado para detetar sinais de uma reação alérgica grave (anafilática) ou uma reação à perfusão durante o tratamento e durante, pelo menos, 30 minutos após o mesmo. Os sinais de uma reação alérgica grave incluem: inchaço da face, lábios, garganta ou língua que dificulta a deglutição ou a respiração, falta de ar, sensação de perda de consciência ou erupção na pele. Se tiver qualquer um destes sintomas, informe imediatamente o seu médico.

Infeções

O tratamento com Imaavy pode reduzir a sua resistência natural às infeções. Antes de iniciar ou durante o tratamento com este medicamento, informe o seu médico se tem alguns sintomas de infeção (como febre, arrepios ou tremores, tosse ou dor de garganta).

O tratamento com Imaavy pode permitir o reaparecimento de infeção por herpes *zoster* (zona). Informe o seu médico se tiver uma erupção na pele dolorosa com bolhas, uma vez que estes podem ser sinais de zona.

Exames de monitorização adicionais

O seu médico irá realizar análises ao sangue para verificar os níveis de gordura no sangue (colesterol) após o tratamento com Imaavy (ver secção 4).

Vacinas

Informe o seu médico se tiver tomado uma vacina nas 4 semanas anteriores ou se planeia tomar uma vacina num futuro próximo (dentro de algumas semanas).

Crianças

Imaavy não se destina a ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos, uma vez que não foi avaliado nestes doentes.

Outros medicamentos e Imaavy

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Tomar Imaavy com outros medicamentos, como anticorpos terapêuticos ou imunoglobulinas, pode reduzir a sua eficácia. Outras intervenções, como a troca de plasma (plasmaférese), podem afetar o efeito do Imaavy.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de Imaavy na gravidez ou durante a amamentação. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que Imaavy afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Imaavy contém polissorbato

Este medicamento contém 0,97 mg (frasco para injetáveis de 300 mg) ou 3,9 mg (frasco para injetáveis de 1200 mg) de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis para utilização única, que é equivalente a 0,60 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Imaavy

O tratamento será administrado pelo seu médico ou outro profissional de saúde.

Que dose de Imaavy lhe será administrada e com que frequência

A dose que lhe será administrada dependerá do seu peso corporal e será administrada diretamente no sangue na forma de uma perfusão (gota a gota) administrada numa veia a cada 2 semanas.

Se lhe for administrado mais Imaavy do que deveria

A dose deste medicamento será cuidadosamente calculada pelo seu médico. Se suspeitar que lhe foi administrada acidentalmente uma dose de Imaavy superior à prescrita, contacte o seu médico para obter aconselhamento.

Caso se esqueça da sua marcação para administração de Imaavy

Se se esquecer de uma consulta, contacte imediatamente o seu médico para obter aconselhamento e consulte a secção seguinte, “Se parar de utilizar Imaavy”.

Se parar de utilizar Imaavy

Interromper ou parar o tratamento com Imaavy pode fazer com que os seus sintomas de MGg regressem. Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Imaavy. O seu médico falará consigo sobre os possíveis efeitos indesejáveis e riscos. O seu médico poderá também querer monitorizá-lo atentamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico falará consigo sobre os possíveis efeitos indesejáveis e explicar-lhe-á os riscos e os benefícios de Imaavy antes do tratamento.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- níveis elevados de lípidos (gorduras) ou colesterol no sangue
- diminuição no nível de “albumina” (uma proteína) no sangue
- espasmos musculares
- mãos, tornozelos ou pés inchados (edema periférico)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecção do trato urinário (pode provocar dor ou sensação de ardor ao urinar)
- infecção do peito (tal como pneumonia ou bronquite)
- zona (infecção pelo vírus do herpes *zoster*)
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diarreia
- dor de barriga (dor abdominal)
- náuseas
- febre

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imaavy

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imaavy

A substância ativa é nipocalimab.

- Cada frasco para injetáveis de 1,62 ml contém 300 mg de nipocalimab (185 mg/ml).
- Cada frasco para injetáveis de 6,5 ml contém 1200 mg de nipocalimab (185 mg/ml).

Os outros componentes são:

cloridrato de arginina, histidina, monoclórato de histidina mono-hidratada, metionina, polissorbato 80 (E433), sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Imaavy e conteúdo da embalagem

Imaavy é fornecido na forma de um concentrado estéril para solução para perfusão (300 mg ou 1200 mg num frasco para injetáveis – embalagem de 1).

Imaavy é um líquido. É incolor a ligeiramente acastanhado, límpido a ligeiramente opalescente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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.

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: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

1. Como é fornecido Imaavy?

Os frascos para injetáveis contêm:

- 300 mg de nipocalimab em 1,62 ml de concentrado para solução para perfusão OU
- 1200 mg de nipocalimab em 6,5 ml de concentrado para solução para perfusão.

A concentração é de 185 mg de nipocalimab/ml em todos os frascos para injetáveis.

2. Antes da administração

Imaavy deve ser preparado para administração por um profissional de saúde qualificado, utilizando técnica asséptica.

Utilizando a fórmula na tabela abaixo, calcule o seguinte:

- A dose necessária de Imaavy baseia-se no peso corporal do doente na dose única inicial recomendada de 30 mg/kg ou na dose de manutenção de 15 mg/kg.
- O volume de concentrado necessário é calculado a partir da concentração de 185 mg/ml. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg ou 1200 mg de nipocalimab.
- O número de frascos para injetáveis necessários é calculado a partir do volume de concentrado.

Tabela 1. Fórmula

Passo 1 – Calcular a dose (mg)	30 mg/kg (dose única inicial) ou 15 mg/kg (dose de manutenção) x peso (kg)
Passo 2 – Calcular o volume de concentrado (ml)	dose (mg) ÷ 185 mg/ml
Passo 3 – Calcular o número de frascos para injetáveis	volume de concentrado (ml) ÷ 1,62 ou 6,5 ml

3. Preparação e administração

- Não administrar por injeção intravenosa rápida ou bólus.
- Administrar apenas por perfusão intravenosa, como a seguir se descreve.

Preparação

- Verificar que a solução em cada frasco para injetáveis é incolor a ligeiramente acastanhada, límpida a ligeiramente opalescente e livre de partículas visíveis. Não utilizar se houver partículas visíveis ou se a solução apresentar alteração de cor (diferente de incolor a ligeiramente acastanhada). Não agitar os frascos para injetáveis.
- Retirar cuidadosamente o volume calculado de concentrado do(s) frasco(s) para injetáveis. Eliminar qualquer porção não utilizada dos frascos para injetáveis.
- Diluir o volume total do concentrado retirado, adicionando-o a um saco de perfusão contendo 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para doentes com peso igual ou superior a 40 kg, ou 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para doentes com peso inferior a 40 kg. Utilizar apenas sacos de perfusão em poliolefina, polipropileno ou cloreto de polivinilo.
- Inverter suavemente o saco para perfusão, pelo menos, 10 vezes para misturar a solução. Não agitar.
- Verificar se foi obtida uma solução uniforme por inspeção visual. Não utilizar se estiverem presentes partículas de matéria ou alteração da cor.

Administração

- Administrar a solução diluída por perfusão intravenosa, utilizando um conjunto de perfusão contendo um filtro em linha ou suplementar, estéril, apirogénico, de baixa ligação proteica, em polietersulfona ou polisulfona (tamanho do poro igual ou inferior a 0,2 micrómetros). Os conjuntos para administração têm de ser em polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno ou cloreto de polivinilo.
- Não perfundir o concentrado diluído concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
- Administrar a perfusão por via intravenosa durante cerca de 30 minutos para a dose inicial (30 mg/kg) e cerca de 15 minutos para as doses subsequentes (15 mg/kg).
- Se ocorrer uma reação adversa durante a administração, pode reduzir-se a velocidade da perfusão ou descontinuar-se a mesma, ao critério do profissional de saúde.
- Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a solução diluída preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador. Se não for possível a administração imediata, a solução diluída pode ser refrigerada até 24 horas entre 2 °C e 8 °C, com um período adicional de 12 horas de conservação à temperatura ambiente, incluindo o tempo de perfusão, entre 15 °C e 30 °C. Não congelar.

4. Precauções especiais de manuseamento e conservação

Conservar os frascos para injetáveis no frigorífico (2 °C – 8 °C) até ao momento da utilização. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.