

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imaavy 185 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 185 mg nipocalimab.

Un flacon de 1,62 ml conține 300 mg de nipocalimab.

Un flacon de 6,5 ml conține 1200 mg de nipocalimab.

Nipocalimab este un anticorp monoclonal complet umanizat de tip imunoglobulină G1 exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 0,97 mg (flacon de 300 mg) sau 3,9 mg (flacon de 1200 mg) de polisorbata 80 care este echivalent cu 0,60 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Incolor până la ușor maroniu, limpede până la ușor opalescent, pH 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imaavy este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul Miasteniei gravis generalizate (gMG) la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie monitorizat de către un medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare și trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății.

Doze

Schema recomandată de administrare a dozelor este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Schema recomandată de administrare a dozelor

Grup de pacienți:	Doza recomandată (IV)	
	Doza unică inițială	Doza de întreținere (la fiecare 2 săptămâni)
Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)	30 mg/kg	15 mg/kg

Doză(e) omisă(e)

Dacă se omite o perfuzie programată, doza de întreținere trebuie administrată cât mai curând posibil. Administrarea dozei trebuie reluată ulterior la interval de 2 săptămâni.

Categorii speciale de pacienți*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nipocalimab la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă cu filtru în linie sau suplimentar, așa cum este descris la pct. 6.6. A nu se administra prin injecție intravenoasă rapidă sau injecție în bolus.

Doza unică inițială de medicament trebuie administrată timp de aproximativ 30 de minute, iar doza de întreținere trebuie administrată timp de aproximativ 15 minute.

Pacienții trebuie monitorizați timp de 30 de minute după fiecare perfuzie pentru depistarea semnelor sau simptomelor unei reacții legate de perfuzie sau hipersensibilitate. Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4).

Înainte de administrare, acest medicament necesită diluare în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizareTrasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienții din Clasa V conform clasificării Fundației Americane pentru Miastenia Gravis (MGFA)

Tratamentul cu nipocalimab la pacienții cu MGFA Clasa V (de exemplu, criză miastenică), definită ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie de rutină, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între terapiile stabilite pentru criza MG și nipocalimab, precum și potențialele lor interacțiuni (vezi pct. 4.5).

Reacții legate de perfuzie și hipersensibilitate

Administrarea nipocalimab poate provoca reacții legate de perfuzie și de hipersensibilitate. Cel mai frecvent raportate reacții legate de perfuzie au fost cefalee, erupție cutanată tranzitorie, greață, oboseală, amețală, frisoane și eritem. Cel mai frecvent raportate reacții legate de hipersensibilitate au fost erupție cutanată tranzitorie, urticarie și eczemă. Majoritatea reacțiilor legate de perfuzie și de hipersensibilitate nu au fost grave, au fost ușoare sau moderate și nu au determinat întreruperea tratamentului. S-a raportat un caz de anafilaxie care a dus la întreruperea tratamentului.

Pacientul trebuie monitorizat timp de 30 de minute după fiecare perfuzie pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale reacțiilor legate de perfuzie sau hipersensibilitate. Dacă în timpul administrării apare o reacție gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri de susținere adecvate, dacă este necesar. După remitere, administrarea poate fi reluată (vezi pct. 4.2).

Creșterea concentrației lipidelor din plasmă

Creșterea concentrației de lipide din plasmă este foarte frecventă în timpul tratamentului cu Imaavy, atât la pacienții adolescenți, cât și la cei adulți de toate vârstele (vezi pct. 4.8). Prin urmare, concentrațiile lipidelor din plasmă trebuie determinate la aproximativ 12 săptămâni de la inițierea tratamentului. La adolescenți (12 până la < 18 ani) și la pacienții cu greutate corporală/IMC mare (de ex. ≥ 125 kg sau IMC >35 kg/m²), trebuie luată în considerare monitorizarea periodică. Evaluarea privind continuarea tratamentului cu Imaavy trebuie să ia în considerare impactul potențial negativ asupra riscului cardiovascular pe termen lung, având în vedere și alți factori de risc, în raport cu beneficiul așteptat al tratamentului asupra gMG. Monitorizarea continuă a concentrațiilor lipidelor din plasmă și alte opțiuni de tratament trebuie luate în considerare.

Infecții

Deoarece nipocalimab determină reducerea titrurilor IgG, riscul de infecții, incluzând activarea infecțiilor virale latente, cum ar fi herpes zoster, poate crește (vezi pct. 4.8). Inițierea administrării tratamentului trebuie amânată la pacienții cu o infecție activă până când infecția este tratată corespunzător. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale infecției. La pacienții cu o infecție activă importantă din punct de vedere clinic, trebuie administrat tratamentul adecvat și tratamentul cu nipocalimab trebuie suspendat până la remiterea infecției.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau vii atenuate și răspunsul la imunizarea cu aceste vaccinuri în timpul tratamentului nu se cunosc.

Pentru pacienții care sunt tratați cu nipocalimab, nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate. Dacă este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și cu cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de nipocalimab.

Vaccinurile cu virus inactivat pot fi administrate dacă este necesar în orice moment în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Toate vaccinurile trebuie administrate în conformitate cu programele de imunizare.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,97 mg (flacon 300 mg) sau 3,9 mg (flacon 1200 mg) de polisorbata 80 în fiecare flacon de unică folosință, ceea ce este echivalent cu 0,60 mg/ml. Polisorbataii pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele nipocalimab asupra altor medicamente

Administrarea concomitentă de nipocalimab este de așteptat să reducă expunerea sistemică a medicamentelor care se leagă de situsul de legare al imunoglobulinei G (IgG) al receptorului Fc neonatal uman (FcRn) (de exemplu, derivați de IgG, anticorpi monoclonali pe bază de IgG, derivați de anticorpi care conțin domeniul Fc uman al subclasei IgG sau proteine de fuziune Fc).

Într-un studiu dedicat interacțiunii clinice la subiecți sănătoși, nipocalimab (doză unică 30 mg/kg, administrată intravenos) a redus C_{max} și AUC sistemice ale fremanezumab (un anticorp monoclonal de tipul IgG complet), co-administrat în aceeași zi, cu 42% și respectiv 66%. În acest studiu, când aceeași doză de nipocalimab a fost administrată la 14 zile după doza de fremanezumab, C_{max} a fremanezumab nu a fost modificată, în timp ce AUC a fost redusă cu 53%.

Într-un alt studiu dedicat interacțiunii clinice la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de nipocalimab (15 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni) și etanercept, o proteină de fuziune Fc, a redus expunerea sistemică a etanerceptului (C_{max} cu ~9% și AUC cu ~28%).

Dacă pacienții cărora li se administrează nipocalimab au nevoie de tratament cu medicamente care se leagă de situsul de legare IgG al FcRn, se recomandă ca administrarea acestor medicamente să fie începută la 2 săptămâni după doza anterioară de nipocalimab.

Atunci când utilizarea concomitentă pe termen lung a unor astfel de medicamente este esențială pentru îngrijirea pacientului, se monitorizează îndeaproape eficacitatea redusă a acestor medicamente și se ia în considerare întreruperea tratamentului cu nipocalimab sau utilizarea de terapii alternative.

Efectele altor medicamente asupra nipocalimab

Schimbul de plasmă, imunoabsorbția și plasmafereza pot reduce concentrațiile plasmatice ale nipocalimab.

Vaccinuri

Impactul nipocalimab asupra unui răspuns la vaccin dependent de celulele T (Tdap) sau independent de celulele T (PPSV23) a fost evaluat la voluntari sănătoși (n=16). Participanții au fost capabili să dezvolte un răspuns IgG specific la aceste vaccinuri, dar nivelurile de anticorpi IgG specifici vaccinului au fost reduse în timpul tratamentului cu nipocalimab, cu o revenire la niveluri similare ale grupului de control după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru pacienții care sunt tratați cu nipocalimab, nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate. Dacă este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie

administrare cu cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și cu cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de nipocalimab (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pacienți pediatrici cu vârsta de 12 ani și peste cu gMG

Aceleași interacțiuni ca cele observate la populația adultă pot apărea la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea nipocalimab la femeile însărcinate sunt limitate. Nu există date disponibile cu privire la utilizarea nipocalimab la femeile gravide cu gMG și există date limitate dintr-un studiu clinic în regim deschis, de fază 2, efectuat la 13 femei gravide cu risc crescut de boală hemolitică a fătului și a nou-născutului, în care nipocalimab a fost studiat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină. În acest studiu, administrarea maternă de nipocalimab nu a determinat concentrații farmacologice active la nou-născuți sau sugari, datorită afinității ridicate a nipocalimabului la pH neutru (extracelular) (vezi pct. 5.1).

Într-un studiu la animale în care maimuțelor cynomolgus gestante li s-a administrat nipocalimab la sfârșitul primului trimestru, în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, s-au observat infarcte placentare centrale mari și tromboză la nivelul arterelor spiralate materno-fetale. În unele cazuri, rezultatele au fost asociate cu pierderea fătului. Cu toate acestea, acest studiu nu indică toxicitate maternă sau efecte nocive directe sau indirecte asupra dezvoltării pre sau postnatale. Au fost demonstrate reduceri reversibile induse de nipocalimab ale nivelurilor de IgG la maimuțele sugari (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu Imaavy la femei gravide trebuie luat în considerare numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile.

Deoarece este de așteptat ca nipocalimab să reducă titrurile de anticorpi materni IgG, este de așteptat o diminuare a protecției pasive a nou-născutului. Riscurile și beneficiile trebuie luate în considerare înainte de a administra vaccinuri vii sau vii atenuate sugariilor expuși *in utero* la nipocalimab.

Alăptarea

Există date limitate care arată că nipocalimab administrat în timpul sarcinii este excretat în colostru și în laptele uman în concentrații scăzute, timp de până la 8 zile post-partum.

Este cunoscut faptul că IgG matern este prezent în laptele matern în primele zile după naștere, ajungând la concentrații reduse imediat după aceea: prin urmare, nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați în această perioadă scurtă. Ulterior, administrarea Imaavy la femeile care alăptează poate fi luată în considerare numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele nipocalimab asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Imaavy nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost spasmele musculare (12%) și edemul periferic (12%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Un total de 250 de pacienți adulți cu gMG au fost tratați cu nipocalimab în studii de fază 2 și de fază 3. Dintre aceștia, 205 pacienți au fost tratați în studiul de fază 3, inclusiv 98 în faza dublu-orb. În total, 178 au fost expuși la doza de întreținere recomandată (15 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, a se vedea pct. 4.2) timp de cel puțin 6 luni, iar 132 au fost expuși timp de cel puțin 12 luni.

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 2 de mai jos, clasificate după MedDRA System Organ Class (SOC). În cadrul fiecărui SOC, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente reacții fiind incluse primele.

Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții Adverse

Clasa de organe și sisteme	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	Herpes zoster ¹	Frecvente
	Infecție a tractului urinar*	Frecvente
	Infecție a căilor respiratorii inferioare* ²	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Creșterea nivelului lipidelor* ³	Foarte frecvente
	Scăderea albuminei serice*	Foarte frecvente ⁴
Tulburări psihice	Insomnie	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
	Durere abdominală ⁴	Frecvente
	Greață	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic ⁵	Foarte frecvente
	Febră	Frecvente

* A se vedea paragraful Descrierea anumitor reacții adverse

¹ Include Herpes zoster și Herpes zoster oticus; evaluarea și frecvența se bazează pe studiile finalizate de fază 2 și fază 3 controlate cu placebo, pentru mai multe indicații aflate în curs de studiu.

² Include pneumonie și bronșită

³ Include hipercolesterolemie, creștere a lipoproteinelor cu densitate scăzută, colesterol sanguin crescut și hiperlipidemie.

⁴ Include dureri abdominale și dureri abdominale superioare

⁵ Include edem periferic, edem și umflături periferice

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

În studiul clinic de fază 3 dublu-orb controlat cu placebo în gMG, rata generală de infecții a fost aceeași între pacienții din grupul nipocalimab și pacienții din grupul placebo (42 [42,9%] în fiecare grup). Majoritatea cazurilor au fost de severitate ușoară până la moderată și nu au dus la întreruperea tratamentului cu nipocalimab. Infecția tractului urinar a fost raportată la 5 pacienți (5,1%) din grupul nipocalimab comparativ cu 0 pacienți (0%) din grupul placebo. Evenimentele de infecție a tractului urinar au fost ușoare (3 [3,1%]) și moderate (2 [2,0%]) ca severitate. Pneumonia sau bronșita a fost raportată la 5 pacienți (5,1%) din grupul tratat cu nipocalimab, comparativ cu 2 pacienți (2,0%) din grupul tratat cu placebo.

Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor

La majoritatea pacienților adulți și adolescenți cu gMG cărora li s-a administrat nipocalimab, s-au observat creșteri ale valorilor lipidelor. La adulți, 30% au prezentat valori ale colesterolului total semnificativ anormale ($\geq 6,2$ mmol/l), apărute după tratament, comparativ cu 4% în grupul placebo. Schimbarea medie față de valoarea inițială pentru colesterolul total, HDL și LDL à jeun a atins vârful în săptămâna 4, apoi a scăzut și s-a stabilizat până în săptămâna 24 la o creștere medie de 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l și, respectiv, 0,19 mmol/l. Dintre pacienții cu valori ale LDL $< 4,1$ mmol/l înainte de începerea tratamentului, 11,3% dintre pacienții tratați cu nipocalimab au avut valori ale LDL $\geq 4,1$ mmol/l la Săptămâna 24 față de 4,6% dintre pacienții cu placebo. Vezi pct. 4.4.

Scăderea concentrației plasmatice a albuminei

În studiul clinic de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat pe gMG, modificarea procentuală medie (DS) față de valoarea inițială a concentrației plasmatice a albuminei în timpul fazei dublu-orb a fost de -8,4% (5,27%) în Săptămâna 2 și -7,2% (5,37%) în Săptămâna 24 la pacienții tratați cu nipocalimab, comparativ cu -0,5% (6,29%) în Săptămâna 2 și -2,1% (7,08%) în Săptămâna 24 la pacienții tratați cu placebo. Niciun pacient nu a prezentat concentrații plasmatice ale albuminei sub limita inferioară a valorilor normale de laborator (LLN = 33 g/l) în faza dublu-orb sau concentrații plasmatice ale albuminei semnificativ scăzute (≤ 20 g/l) în faza dublu-orb sau deschisă.

Copii și adolescenți

Siguranța nipocalimabului a fost evaluată într-un studiu în regim deschis care a inclus pacienți adolescenți cu gMG, cu vârsta de 12 ani și peste ($n=8$), timp de până la 24 de săptămâni (vezi pct. 5.1). Nu au fost identificate diferențe majore în profilul de siguranță între pacienții adulți și adolescenți. Creșterea nivelului lipidelor la adolescenți a urmat o tendință similară cu cea observată la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de până la 60 mg/kg au fost administrate intravenos în studii clinice fără toxicitate care să limiteze doza. Nu sunt cunoscute semne și simptome specifice de supradozaj cu nipocalimab. În caz de

supradozaj, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru depistarea oricăror reacții adverse și inițierea imediată a tratamentului simptomatic și de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, anticorpi monoclonali, codul ATC: L04AL03.

Mecanism de acțiune

Nipocalimab este un anticorp monoclonal uman IgG1 care vizează în mod specific situsul de legare IgG Fc al FcRn cu specificitate ridicată și afinitate ridicată atât la pH neutru (extracelular), cât și acid (intracelular), care determină o scădere a titrurilor de anticorpi IgG circulanți, inclusiv a autoanticorpilor IgG, fără a afecta alte imunoglobuline (IgA, IgE sau IgM). Nipocalimab nu a demonstrat niciun impact clinic relevant asupra nivelurilor circulante de albumină, care se leagă într-o zonă diferită pe FcRn.

Autoanticorpii IgG sunt cauza principală a patogenezei MG. Autoanticorpii IgG afectează transmiterea neuromusculară prin legarea la receptorii AChR, MuSK sau LRP4.

Nipocalimab reduce transferul placentar de IgG de la mamă la făt (vezi pct. 4.6).

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo la pacienți cu gMG, administrarea intravenoasă de nipocalimab la regimul de doză recomandat (vezi pct. 4.2) a determinat o reducere rapidă semnificativă a concentrațiilor serice de IgG totale cu 75% comparativ cu valoarea inițială, în termen de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, urmată de o reducere susținută de aproximativ 70% comparativ cu valoarea inițială, din Săptămâna 4 până în Săptămâna 24. S-au observat reduceri similare dependente de doză în toate subclassele IgG (IgG1, IgG2, IgG3 și IgG4).

Imunizări (vaccinări)

Impactul nipocalimab asupra răspunsului la vaccinul dependent de celulele T (Tdap) și independent de celulele T (PPSV23) a fost evaluat într-un studiu randomizat, deschis, realizat pe subiecți sănătoși (n = 15 pentru grupul de control, n = 16 pentru nipocalimab). În grupul cu nipocalimab, subiecților li s-a administrat nipocalimab în săptămâna 0 (30 mg/kg i.v.), săptămâna 2 (15 mg/kg i.v.) și săptămâna 4 (15 mg/kg i.v.), iar Tdap și PPSV23 au fost administrate subcutanat la 3 zile după prima doză de nipocalimab.

Participanții au fost capabili să dezvolte un răspuns IgG specific la aceste vaccinuri, dar titrurile de anticorpi IgG specifici vaccinului au fost reduse în timpul tratamentului cu nipocalimab, cu o revenire la niveluri similare ale grupului de control după întreruperea tratamentului. Titrurile de IgG specifice anti-TT (toxoid tetanic) sunt prezentate în Tabelul 3. La participanții cărora li s-a administrat nipocalimab, titrurile de IgG specifice anti-TT au atins răspunsul maxim în săptămâna 2, au scăzut în săptămâna 4 și apoi au crescut până în săptămâna 16, la 12 săptămâni după ultima doză de nipocalimab administrată în săptămâna 4. Titrurile de IgG specifice anti-PCP (polizaharidă capsulară pneumococică) au urmat un model similar în timp. Vezi pct. 4.4 și 4.5.

Tabelul 3: Titrurile IgG anti-TT (medie±SE) în timp

Momentul evaluării	Nipocalimab (n=16) UI/ml	Control (n=15) UI/ml
Momentul inițial	1,97±0,612	2,38±0,538
Săptămâna 2	3,38±0,325	4,92±0,619
Săptămâna 4	1,63±0,269	4,56±0,591
Săptămâna 8 (la 4 săptămâni după ultima doză)	2,39±0,491	3,87±0,538
Săptămâna 16 (la 12 săptămâni după ultima doză)	2,53±0,223	3,20±0,474

Imunogenitatea

Anticorpilor anti-medicament (AAM) au fost detectați foarte frecvent la un nivel scăzut. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio dovadă a impactului AAM (inclusiv a anticorpilor neutralizanți [NAB]) asupra farmacocineticii, farmacodinamicii, eficacității sau siguranței.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul MOM-M281-011 (adulți)

Siguranța și eficacitatea nipocalimab în tratamentul adulților cu gMG a fost studiată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni. Pacienților care au participat la acest studiu li s-a permis ulterior să intre într-o fază de extensie în regim deschis în timpul căreia toți pacienții au primit nipocalimab.

Studiul a înrolat pacienți care au îndeplinit următoarele criterii principale la screening:

- Clasificarea clinică a Fundației Americane pentru Miastenia Gravis (MGFA), clasa II până la IV a
- Scor total pentru MG-activități cotidiene (MG-ADL) ≥ 6
- La o doză stabilă de terapie standard de îngrijire (SoC) înainte de momentul inițial, inclusiv inhibitori de acetilcolinesterază (AChE), steroizi sau terapii imunosupresoare nesteroidiene (NSIST), fie în asociere, fie în monoterapie.

Un număr total de 196 de pacienți (cu sau fără autoanticorpi) au fost randomizați și au primit fie nipocalimab plus SoC (n=98), fie placebo plus SoC (n=98). Dintre aceștia, 153 de pacienți au fost pozitivi la anticorpi (n=77 pentru nipocalimab, n=76 pentru placebo). Pacienții au fost tratați cu nipocalimab la doza recomandată (vezi pct. 4.2).

Dintre cei 153 de pacienți cu anticorpi pozitivi, 88% au prezentat rezultate pozitive la anticorpi pentru AChR, 10% au prezentat rezultate pozitive anticorpi pentru MuSK, iar 2% au prezentat anticorpi pozitivi pentru LRP4. Caracteristicile de la momentul inițial au fost similare între grupurile de tratament, inclusiv vârsta mediană la screening (52 [20-81] ani, 24% pacienți ≥ 65 de ani), timpul median de la diagnostic (6 [0-38] ani), sexul (60% femei) și rasa (63% albi, 32% asiatici). Scorul total mediu MG-ADL a fost de 9,2, iar scorul total mediu pentru Miastenia gravis cantitativă a fost de 15,4.

La momentul inițial, peste 97% din fiecare grup de tratament urmau un tratament de fond stabil cu SoC. În timpul tratamentului, 85% au fost tratați cu inhibitori AChE, 66% au fost tratați cu steroizi, iar 54% au fost tratați cu terapii imunosupresoare nesteroidiene (NSIST) în doze stabile.

Eficacitatea nipocalimab a fost măsurată utilizând scala de activități cotidiene specifică Myasthenia Gravis (MG-ADL), care evaluează impactul gMG asupra funcțiilor zilnice. Un scor total MG-ADL variază de la

0 la 24, scorurile mai mari indicând o afectare mai intensă. În acest studiu, un răspuns MG-ADL a fost definit ca o reducere ≥ 2 puncte a scorului total MG-ADL comparativ cu valoarea inițială. Eficacitatea nipocalimabului a fost măsurată și cu ajutorul scorului total pentru Miastenia gravis cantitativă (QMG), care măsoară slăbiciunea musculară. Un scor QMG total posibil variază între 0 și 39, unde scorurile mai mari indică o afectare mai intensă. Un răspuns QMG a fost definit ca o reducere cu ≥ 3 puncte a scorului total QMG comparativ cu valoarea inițială.

Principalele rezultate legate de eficacitate pentru criteriile finale de evaluare principale și cele secundare majore ale studiului sunt prezentate în Tabelul 4. S-a observat o diferență statistic semnificativă în favoarea nipocalimab în ceea ce privește modificările MG-ADL și QMG față de valoarea inițială.

Tabelul 4: Rezumatul răspunsurilor clinice primare și secundare cheie

	Nipocalimab (n=77) Media LS (SE)	Placebo (n=76) Media LS (SE)	Modificarea Nipocalimab în raport cu placebo Diferențe de medie LS (Î 95%)	Valoarea 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)	< 0,0017
Respondent MG-ADL în funcție de modificarea medie pe parcursul săptămânilor 22, 23 și 24 ³	68,8%	52,6%	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
Respondent MG-ADL din săptămâna 4 până în săptămâna 24 ⁴	55,8%	26,3%	29,5 (14,7, 44,4)	-
$\geq 50\%$ îmbunătățire a MG-ADL în funcție de modificarea medie pe parcursul săptămânilor 22, 23 și 24 ⁵	46,8%	25,0%	21,8 (7,0, 36,6)	-

¹ Modificarea medie față de valoarea inițială în săptămânile 22, 23 și 24.

² Modificarea medie față de valoarea inițială în săptămânile 22 și 24.

³ Schimbarea medie în săptămânile 22, 23 și 24 reprezintă o îmbunătățire cu cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială.

⁴ Îmbunătățirea cu cel puțin 2 puncte a scorului total MG-ADL în Săptămâna 4 și Săptămâna 24 și îmbunătățirea cu cel puțin 2 puncte în Săptămâna 6 până în Săptămâna 23, fără mai mult de 2 abateri neconsecutive (îmbunătățire mai mică de 2 puncte) permise.

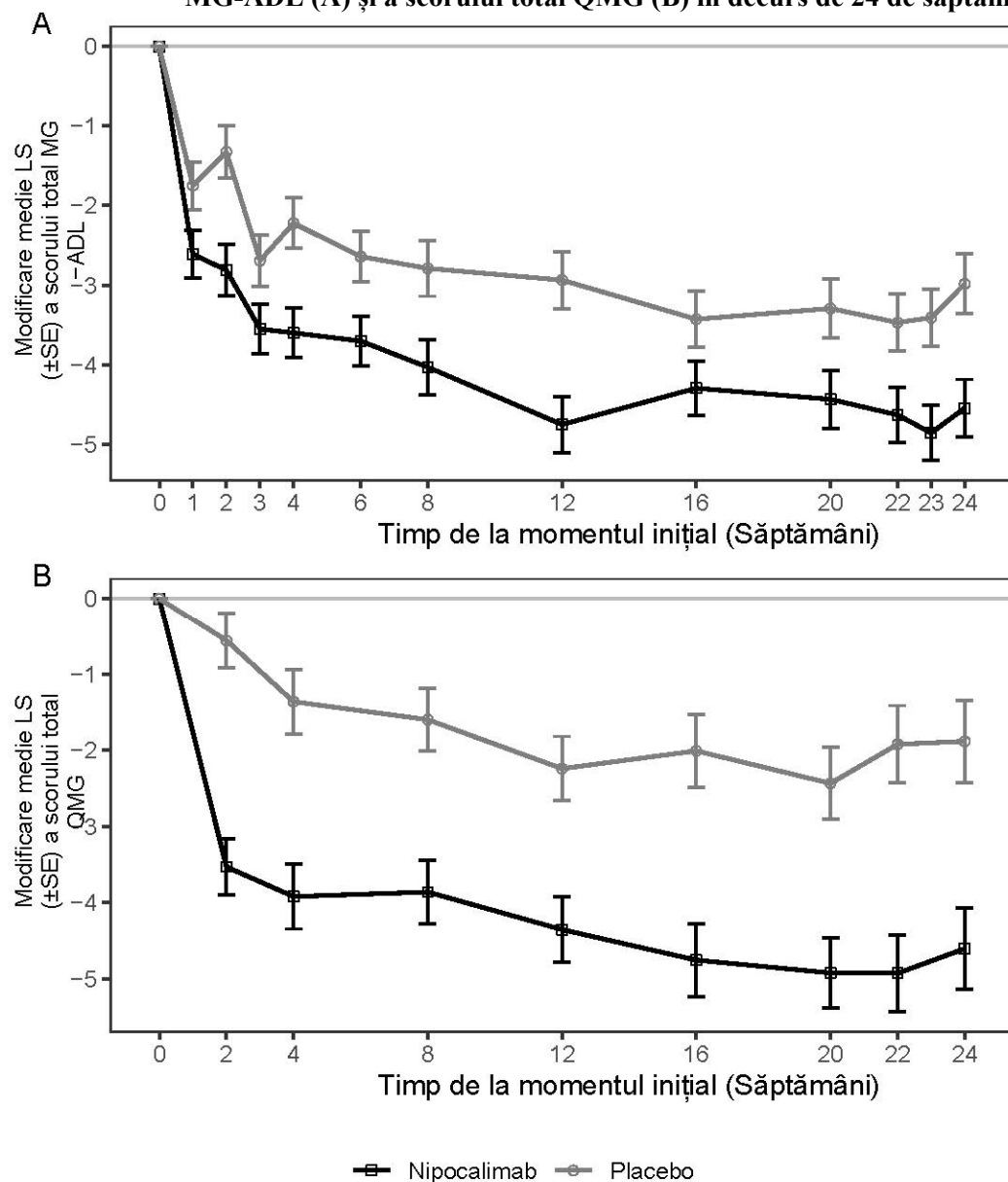
⁵ Schimbarea medie în săptămânile 22, 23 și 24 reprezintă o îmbunătățire de cel puțin 50% față de valoarea inițială.

Răspunsul în timp (faza dublu-orb)

Îmbunătățirile cu nipocalimab comparativ cu placebo au fost observate până în Săptămâna 24.

Evoluția în timp a răspunsului pentru criteriul final de evaluare a eficacității primare (MG-ADL) și criteriul final de evaluare a eficacității secundare cheie (QMG) este prezentată în Figura 1.

Figura 1: Modificarea medie a celor mai mici pătrate față de valoarea inițială a scorului total MG-ADL (A) și a scorului total QMG (B) în decurs de 24 de săptămâni



În timp, o proporție mai mare de pacienți au obținut răspunsuri susținute MG-ADL (îmbunătățire ≥ 2 puncte din săptămâna 2 până în săptămâna 24) și QMG (îmbunătățire ≥ 3 puncte din săptămâna 2 până în săptămâna 24) în grupul nipocalimab (45,5% și, respectiv, 33,8%) comparativ cu grupul placebo (21,1% și, respectiv, 7,9%).

Răspunsul în timp (faza de extensie în regim deschis)

Dintre cei 153 de pacienți cu anticorpi pozitivi din faza dublu-orb controlată cu placebo, 137 au intrat în faza de extindere în regim deschis pentru a primi nipocalimab. La momentul analizei, la pacienții care au primit inițial nipocalimab în timpul fazei dublu-orb și au continuat să primească nipocalimab în timpul primelor 48 de săptămâni ($n=52$) și 84 de săptămâni ($n=20$) din faza de extensie în regim deschis, s-au menținut îmbunătățirile medii ale scorurilor totale MG-ADL și QMG.

Copii și adolescenți

Studiul 80202135MYG2001 (cohortă de adolescenți)

Farmacodinamica, farmacocinetica și eficacitatea nipocalimabului pentru tratamentul gMG la pacienții adolescenți sunt evaluate la săptămâna 24 în cadrul unui studiu în regim deschis în curs de desfășurare.

Principalele criterii de includere în studiu sunt următoarele:

- Clasificarea clinică MGFA clasa II până la IV
- Pozitiv la autoanticorpi pentru AChR sau MuSK
- Pe o doză stabilă de terapie SoC înainte de screening, inclusiv inhibitori AChE, steroizi sau NSIST, fie în asociere, fie în monoterapie.

Opt pacienți au avut o vârstă mediană de 13,5 ani la screening (interval 12 până la 16 ani) și un timp median de la diagnostic de 3,6 ani (interval 0,8 până la 11,5). Șapte pacienți au fost de sex feminin; 5 au fost asiatici, 1 a fost de culoare și 2 au fost de rasă necunoscută. Scorul total mediu (SD) MG-ADL la momentul inițial a fost de 4,4 (2,26), iar scorul total mediu (SD) QMG a fost de 13,3 (4,13). Toți pacienții au fost confirmați pozitiv pentru anticorpii AChR. La momentul inițial, 4 pacienți au fost tratați cu inhibitori AChE, 6 au fost tratați cu steroizi, iar 7 au fost tratați cu terapii imunosupresoare nesteroidiene (NSIST) în doze stabile.

Șapte dintre cei 8 pacienți adolescenți au fost evaluați până în Săptămâna 24 și au primit nipocalimab la regimul de doză recomandat (vezi pct. 4.2). Criteriul final principal de evaluare a fost efectul nipocalimab asupra IgG serice totale. La Săptămâna 24, reducerea procentuală mediană pre-doză a IgG totale față de valoarea inițială (n=7) a fost de 73,3%, în concordanță cu reducerea IgG observată în studiul gMG la adulți. Modificarea medie (SD) la săptămâna 24 a MG-ADL a fost de -2,57 (0,535) și modificarea medie la săptămâna 24 a QMG a fost de -4,93 (3,81).

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imaavy la una sau mai multe subgrupe de populații de copii și adolescenți pentru tratamentul miasteniei gravis (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Volumul mediu (SD) de distribuție este 2,84 (0,63) l sau 0,0359 (0,0087) l/kg.

Metabolizare

Se estimează că nipocalimab va fi descompus de enzimele proteolitice în peptide mici și aminoacizi pe căile catabolice, în același mod cu IgG endogenă.

Eliminare

Nipocalimab prezintă o farmacocinetică dependentă de concentrație. În urma unei singure administrări intravenoase a 15 mg/kg de nipocalimab, clearance-ul mediu este de 0,0627 l/h, iar timpul de înjumătățire este de 29,3 ore. După întreruperea administrării, concentrațiile serice de IgG revin la valorile inițiale în aproximativ 8 săptămâni.

Liniaritate/Non-liniaritate

Nipocalimab prezintă o farmacocinetică neliniară, dependentă de doză. În urma unei perfuzii intravenoase unice de nipocalimab la doze cuprinse între 0,3 și 60 mg/kg la subiecți sănătoși, C_{max} a crescut într-o manieră proporțională cu doza, în timp ce AUC a crescut într-o măsură mai mare decât proporțională cu doza.

Datorită timpului de înjumătățire relativ scurt al nipocalimabului, administrarea repetată în conformitate cu doza de întreținere recomandată (vezi pct. 4.2) nu duce la acumularea medicamentului în timp.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica nipocalimabului a fost evaluată la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu gMG (n=8). În urma tratamentului cu nipocalimab la doza recomandată (vezi pct. 4.2), concentrațiile serice de nipocalimab au fost comparabile între pacienții adulți și adolescenți cu gMG (Tabelul 5).

Tabelul 5: Concentrațiile serice de nipocalimab la pacienții adulți și adolescenți cu gMG

Momente de timp	Parametru de expunere	Adolescenți (n=8) Mediană (Intervalul IQ)	Adulți (n=97) Mediană (Intervalul IQ)
Doza inițială	$C_{\text{coi,ld}}$ (μg/ml)	701 (673, 922)	864 (774, 1000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ (μg/ml)	0.01 (BQL, 0.02)	0.02 (BQL, 0.03)
Dozele de întreținere	$C_{\text{coi,ss}}$ (μg/ml)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ (μg/ml)	BQL	BQL

BQL = sub limita de cuantificare (adică <0,01 μg/ml); $C_{\text{coi,ld}}$ = concentrația la sfârșitul perfuziei, după doza inițială de 30 mg/kg; $C_{\text{trough,ld}}$ = concentrația înainte de administrarea dozei în săptămâna 2, după doza inițială de 30 mg/kg; $C_{\text{coi,ss}}$ = concentrațiile la starea de echilibru la sfârșitul perfuziei, după doze de întreținere de 15 mg/kg la fiecare două săptămâni; $C_{\text{trough,ss}}$ = concentrația la starea de echilibru înainte de administrarea dozei, după doze de întreținere de 15 mg/kg la fiecare două săptămâni; IQ = intercuartil.

Vârșnici

Studiile clinice privind nipocalimab nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina dacă aceștia răspund diferit comparativ cu pacienții adulți mai tineri. Nu s-au observat diferențe evidente ale clearance-ului și volumului de distribuție la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 de ani, ceea ce sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Vârsta, sex și rasă

O analiză de farmacocinetică populațională care evaluează efectele vârstei, sexului și rasei nu a sugerat niciun impact clinic relevant al acestor covariate asupra expunerilor la nipocalimab.

Greutate corporală

Greutatea corporală are un impact asupra expunerii sistemice la nipocalimab. Schema de administrare a dozelor, recomandată pe bază de greutate (în mg/kg), ia în considerare diferențele privind greutatea corporală a pacientului.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii formale la pacienții cu insuficiență renală. Nu este de așteptat ca insuficiența renală să afecteze farmacocinetica nipocalimabului. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale,

care a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, funcția renală nu a avut niciun efect clinic relevant asupra clearance-ului aparent al nipocalimabului. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii formale la pacienții cu insuficiență hepatică. Nipocalimab nu este metabolizat de enzimele citocromului P450 și, prin urmare, nu se estimează ca insuficiența hepatică să afecteze farmacocinetica nipocalimabului. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, care a inclus pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și un număr limitat de pacienți cu insuficiență hepatică moderată, nu a existat niciun efect clinic relevant asupra clearance-ului aparent al nipocalimabului. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru oameni pe baza studiilor convenționale de toxicitate în doze repetate.

Nu au existat reacții adverse legate de nipocalimab asupra fertilității la masculi și femele la maimuțele cynomolgus care nu sunt gestante, într-un studiu cu doze repetate, cu durata de 6 luni, evaluate prin modificări ale organelor de reproducere (greutatea organelor și histopatologie). Toate femelele și 80% dintre masculi, la cea mai mare doză testată, au ajuns la maturitate sexuală în timpul perioadei de tratament de 6 luni în care au fost evaluate niveluri de expunere de până la 44 de ori mai mari decât nivelul de expunere preconizat la pacienții cu doza de întreținere recomandată (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu aprofundat privind dezvoltarea pre- și postnatală în care maimuțelor cynomolgus gestante li s-a administrat nipocalimab intravenos la sfârșitul primului trimestru, în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, s-au observat infarcte placentare centrale mari și tromboză a arterelor spirale maternelor la 16 % (4/25) dintre placentele. Trei din cele 4 cazuri de infarct placentar au fost asociate cu pierderi fetale în trimestrul al doilea sau al treilea. Infarcturile placentare pot fi asociate cu imunogenitatea maternă la maimuțele cynomolgus gestante. Relevanța clinică a acestor constatări este necunoscută. Nivelurile de expunere la nipocalimab (AUC) la maimuțele cynomolgus gestante au atins de cel puțin 5 până la 24 de ori nivelul de expunere preconizat la femeile care nu sunt însărcinate, pe baza dozei de întreținere recomandate (vezi pct. 4.2). Nu au fost semnalate probleme de dezvoltare pre- sau postnatală. Fetusii și sugarii de la femelele tratate au prezentat o expunere neglijabilă la nipocalimab matern, dar au avut valori scăzute ale IgG la naștere. Valorile IgG la sugari s-au restabilit în termen de 6 luni. Nu a existat niciun impact negativ asupra funcției imune a sugarii femelelor tratate, astfel cum a fost evaluat printr-un test de răspuns la anticorpi dependenți de celulele T.

Potențialul mutagen al nipocalimabului nu a fost evaluat; cu toate acestea, nu este de așteptat ca anticorpii monoclonali să modifice ADN-ul sau cromozomii.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu nipocalimab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorhidrat de arginină

Histidină

Monohidrat monoclorhidrat de histidină

Metionină

Polisorbat 80 (E433)
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

După diluare

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile de contaminare microbiană, soluția diluată preparată trebuie utilizată imediat (vezi pct. 6.6) . Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Dacă administrarea imediată nu este posibilă, soluția diluată poate fi refrigerată timp de până la 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, cu o perioadă suplimentară de păstrare de 12 ore la temperatura camerei, incluzând timpul de perfuzie, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C. A nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,62 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de sticlă de tip 1, de unică utilizare, cu capac elastomeric și sigiliu din aluminiu cu capac flip-off, care conține 300 mg de nipocalimab. Ambalaj cu 1 flacon.

6,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de sticlă de tip 1, de unică utilizare, cu capac elastomeric și sigiliu din aluminiu cu capac flip-off, care conține 1200 mg de nipocalimab. Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, flacoanele unidoză Imaavy necesită diluare în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie.

Preparare

Preparați soluția de perfuzare folosind o tehnică aseptică după cum urmează:

- Se calculează doza (mg), volumul total (ml) de concentrat necesar și numărul de flacoane necesare în funcție de greutatea prezentă a pacientului pentru doza unică inițială recomandată de 30 mg/kg sau 15 mg/kg pentru doze ulterioare la fiecare 2 săptămâni. Fiecare flacon are o concentrație de 185 mg/ml.

- Se verifică dacă soluția din fiecare flacon este incoloră până la ușor maronie, limpede până la ușor opalescentă și fără particule vizibile. Nu se utilizează dacă sunt prezente particule vizibile sau dacă soluția este decolorată (nu este incoloră până la ușor maronie). A nu se agita.
- Se extrage ușor volumul calculat de concentrat din flacon (flacoane). Se elimină orice cantitate neutilizată din flacoane.
- Se diluează volumul total al concentratului extras prin adăugarea acestuia într-o pungă de perfuzie care conține 250 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru pacienții cu greutatea de 40 kg sau mai mult, sau 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru pacienții cu greutatea mai mică de 40 kg. Se utilizează numai pungi de perfuzie fabricate din poliolefină, polipropilenă sau policlorură de vinil.
- Se răstoarnă ușor punga de perfuzie de cel puțin zece ori pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
- Se verifică dacă a fost obținută o soluție uniformă printr-o inspectare vizuală. Nu se utilizează dacă soluția conține particule sau are modificări de culoare.

Mod de administrare

- Se administrează soluția diluată prin perfuzie intravenoasă utilizând un set de perfuzie cu un filtru în linie sau suplimentar, steril, non-pirogenic, cu nivel scăzut de legare a proteinelor, fabricat din polietersulfonă sau polisulfonă (dimensiunea porilor de 0,2 micrometri sau mai puțin). Seturile de administrare trebuie să fie fabricate fie din polibutadienă, polietilenă, poliuretan, polipropilenă sau policlorură de vinil.
- Nu se administrează concentratul diluat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.
- A se administra perfuzia intravenos timp de aproximativ 30 de minute pentru doza inițială (30 mg/kg) și aproximativ 15 minute pentru dozele ulterioare (15 mg/kg).
- Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă la decizia profesionistului din domeniul sănătății dacă pacientul manifestă o reacție adversă în timpul administrării.

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB, Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (300 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imaavy 185 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
nipocalimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 1,62 ml conține 300 mg de nipocalimab (185 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină monohidrat, metionină, E433, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă
300 mg/1,62 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1989/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

ETICHETĂ FLACON (300 mg)

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Imaavy 185 mg/ml concentrat steril
nipocalimab
Utilizare i.v. după diluare

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg/1,62 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (1200 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imaavy 185 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
nipocalimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 6,5 ml conține 1200 mg de nipocalimab (185 mg/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină monohidrat, metionină, E433, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă
1200 mg/6,5 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1989/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

ETICHETĂ FLACON (1200 mg)

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Imaavy 185 mg/ml concentrat steril
nipocalimab
Utilizare i.v. după diluare

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1200 mg/6,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Imaavy 185 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nipocalimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imaavy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imaavy
3. Cum să utilizați Imaavy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imaavy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Imaavy și pentru ce se utilizează

Ce este Imaavy

Imaavy conține substanța activă nipocalimab. Nipocalimab se leagă de o proteină din corp numită FcRn. Prin legarea de FcRn, nipocalimab reduce titrul autoanticorpilor IgG. Autoanticorpii IgG sunt proteine ale sistemului imunitar care atacă din greșeală anumite părți ale propriului organism.

Pentru ce se utilizează Imaavy

Imaavy se utilizează împreună cu terapia standard pentru tratamentul pacienților adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu Miastenia Gravis generalizată (gMG), o boală autoimună care cauzează slăbiciune musculară. gMG poate afecta mai multe grupe musculare din întregul corp. Această afecțiune poate provoca, de asemenea, dificultăți de respirație, oboseală extremă și dificultăți la înghițire.

La pacienții cu gMG, autoanticorpii IgG atacă și deteriorează anumite proteine din nervi numite receptori de acetilcolină. Din cauza acestei deteriorări, nervii nu mai pot contracta mușchii în mod normal, fapt care duce la slăbiciune musculară și dificultăți de mișcare. Prin legarea de proteina FcRn și reducerea nivelului de autoanticorpi, Imaavy poate îmbunătăți capacitatea mușchilor de a se contracta și reduce simptomele bolii și impactul acestora asupra activităților zilnice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imaavy

Nu utilizați Imaavy

- dacă sunteți alergic la nipocalimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Reacții legate de perfuzie și reacții alergice

Imaavy conține o proteină care poate provoca reacții la unele persoane, cum sunt dureri de cap, greață, erupții trecătoare pe piele, oboseală, frisoane, înroșirea pielii și amețeli. Veți fi monitorizat pentru semne de apariția a unei reacții legate de perfuzie sau reacție alergică gravă (anafilactică) în decursul și timp de cel puțin 30 de minute după tratament. Semnele unei reacții alergice grave includ: umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii care face dificilă înghițirea sau respirația, dificultăți de respirație, senzație de pierdere a cunoștinței sau erupții pe piele. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Infecții

Tratamentul cu Imaavy poate reduce rezistența dumneavoastră naturală la infecții. Înainte de începerea sau în timpul tratamentului cu acest medicament, informați-l pe medicul dumneavoastră dacă prezentați orice simptome de infecție (cum ar fi, febră, frisoane sau tremurături, tuse sau durere în gât).

Tratamentul cu Imaavy poate determina reapariția infecției cu herpes zoster (zona zoster). Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți o erupție dureroasă cu vezicule pe piele, deoarece acestea pot fi semne ale zonei zoster.

Teste suplimentare de monitorizare

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă verifica valoarea grăsimilor (colesterolului) din sânge după tratamentul cu Imaavy (vezi pct. 4).

Vaccinări

Vă rugăm să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat un vaccin în ultimele 4 săptămâni sau dacă intenționați să vă vaccinați în viitorul apropiat (în câteva săptămâni).

Copii

Imaavy nu este recomandat pentru copii cu vârsta sub 12 ani deoarece nu a fost studiat la pacienții din această grupă de vârstă.

Imaavy împreună cu alte medicamente

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Utilizarea Imaavy împreună cu alte medicamente, cum ar fi anticorpii terapeutici sau imunoglobulinele, poate reduce eficacitatea acestora. Alte intervenții, cum ar fi schimbul de plasmă (plasmafereza), pot reduce eficacitatea Imaavy.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Informațiile despre utilizarea Imaavy în sarcină sau în timpul alăptării sunt limitate. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca utilizarea Imaavy să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Imaavy conține polisorbat

Acest medicament conține 0,97 mg (flacon 300 mg) sau 3,9 mg (flacon 1200 mg) de polisorbat 80 în fiecare flacon de unică folosință, ceea ce este echivalent cu 0,60 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreo alergie cunoscută.

3. Cum să utilizați Imaavy

Acest tratament vă va fi administrat de medicul dumneavoastră sau de alt profesionist din domeniul sănătății.

Ce doză de Imaavy vi se va administra și cât de des

Doza care vi se va administra va depinde de greutatea dumneavoastră corporală și vă va fi administrată direct în sânge sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare) într-o venă la interval de 2 săptămâni.

Dacă vi s-a administrat mai mult Imaavy decât trebuie

Doza acestui medicament va fi calculată cu atenție de către medicul dumneavoastră. Dacă suspectați că vi s-a administrat accidental o doză mai mare de Imaavy decât cea prescrisă, vă rugăm să vă adresați medicului pentru recomandări.

Dacă uitați să vă prezentați la o programare pentru administrarea Imaavy

Dacă uitați să vă prezentați la o programare, vă rugăm să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră pentru recomandări și vedeți punctul de mai jos „Dacă încetați să utilizați Imaavy”.

Dacă încetați să utilizați Imaavy

Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Imaavy poate determina reapariția simptomelor gMG (miastenia gravis generalizată). Înainte să opriți tratamentul cu Imaavy, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul vă va explica care sunt reacțiile adverse și riscurile posibile. De asemenea, medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze atent.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră înainte de tratament despre reacțiile adverse posibile și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului cu Imaavy.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- valori mari ale lipidelor (grăsimi) sau colesterolului în sânge
- scăderea valorilor “albuminei” (o proteină) din sânge

- spasme musculare
- umflarea mâinilor, a gleznelor sau a picioarelor (edem periferic)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție a tractului urinar (poate cauza durere sau senzație de arsură în timpul urinării)
- infecție pulmonară (cum ar fi pneumonie sau bronșită)
- zona zoster (infecție cu virusul herpes zoster)
- tulburări ale somnului (insomnie)
- senzație de amețeală
- diaree
- durere de burtă (durere abdominală)
- greață
- febră

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imaavy

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imaavy

- Substanța activă este nipocalimab.
 - Fiecare flacon de 1,62 ml conține 300 mg de nipocalimab (185 mg/ml)
 - Fiecare flacon de 6,5 ml conține 1200 mg de nipocalimab (185 mg/ml)
- Celelalte componente sunt: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină monohidrat, metionină, polisorbata 80 (E433), sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Imaavy și conținutul ambalajului

Imaavy este prezentat sub formă de concentrat steril pentru soluție perfuzabilă (300 mg sau 1200 mg într-un flacon - ambalaj de 1).

Imaavy este un lichid. Acesta este incolor până la ușor maroniu, limpede până la ușor opalescent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
Leiden, 2333 CB
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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**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, 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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

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

Sverige

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

1. Cum este ambalat Imaavy?

Flacoanele conțin:

- 300 mg de nipocalimab în 1,62 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă SAU
- 1200 mg de nipocalimab în 6,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Concentrația este de 185 mg nipocalimab/ml în toate flacoanele.

2. Înainte de administrare

Imaavy trebuie preparat în vederea administrării de către un profesionist din domeniul sănătății calificat, folosind o tehnică aseptică.

Folosind formula din tabelul de mai jos, calculați următoarele:

- Doza necesară din Imaavy se calculează în funcție de greutatea corporală a pacientului în doză unică inițială recomandată de 30 mg/kg sau doză de întreținere de 15 mg/kg.
- Volumul de concentrat necesar se calculează pornind de la concentrația de 185 mg/ml. Fiecare flacon de 300 ml conține 1200 mg de nipocalimab.
- Numărul de flacoane necesare se calculează în funcție de volumul de concentrat.

Tabelul 1. Formula

Pasul 1 - Calculați doza (mg)	30 mg/kg (doză unică inițială) sau 15 mg/kg (doză de întreținere) x greutate (kg)
Pasul 2 - Calculați volumul de concentrat (ml)	doza (mg) ÷ 185 mg/ml
Pasul 3 - Calculați numărul de flacoane	volumul de concentrat (ml) ÷ 1,62 sau 6,5 ml

3. Preparare și administrare

- Nu se administrează sub formă de injecție intravenoasă sau injecție în bolus.
- Se administrează numai prin perfuzie intravenoasă, conform descrierii mai jos.

Preparare

- Se verifică dacă soluția din fiecare flacon este incoloră până la ușor maronie, limpede până la ușor opalescentă și fără particule vizibile. Nu utilizați dacă sunt prezente particule vizibile sau dacă soluția are modificări de culoare (nu este incoloră până la ușor maronie). A nu se agita flacoanele.
- Se extrag ușor din flacon(flacoane) volumul calculat de concentrat. Se elimină orice cantitate neutilizată din flacoane.
- Se diluează volumul total al concentratului extras prin adăugarea acestuia într-o pungă de perfuzie care conține 250 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru pacienții cu greutatea de 40 kg sau mai mult, sau 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru pacienții cu greutatea mai mică de 40 kg. Se utilizează numai pungi de perfuzie fabricate din poliolefină, polipropilenă sau policlorură de vinil.
- Se răstoarnă ușor punga de perfuzie de cel puțin 10 ori pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
- Verificați dacă a fost obținută o soluție uniformă făcând o inspecție vizuală. Nu utilizați dacă soluția conține particule sau are modificări de culoare.

Mod de administrare

- Se administrează soluția diluată prin perfuzie intravenoasă utilizând un set de perfuzie cu un filtru în linie sau suplimentar, steril, nepirogen, cu nivel scăzut de legare a proteinelor, fabricat din polietersulfonă sau polisulfonă (dimensiunea porilor de 0,2 micrometri sau mai puțin). Seturile de administrare trebuie să fie fabricate fie din polibutadienă, polietilenă, poliuretan, polipropilenă sau policlorură de vinil.
- Nu se administrează concentratul diluat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.
- Se administrează perfuzia intravenos timp de aproximativ 30 de minute pentru doza inițială (30 mg/kg) și aproximativ 15 minute pentru dozele ulterioare (15 mg/kg).
- Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă la decizia profesionistului din domeniul sănătății dacă pacientul manifestă o reacție adversă în timpul administrării.
- Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile de contaminare microbiană, soluția diluată preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Dacă administrarea imediată nu este posibilă, soluția diluată poate fi păstrată la frigider timp de până la 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, cu o perioadă suplimentară de păstrare de 12 ore la temperatura camerei, incluzând timpul de perfuzie, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C. A nu se congela.

4. Precauții speciale pentru manipulare și depozitare

A se păstra flacoanele la frigider (2°C – 8°C) până în momentul utilizării. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.