

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 185 mg nipokalimaba.

Ena 1,62-mililitrska viala vsebuje 300 mg nipokalimaba.

Ena 6,5-mililitrska viala vsebuje 1200 mg nipokalimaba.

Nipokalimab je povsem humano monoklonsko protitelo (imunoglobulin G1) proizvedeno v ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 0,97 mg (300-miligramska viala) ali 3,9 mg (1200-miligramska viala) polisorbata 80, kar ustreza 0,60 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Brezbarvna do rahlo rjavkasta in bistra do rahlo opalescentna raztopina s pH 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imaavy je kot dodatek standardni terapiji indicirano za zdravljenje generalizirane miastenije gravis (gMG - generalised myasthenia gravis) pri odraslih in mladostnikih starih 12 let ali več, ki imajo prisotna protitelesa proti acetilholinskemu receptorju (AChR - anti-acetylcholine receptor) ali proti mišično specifični tirozin kinazi (MuSK - anti-muscle-specific tyrosine kinase).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z živčno-mišičnimi boleznimi. Zdravilo mora dati zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočen režim odmerjanja

Populacija	Priporočeni odmerek (i.v.)	
	začetni enkratni odmerek	vzdrževalni odmerek (enkrat na 2 tedna)
odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več)	30 mg/kg	15 mg/kg

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti načrtovani obisk za prejem infuzije, mora vzdrževalni odmerek prejeti čimprej, nato pa zdravljenje nadaljevati z odmerjanjem zdravila enkrat na 2 tedna.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost nipokalimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo se sme dajati samo z intravensko infuzijo z linijskim ali dodatnim filtrom, kot je opisano v poglavju 6.6. Zdravila ni dovoljeno dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusne injekcije.

Začetni enkratni odmerek zdravila je treba dati z infuzijo, ki traja približno 30 minut, vzdrževalne odmerke pa z infuzijami, ki trajajo približno 15 minut.

Bolnike je treba 30 minut po prejemu vsake infuzije opazovati glede znakov ali simptomov infuzijske ali preobčutljivostne reakcije. Če med dajanjem zdravila pride do neželene reakcije, se lahko infundiranje upočasni ali prekine (glejte poglavje 4.4).

Pred odmerjanjem je treba zdravilo razredčiti z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Za navodila za redčenje zdravila pred odmerjanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki z miastenijo gravis razreda V po MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America - Ameriška fundacija za miastenijo gravis)

Zdravljenja z nipokalimabom niso preučili pri bolnikih z miastenijo gravis razreda V po MGFA (kar je miastenična kriza) opredeljeno kot intubacija z ali brez mehanske ventilacije, kadar ne gre za rutinsko pooperativno oskrbo. Razmisliti je treba o ustreznem zaporedju uvedbe uveljavljenih načinov zdravljenja miastenične krize in nipokalimaba ter upoštevati možnost interakcij med njimi (glejte poglavje 4.5).

Infuzijske in preobčutljivostne reakcije

Uporaba nipokalimaba lahko povzroči infuzijske ali preobčutljivostne reakcije. Infuzijske reakcije, o katerih so najpogostejše poročali, so glavobol, izpuščaj, navzea, utrujenost, omotičnost, mraženje in eritem. Preobčutljivostne reakcije, o katerih so najpogostejše poročali, so izpuščaj, urtikarija in ekcem. Večina infuzijskih in preobčutljivostnih reakcij ni bilo resnih, bile so blage do zmerne in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Poročali so o primeru anafilaksije, zaradi katere je bilo treba prekiniti zdravljenje.

Bolnike je treba 30 minut po prejemu vsake infuzije spremljati glede pojava znakov ali simptomov infuzijskih ali preobčutljivostnih reakcij. Če med odmerjanjem zdravila pride do resne infuzijske ali preobčutljivostne reakcije, je treba infuzijo prekiniti in po potrebi uvesti ustrezne podporne ukrepe. Po razrešitvi stanja, je mogoče z odmerjanjem zdravila nadaljevati (glejte poglavje 4.2).

Zvišana koncentracija lipidov v plazmi

Med zdravljenjem z zdravilom Imaavy je zvišanje plazemskih koncentracij lipidov zelo pogosto, tako pri mladostnikih kot pri odraslih bolnikih vseh starosti (glejte poglavje 4.8). Koncentracijo lipidov v plazmi je zato treba izmeriti približno 12 tednov po začetku zdravljenja. Pri mladostnikih (12 do < 18 let) in pri bolnikih z veliko telesno maso/ITM (npr. ≥ 125 kg ali ITM > 35 kg/m²) je treba pozneje razmisliti o pogostejšem rednem spremljanju. Pri oceni ali nadaljevati zdravljenje z zdravilom Imaavy, je treba upoštevati morebitni negativni vpliv na dolgotrajno srčno-žilno tveganje, pri čemer je treba upoštevati tudi druge dejavnike tveganja in to pretehtati glede na pričakovano korist zdravljenja z gMG. Razmisliti je treba o nadaljnjem spremljanju koncentracije lipidov v plazmi in drugih možnostih zdravljenja.

Okužbe

Nipokalimab znižuje raven IgG, zato lahko pride do povečanega tveganja za okužbe, vključno z aktivacijo latentne virusne okužbe, kot je herpes zoster (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z aktivno okužbo je treba začetek zdravljenja odložiti, dokler okužba ni odpravljena. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede kliničnih znakov in simptomov okužbe. Bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo je treba uvesti ustrezno zdravljenje, z zdravljenjem z nipokalimabom pa počakati, dokler okužba ni odpravljena.

Imunizacija

Varnost imunizacije z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi in odziv na imunizacijo s takimi cepivi v času zdravljenja nista ugotovljena.

Za bolnike, zdravljene z nipokalimabom, cepljenje z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi ni priporočljivo. Če je cepljenje z živim ali živim oslavljenim cepivom nujno potrebno, ga mora bolnik prejeti najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja oziroma najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku nipokalimaba.

Če so potrebna, lahko neživa cepiv bolnik prejme kadar koli med zdravljenjem (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Vsa cepljenja je treba izvesti v skladu s smernicami cepljenja.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,97 mg (300-miligramska viala) ali 3,9 mg (1200-miligramska viala) polisorbata 80 v eni viali za enkratno uporabo, kar je enako 0,60 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv nipokalimaba na druga zdravila

Sočasna uporaba nipokalimaba zelo verjetno zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki se vežejo na IgG vezavno mesto humanega neonatalnega Fc receptorja (FcRn - human neonatal Fc receptor), kot so pripravki IgG, monoklonska protitelesa na osnovi IgG, derivati protiteles, ki vsebujejo humani Fc segment podrazreda IgG, in Fc-fuzijski proteini.

V podrobnejši študiji kliničnih interakcij je nipokalimab (enkratni odmerek 30 mg/kg intravensko) pri zdravih preiskovancih znižal sistemsko $C_{\max}$ za 42% in zmanjšal AUC fremanezumaba za 66% (fremanezumab je monoklonsko protitelo s strukturo celega IgG), preiskovanci pa so ga prejeli na isti dan). Ko so v isti študiji prejeli enak odmerek nipokalimaba 14 dni po odmerku fremanezumaba, se $C_{\max}$ fremanezumaba ni spremenila, AUC pa se je znižala za 53%.

V drugi podrobnejši študiji kliničnih interakcij pri zdravih preiskovancih je sočasni odmerek nipokalimaba (15 mg/kg intravensko enkrat na 2 tedna) in etanercepta (ki je Fc-fuzijski protein) zmanjšalo sistemsko izpostavljenost etanerceptu (z znižanjem $C_{\max}$ za približno 9% in zmanjšanjem AUC za približno 28%).

Kadar bolnik, ki prejema nipokalimab, potrebuje zdravila, ki se vežejo na IgG vezavno mesto FcRn, je priporočljivo, da se mu zdravljenje s takimi zdravili uvede 2 tedna po predhodnem prejemu odmerka nipokalimaba.

Če je za oskrbo bolnika nujno potrebna dolgotrajna sočasna uporaba takšnih zdravil, je treba bolnika pozorno spremljati glede zmanjšanja učinkovitosti danih zdravil in razmisliti o prekinitvi uporabe nipokalimaba ali uporabi drugih zdravil.

Vpliv drugih zdravil na nipokalimab

Pri postopkih izmenjave plazme, imunoadsorpcije in plazmafereze lahko pride do znižanja koncentracije nipokalimaba v krvnem obtoku.

Cepiva

Vpliv nipokalimaba na odziv pri prejemu od celic T odvisnega cepiva (Tdap - cepivo proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju) ali od celic T neodvisnega cepiva (PPSV23 - pnevmokokno polisaharidno cepivo) so ocenjevali pri zdravih prostovoljcih (n=16). Preiskovanci so bili sposobni razviti specifičen IgG odziv na navedena cepiva, vendar so se koncentracije protiteles IgG, specifičnih za cepivo, med zdravljenjem z nipokalimabom znižale, po prenehanju zdravljenja pa so se vrstile na koncentracije, podobne kontrolni skupini. (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Za bolnike, zdravljen z nipokalimabom, cepljenje z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi ni priporočljivo. Če je cepljenje z živim ali živim oslavljenim cepivom potrebno, ga mora bolnik prejeti najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja oziroma najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku nipokalimaba (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, ki so stari 12 let ali več in imajo generalizirano miastenijo gravis

Enake interakcije, ki so jih opazili pri odrasli populaciji se lahko pojavijo pri mladostnikih, starih 12 let in več.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi nipokalimaba pri nosečnicah so omejeni. Podatkov o uporabi nipokalimaba pri nosečnicah z generalizirano miastenijo gravis ni, na voljo pa so omejeni podatki iz odprte klinične študije faze 2 pri 13 nosečnicah s povečanim tveganjem za razvoj hemolitične bolezni ploda in novorojenčka (HBPN - haemolytic disease of the foetus and newborn), pri katerih so preučevali uporabo nipokalimaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. V tej študiji uporaba nipokalimaba pri materah ni povzročila farmakološko aktivnih koncentracij učinkovine pri novorojenčkih ali dojenčkih zaradi velike afinitete nipokalimaba pri nevtralnem (zunajceličnem) pH (glejte poglavje 5.1).

V študiji na živalih, v kateri so brejim opicam cinomolgus dajali nipokalimab v poznem prvem, drugem oziroma tretjem trimesečju nosečnosti, so opazili velike centralne placentarne infarkte in trombozo materinih spiralnih arterij. V nekaterih primerih so bili ti zapleti povezani z izgubo ploda. Ne glede na to rezultati te študije ne kažejo na toksičnost za mater ali na neposredno ali posredno škodljivo delovanje na prenatalni oziroma postnatalni razvoj. Pokazalo se je, da je znižanje koncentracije IgG, ki ga je pri opicah povzročil nipokalimab, reverzibilno (glejte poglavje 5.3).

O zdravljenju nosečnic z zdravilom Imaavy je treba razmisliti le, če klinične koristi odtehtajo tveganja.

Nipokalimab predvidoma znižuje koncentracijo materinih protiteles IgG, zato je mogoče pričakovati znižano raven pasivne zaščite pri novorojenčku. Pred dajanjem živih ali živih oslavljenih cepiv dojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni nipokalimabu, je treba pretehtati tveganja in koristi takega cepljenja.

Dojenje

Manjše število podatkov kaže, da se nipokalimab, če se ga odmerja med nosečnostjo, v nizki koncentraciji izloča v kolostrum in materino mleko do 8 dni po porodu.

Znano je, da so materini IgG prisotni v materinem mleku v prvih dneh po porodu, njihova koncentracija pa se kmalu zatem precej zniža, kar pomeni, da tveganja za dojene otroke v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Po tem obdobju je o zdravljenju doječih žensk z zdravilom Imaavy mogoče razmisliti kadar klinične koristi pretehtajo tveganja.

Plodnost

Podatkov o vplivu nipokalimaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo na škodljiv vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Imaavy nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so bili mišični spazmi (12%) in periferni edemi (12%).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V študijah faze 2 in faze 3 so z nipokalimabom zdravili skupaj 250 odraslih z generalizirano miastenijo gravis. Od teh so jih v študiji faze 3 zdravili 205, vključno z 98 bolniki zdravljenih v dvojno slepi fazi. Skupno je 178 bolnikov prejelo priporočeni vzdrževalni odmerek (15 mg/kg enkrat na 2 tedna, glejte poglavje 4.2) najmanj 6 mesecev, 132 pa jih je prejelo ta odmerek najmanj 12 mesecev.

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj v preglednici 2, so razvrščeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej.

Kategorije pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	herpes zoster ¹	pogosti
	okužba sečil*	pogosti
	okužba spodnjih dihal ²	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	zvišana koncentracija lipidov ³	zelo pogosti ⁴
	znižanje albumina v serumu*	zelo pogosti
Psihiatrične motnje	nespečnost	pogosti
Bolezni živčevja	omotičnost	pogosti
Bolezni prebavil	diareja	pogosti
	bolečine v trebuhu ⁴	pogosti
	navzea	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edemi ⁵	zelo pogosti
	pireksija	pogosti

* Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

¹ Izraz vključuje herpes zoster in herpes zoster oticus; podatki o oceni in pogostnosti izhajajo iz zaključenih s placebom nadzorovanih študij faze 2 in faze 3 pri več indikacijah, ki so bile obravnavane v študijah.

² Izraz vključuje pljučnico in bronhitis.

³ Izraz vključuje hiperholesterolemijo, zvišano koncentracijo lipoproteinov majhne gostote, zvišano koncentracijo holesterola v krvi in hiperlipidemijo.

⁴ Izraz vključuje bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha.

⁵ Izraz vključuje periferne edeme, edem in periferno otekanje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji faze 3 pri bolnikih z generalizirano miastenijo gravis je bila skupna pogostnost okužb enaka v skupini bolnikov z nipokalimabom in v skupini bolnikov s

placebom (42 [42,9%] v vsaki od skupin). Okužbe so bile večinoma blage do zmerne in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja z nipokalimabom. O okužbi sečil so poročali pri 5 bolnikih (5,1%) v skupini z nipokalimabom in pri nobenem bolniku (0%) v skupini s placebom. Posamezne okužbe sečil so bile blage (3 [3,1%]) oziroma zmerne (2 [2,0%]). O pljučnici ali bronhitisu so poročali pri 5 bolnikih (5,1%) v skupini z nipokalimabom in pri 2 bolnikih (2,0%) v skupini s placebom.

Zvišana koncentracija lipidov

Pri odraslih in mladostnikih z generalizirano miastenijo gravis, ki so prejeli nipokalimab, so opazili zvišanje koncentracije lipidov pri večini bolnikov. Pri odraslih je do izrazito zvišanih vrednosti skupnega holesterola po začetku zdravljenja ($\geq 6,2$ mmol/l) prišlo pri 30% bolnikov v primerjavi s 4% v skupini s placebom. Povprečne spremembe od izhodiščnih vrednosti so pri meritvi na tešče za skupni holesterol, HDL in LDL dosegle vrh v 4. tednu, nato pa so se zmanjšale in ustalile do 24. tedna, tako da so se koncentracije v povprečju zvišale za 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l oziroma 0,19 mmol/l od izhodišča. Med bolniki, ki so imeli koncentracije LDL pred začetkom zdravljenja $< 4,1$ mmol/l jih je imelo v 24. tednu koncentracijo LDL $\geq 4,1$ mmol/l v skupini z nipokalimabom 11,3%, v skupini s placebom pa 4,6%. Glejte poglavje 4.4.

Znižanje koncentracije serumskega albumina

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji faze 3 pri skupini gMG je bila povprečna (SD) odstotna sprememba koncentracije albumina v serumu od izhodišča med dvojno slepo fazo v 2. tednu -8,4% (5,27%) in v 24. tednu -7,2% (5,37%) pri bolnikih, zdravljenih z nipokalimabom v primerjavi z -0,5% (6,29%) v 2. tednu in -2,1% (7,08%) v 24. tednu pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Noben bolnik ni imel koncentracije serumskega albumina pod spodnjo mejo normalne vrednosti (LLN=33 g/l) v dvojno slepi fazi ali izrazito nizko koncentracijo albumina v serumu (≤ 20 g/l) v dvojno slepi ali odprti fazi.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih z generalizirano miastenijo gravis, starih 12 let in več, (n=8) so v odprti študiji ocenjevali varnost uporabe nipokalimaba do 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Večjih razlik v varnostnem profilu med odraslimi in adolescentnimi bolniki niso opazili. Pri mladostnikih so zvišane koncentracije lipidov kazale podoben trend kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnikom dajali enkratne intravenske odmerke do 60 mg/kg brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke zdravila. Specifični znaki in simptomi prevelikega odmerka nipokalimaba niso znani. V primeru prevelikega odmerka je priporočljivo skrbno spremljanje bolnikov glede morebitnih neželenih učinkov ter takojšnja uvedba ustreznega simptomatskega in podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AL03.

Mehanizem delovanja

Nipokalimab je humano IgG1 monoklonsko protitelo, ki je specifično oblikovano za vezavo na IgG Fc vezavno mesto receptorja FcRn, na katero se veže z visoko specifičnostjo in afiniteto tako pri nevtralnem (zunajcelični) kot pri kisli (znotrajcelični) vrednosti pH in s tem zmanjša koncentracijo IgG (vključno z avtoprotitelesi IgG) v krvnem obtoku, ne da bi vplivalo na druge imunoglobuline (IgA, IgE in IgM). Nipokalimab ni klinično pomembno vplival na koncentracijo albuminov v krvnem obtoku, saj se albumini vežejo na drugo vezavno mesto na FcRn.

Avtoprotitelesa IgG so osnovni dejavnik v patogenezi miastenije gravis. Avtoprotitelesa IgG z vezavo na acetilholinski receptor (AChR), mišično specifično tirozin kinazo (MuSK) ali protein 4 receptorja za LDL (LRP4) oslabijo živčno-mišični prenos.

Nipokalimab zmanjša placentarni prenos IgG od matere k plodu (glejte poglavje 4.6).

Farmakodinamični učinki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih z generalizirano miastenijo gravis je intravensko dajanje nipokalimaba s priporočenim režimom odmerjanja (glejte poglavje 4.2) v 2 tednih od začetka zdravljenja povzročilo pomembno naglo znižanje koncentracije celokupnih IgG v serumu za 75% od izhodiščne vrednosti, nato pa so bile od 4. do 24. tedna vrednosti stabilno znižane za približno 70% v primerjavi z izhodiščnimi. Podobna znižanja v odvisnosti od velikosti odmerka so opazili pri vseh podrazredih IgG (IgG1, IgG2, IgG3 in IgG4).

Imunizacija (cepljenja)

Vpliv nipokalimaba na odziv pri prejemu od celic T odvisnega cepiva (Tdap) ali od celic T neodvisnega cepiva (PPSV23) so ocenjevali v randomizirani odprti študiji pri zdravih preiskovancih (n=15 v kontrolni skupini in n=16 v skupini z nipokalimabom). V skupini z nipokalimabom so preiskovanci prejeli nipokalimab v odmerku 30 mg/kg i.v. v začetnem tednu (teden 0), nato pa v odmerku 15 mg/kg i.v. v 2. in v 4. tednu, cepivi Tdap oziroma PPSV23 pa so prejeli subkutano 3 dni po prejemu prvega odmerka nipokalimaba.

Preiskovanci so bili sposobni razviti specifičen IgG odziv na navedena cepiva, vendar so se koncentracije protiteles IgG, specifičnih za cepivo, med zdravljenjem z nipokalimabom znižale, po prenehanju zdravljenja pa so se vrnile na koncentracije, podobne kontrolni skupini. Koncentracije IgG proti tetanusnemu toksoidu (anti-TT protitelesa) so prikazane v Preglednici 3. Pri preiskovancih, ki so prejeli nipokalimab, so koncentracije specifičnih IgG proti tetanusnemu toksoidu dosegle največji odziv v 2. tednu, se znižale v 4. tednu in se nato spet zvišale do 16. tedna, kar je 12 tednov po zadnjem odmerku nipokalimaba v 4. tednu. Podoben časovni potek so kazale tudi koncentracije specifičnih IgG proti pnevmokoknim kapsularnim polisaharidom (anti-PCP - pneumococcal capsular polysaccharide). Glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Table 3: Časovni potek anti-TT IgG koncentracij (povprečje±SE)

Time Point	nipokalimab (n=16)	kontrolna skupina (n=15)
------------	-----------------------	-----------------------------

	IU/ml	IU/ml
izhodišče	1,97±0,612	2,38±0,538
2. teden	3,38±0,325	4,92±0,619
4. teden	1,63±0,269	4,56±0,591
8. teden (4 tedne po zadnjem odmerku)	2,39±0,491	3,87±0,538
16. teden (12 tednov po zadnjem odmerku)	2,53±0,223	3,20±0,474

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) v nizkem titru so ugotavljali zelo pogosto. Pri tem niso opazili, da bi protitelesa proti zdravilu (vključno z nevtralizirajočimi protitelesi) vplivala na farmakokinetiko, farmakodinamiko, učinkovitost ali varnost zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija MOM-M281-011 (odrasli)

Varnost in učinkovitost nipokalimaba pri zdravljenju odraslih z generalizirano miastenijo gravis so preučevali v 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. Bolniki, ki so sodelovali v tej študiji, so kasneje lahko vstopili v fazo podaljšanja študije z odprtim zdravljenjem, v kateri so vsi bolniki prejeli nipokalimab.

V študijo so vključili bolnike, ki so pri presejalnem pregledu ustrezali naslednjim glavnim kriterijem:

- miastenija gravis razreda II do IV po klasifikaciji MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America - Ameriška fundacija za miastenijo gravis),
- skupna ocena MG-ADL (na osnovi vprašalnika Miastenija gravis – vsakodnevne aktivnosti, MG-Activities of Daily Living) ≥ 6 ,
- bolnik je pred izhodiščem na stabilnih odmerkih zdravila standardne oskrbe (SoC - standard of care), kar vključuje zaviralce acetilholinesteraze (AChE), steroide ali nesteroidna imunosupresivna zdravila (NSIST - non-steroidal immunosuppressive therapies), bodisi v kombinaciji ali samostojno.

Skupno 196 bolnikov (z avtoprotitelesi ali brez) so randomizirali na nipokalimab skupaj z zdravilom standardne oskrbe (n=98) ali na placebo skupaj z zdravilom standardne oskrbe (n=98). Od teh bolnikov jih je bilo 153 pozitivnih na prisotnost protiteles (n=77 v skupini z nipokalimabom, n=76 v skupini s placebom). Bolniki so prejeli nipokalimab po priporočenem režimu odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Od 153 bolnikov s prisotnimi protitelesi jih je imelo 88% protitelesa proti AChR, 10% protitelesa proti MuSK in 2% protitelesa proti LRP4. Izhodiščne karakteristike so bile v obeh študijskih skupinah podobne, kar vključuje mediano starost ob izhodišču (52 let [od 20 do 81 let]), 24% bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, mediano časa od postavitve diagnoze (6 let [od 0 do 38 let]), spol (60% jih je bilo žensk) in rasno pripadnost (63% je bilo belcev, 32% azijskih). Povprečna skupna ocena MG-ADL je bila 9,2, povprečna skupna ocena QMG (Quantitative Myasthenia Gravis score - kvantitativna ocena miastenije gravis) pa 15,4.

Ob izhodišču je več kot 97% bolnikov v vsaki študijski skupini prejelo stabilno osnovno zdravljenje z zdravilom standardne oskrbe. Med zdravljenjem je 85% bolnikov prejelo zaviralce acetilholinesteraze, 66% steroide in 54% nesteroidna imunosupresivna zdravila v stabilnih odmerkih.

Učinkovitost nipokalimaba so merili s pomočjo vprašalnika MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living - Miastenija gravis – vsakodnevne aktivnosti), ki je namenjen oceni vpliva generalizirane miastenije gravis na vsakodnevno funkcioniranje bolnika. Skupna ocena je lahko od 0 do 24, pri čemer

višja ocena pomeni večjo prizadetost. V tej študiji je bil odziv MG-ADL opredeljen kot znižanje skupne ocene MG-ADL za ≥ 2 točki od izhodiščne. Učinkovitost nipokalimaba so merili tudi s pomočjo skupne ocene na osnovi kvantitativne ocenjevalne lestvice za miastenijo gravis (QMG - Quantitative Myasthenia Gravis), ki je namenjena oceni šibkosti mišic. Skupna ocena je lahko od 0 do 39, pri čemer višja ocena pomeni večjo prizadetost. Odziv QMG je bil opredeljen kot znižanje skupne ocene QMG za ≥ 3 točke od izhodiščne.

Ključni rezultati za oceno učinkovitosti v okviru primarnega in glavnih sekundarnih ciljev študije so prikazani v preglednici 4. Statistično značilne razlike v prid nipokalimaba so opazili tako pri spremembah ocene MG-ADL kot pri spremembah ocene QMG od izhodiščnih.

Preglednica 4: Povzetek primarnega in ključnih sekundarnih kliničnih odzivov

	nipokalimab (n=77) povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka)	placebo (n=76) povprečje najmanjših kvadratov (standardna napaka)	razlika med nipokalimabom in placebom razlika povprečij najmanjših kvadratov (95-odstotni IZ)	vrednost p
ocena MG-ADL ¹	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31; -0,47)	0,003
ocena QMG ²	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23; -1,50)	<0,001
bolniki z odzivom MG-ADL na osnovi povprečne spremembe v 22., 23. in 24. tednu ³	68,8%	52,6%	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
bolniki z odzivom MG-ADL v obdobju od 4. do 24. tedna ⁵	55,8%	26,3%	29,5 (14,7; 44,4)	<0,001 ⁷
≥ 50 -odstotno izboljšanje ocene MG-ADL na osnovi povprečne spremembe v 22., 23. in 24. tednu ⁶	46,8%	25,0%	21,8 (7,0; 36,6)	0,002 ⁷

¹ povprečna sprememba od izhodišča v 22., 23. in 24. tednu

² povprečna sprememba od izhodišča v 22. in 24. tednu

³ povprečna sprememba od izhodišča v 22., 23. in 24. tednu je izboljšanje za najmanj 2 točki

⁴ izboljšanje skupne ocene MG-ADL za najmanj 2 točki v 4. tednu in 24. tednu ter izboljšanje za najmanj 2 točki v obdobju od 6. tedna do 23. tedna, pri čemer lahko pride do največ 2 nezaporednih odstopanj (to je izboljšanje za manj kot 2 točki) v tem obdobju

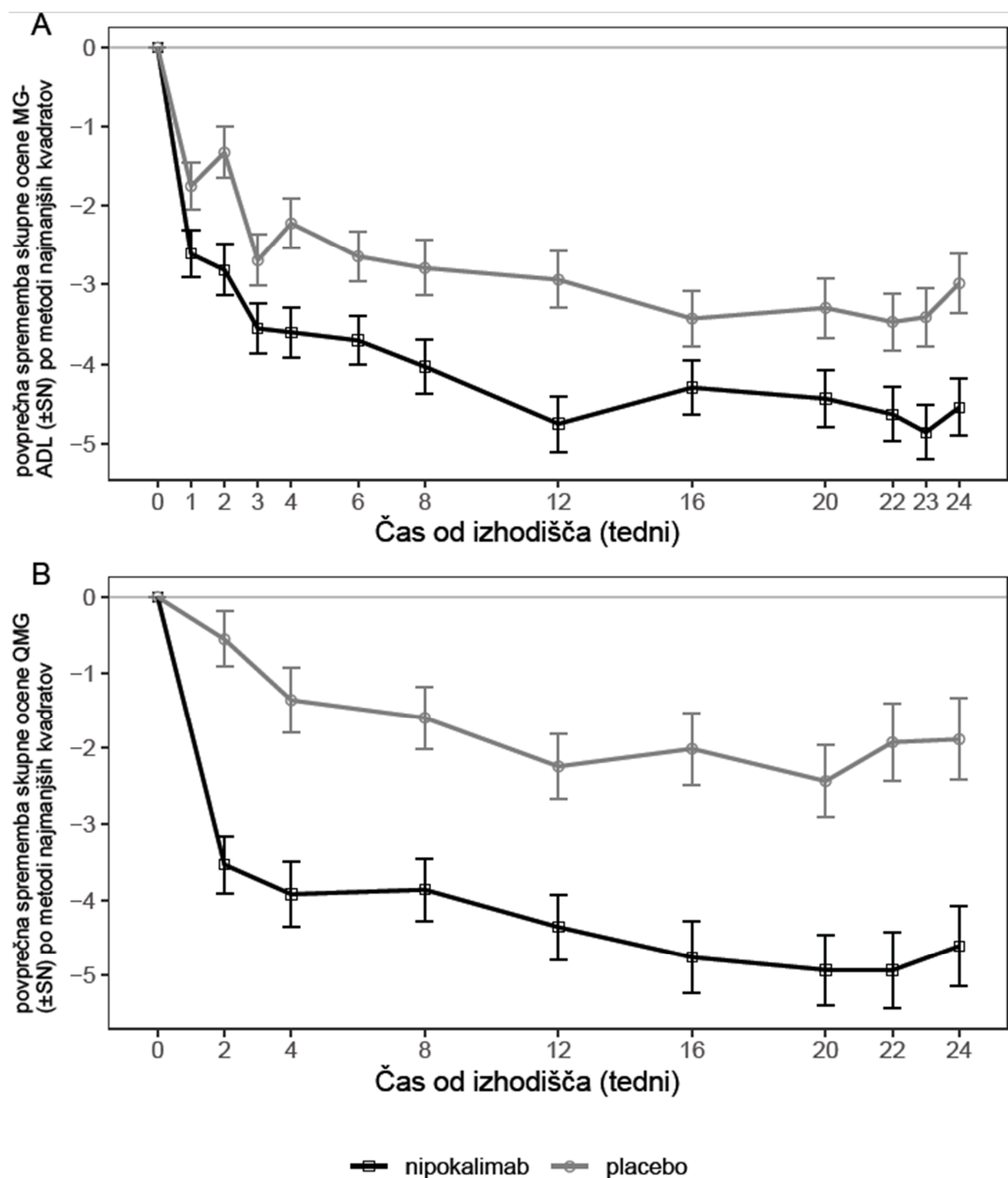
⁵ povprečna sprememba v 22., 23. in 24. tednu je najmanj 50-odstotno izboljšanje od izhodišča

Časovni potek odziva (dvojno slepa faza)

Izboljšanja, ki jih povzroča nipokalimab v primerjavi s placebom, so opazali do 24. tedna.

Časovni potek odziva za primarni cilj opazovanja učinkovitosti (ocena MG-ADL) in za ključni sekundarni cilj opazovanja učinkovitosti (ocena QMG) je prikazan na sliki 1.

Slika 1: Spremembe skupne ocene MG-ADL (A) in skupne ocene QMG (B) od izhodiščnih po metodi povprečja najmanjših kvadratov v obdobju 24 tednov



SN = standardna napaka

Tekom zdravljenja je dolgotrajen odziv MG-ADL (izboljšanje ocene za ≥ 2 točki v obdobju od 2. tedna do 24. tedna) in odziv QMG (izboljšanje ocene za ≥ 3 točke v obdobju od 2. tedna do 24. tedna) dosegel večji delež bolnikov v skupini z nupokalimabom (45,5% oziroma 33,8%) v primerjavi z bolniki v skupini s placebo (21,1% oziroma 7,9%).

Časovni potek odziva (faza podaljšanja z odprtim zdravljenjem)

Od 153 bolnikov, ki so bili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani fazi študije pozitivni na protitelesa, jih je 137 vstopilo v fazo podaljšanja študije z odprtim zdravljenjem, v kateri so prejeli nipokalimab. V času analize so pri bolnikih, ki so že takoj prejeli nipokalimab v dvojno slepi fazi in nadaljevali z nipokalimabom še v prvih 48 tednih (n=52) in 84 tednih (n=20) faze podaljšanja z odprtim zdravljenjem, opazili ohranjeno izboljšanje skupnih ocen MG-ADL in QMG.

Pediatrična populacija

Študija 80202135MYG2001 (kohorta mladostnikov)

Farmakodinamiko, farmakokinetiko in učinkovitost nipokalimaba pri mladostnikih z generalizirano miastenijo gravis so ocenjevali v 24. tednu in v odprti študiji, ki še poteka.

Glavni vključitveni kriteriji so bili:

- miastenija gravis razreda II do IV po klasifikaciji MGFA,
- bolnik je pozitiven na protitelesa proti AChR ali MuSK,
- bolnik je bil pred presejalnim obiskom na stabilnih odmerkih zdravila standardne oskrbe, vključno z zaviralci acetilholinesteraze, steroidi ali nesteroidnimi imunosupresivi, bodisi v kombinaciji ali samostojno.

Osem bolnikov je imelo ob presejalnem pregledu mediano starost 13,5 leta (od 12 do 16 let), mediana časa od postavitve diagnoze pa je bila 3,6 leta (od 0,8 do 11,5 leta). Sedem bolnikov je bilo ženskega spola, 5 jih je bilo azijske rase, eden je bil črne rase, pri dveh pa rasa ni bila znana. Povprečje skupne ocene MG-ADL ob izhodišču je bilo 4,4 (standardni odklon 2,26), povprečje skupne ocene QMG pa je bilo 13,3 (standardni odklon 4,13). Vsi bolniki so bili pozitivni na protitelesa proti AChR. Ob izhodišču so 4 bolniki prejeli zaviralce acetilholinesteraze, 6 jih je prejelo steroide, 7 pa nesteroidne imunosupresive v stabilnih odmerkih.

Sedem od 8 mladostnikov so ocenjevali v poteku 24 tednov, prejeli pa so nipokalimab s priporočenim režimom odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Primarni cilj opazovanja je bil učinek nipokalimaba na koncentracijo celokupnih IgG v serumu. Po 24 tednih je bilo mediano (n=7) znižanje koncentracije celokupnih IgG pred naslednjim odmerkom 73,3%, kar se ujema z znižanjem koncentracije IgG v študiji pri odraslih z generalizirano miastenijo gravis. Povprečna sprememba ocene MG-ADL po 24 tednih je bila -2,57 (standardni odklon 0,535), povprečna sprememba ocene QMG po 24 tednih pa -4,93 (standardni odklon 3,81).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imaavy za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje miastenije gravis (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve je 2,84 l (standardni odklon 0,63 l) oziroma 0,0359 l/kg (standardni odklon 0,0087 l/kg).

Biotransformacija

Nipokalimab se s proteolitičnimi encimi predvidoma razgradi na manjše peptide in aminokisline v kataboličnih procesih enako kot endogeni IgG.

Izločanje

Nipokalimab kaže koncentracijsko odvisno farmakokinetiko. Po enkratnem intravenskem odmerku nipokalimaba 15 mg/kg je povprečni očistek 0,0627 l/h, razpolovni čas pa 29,3 ure. Po prenehanju dajanja se koncentracije IgG v serumu vrnejo na izhodiščno raven približno v 8 tednih.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika nipokalimaba je nelinearno odvisna od koncentracije. Po enkratni intravenski infuziji nipokalimaba v odmerkih od 0,3 do 60 mg/kg zdravim preiskovancem se je C_{max} zvišala sorazmerno z velikostjo odmerka, AUC pa se je povečala bolj kot sorazmerno z velikostjo odmerka.

Razpolovni čas nipokalimaba je relativno kratek, zato pri večkratnem odmerjanju priporočenih vzdrževalnih odmerkov (glejte poglavje 4.2) ne prihaja do kopičenja.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko nipokalimaba so ocenjevali pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let z generalizirano miastenijo gravis (n=8). Po zdravljenju z nipokalimabom s priporočenim režimom odmerjanja (glejte poglavje 4.2) so bile izmerjene koncentracije nipokalimaba v serumu pri odraslih podobne tistim pri mladostnikih z generalizirano miastenijo gravis (preglednica 5).

Preglednica 5: Koncentracije nipokalimaba v serumu pri odraslih in mladostnikih z generalizirano miastenijo gravis

čas meritve	parameter izpostavljenosti	mladostniki (n=8) mediana (meje kvartilnega razmika)	odrasli (n=97) mediana (meje kvartilnega razmika)
začetni odmerek	$C_{\text{eoi,ld}}$ (µg/ml)	701 (673, 922)	864 (774, 1000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ (µg/ml)	0,01 (BQL, 0.02)	0,02 (BQL, 0,03)
vzdrževalni odmerki	$C_{\text{eoi,ss}}$ (µg/ml)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ (µg/ml)	BQL	BQL

BQL = pod mejo določitve (Below Quantification Limit), to je <0,01 µg/ml; $C_{\text{eoi,ld}}$ = koncentracija po koncu infundiranja (end of infusion concentration) po prejemu začetnega odmerka 30 mg/kg; $C_{\text{trough,ld}}$ = koncentracija pred prejemom odmerka (pre-dose concentration) v 2. tednu po prejemu začetnega odmerka 30 mg/kg; $C_{\text{eoi,ss}}$ = koncentracije po koncu infundiranja v stanju dinamičnega ravnovesja (end of infusion concentrations at steady state) po prejemu vzdrževalnih odmerkov 15 mg/kg enkrat na dva tedna; $C_{\text{trough,ss}}$ = koncentracije pred prejemom odmerka v stanju dinamičnega ravnovesja (pre-dose concentrations at steady state) po prejemu vzdrževalnih odmerkov 15 mg/kg enkrat na dva tedna, IQ = interkvartilni razpon

Starostniki

V klinične študije z nipokalimabom niso vključili zadostnega števila bolnikov starih 65 let in več, da bi lahko ugotovili, ali se starejši bolniki na zdravljenje odzovejo drugače kot mlajši odrasli bolniki. Med bolniki, ki so bili stari ≥ 65 let, in tistimi, ki so bili stari < 65 let, niso opazili izrazitih razlik glede očistka in volumna porazdelitve, kar pomeni, da pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Starost, spol in etnična pripadnost

Populacijska farmakokinetična analiza, s katero so ocenjevali vpliv starosti, spola in rasne pripadnosti, ni pokazala, klinično pomembnega vpliva teh sospremenljivke na izpostavljenost nipokalimabu.

Telesna masa

Telesna masa vpliva na sistemsko izpostavljenost nipokalimabu. Priporočeno odmerjanje na osnovi telesne mase (v mg/kg/) upošteva razliko v telesni masi bolnika.

Okvara ledvic

Formalne študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Okvara ledvic predvidoma ne vpliva na farmakokinetiko nipokalimaba. Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize, ki je zajemala podatke bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic, ledvična funkcija nima klinično pomembnega vpliva na navidezni očistek nipokalimaba. Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Formalne študije pri bolnikih z okvaro jeter niso bile izvedene. Nipokalimab se ne presnavlja z encimi citokroma P450, zato okvara jeter predvidoma ne vpliva na farmakokinetiko nipokalimaba. Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize, ki je zajemala podatke bolnikov z blago in podatke omejenega števila bolnikov z zmerno okvaro jeter, ta nima klinično pomembnega vpliva na navidezni očistek nipokalimaba. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V 6-mesečni študiji s ponavljajočimi odmerki ni bilo z nipokalimabom povezanih neželenih učinkov na plodnost samcev in nebrejih samic pri opicah *cinomolgus* glede na spremembe v reproduktivnih organih (masa organov in histopatologija). Vse samice in 80% samcev so pri največjem testiranem odmerku spolno dozorelo v 6-mesečnem obdobju zdravljenja, v katerem so bile ocenjene ravni izpostavljenosti do 44-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni vzdrževalni odmerki (glejte poglavje 4.2).

V razširjeni študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja, v kateri so breje opice *cinomolgus* izpostavili intravenskemu nipokalimabu v poznem prvem, drugem oziroma tretjem trimesečju, so pri 16% placent (4/25) opazili velike centralne placentarne infarkte in trombozo materinih spiralnih arterij. Trije od štirih primerov placentarnih infarktov so bili povezani z izgubo ploda v drugem ali tretjem trimesečju. Placentarni infarkti so lahko povezani z maternalno imunogenostjo pri brejih opicah *cinomolgus*. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Ravni izpostavljenosti nipokalimabu (AUC) pri brejih opicah *cinomolgus* so dosegle najmanj 5- do 24-kratnik pričakovane ravni izpostavljenosti pri ženskah, ki niso noseče in prejemale zdravlilo s priporočenim vzdrževalnim režimom odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Pomislekov glede prenatalnega in postnatalnega razvoja ni bilo. Plodovi in mladiči zdravljenih samic so bili v zanemarljivo majhnem obsegu izpostavljeni materinemu nipokalimabu, a so bile njihove koncentracije IgG ob rojstvu kljub temu nizke. Koncentracije IgG pri mladičih so se popravile v 6 mesecih. Glede na ocene od celic T odvisnega protitelesnega odziva pri mladičih zdravljenih samic ni prišlo do neželenega učinka na imunsko funkcijo.

Mutagenega potenciala nipokalimaba sicer niso ocenili, a monoklonska protitelesa predvidoma ne spreminjajo strukture DNK in kromosomov.

Študij kancerogenosti z nipokalimabom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

argininijev klorid
histidin
histidinijev klorid monohidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

2 leti

Po redčenju

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno razredčeno raztopino uporabiti takoj, razen če postopek redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo (glejte poglavje 6.6). Če se pripravljene raztopine ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila med uporabo odgovornost uporabnika. Če zdravila ni mogoče uporabiti takoj, je razredčeno raztopino mogoče hraniti v hladilniku največ 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in nadaljnjih 12 ur vključno s časom infundiranja, pri sobni temperaturi od 15 °C do 30 °C. Zdravila ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,62 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v stekleni viali tipa 1 za enkratno uporabo z elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom, ki vsebuje 300 mg nipokalimaba. Velikost pakiranja je 1 viala.

6,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v stekleni viali tipa 1 za enkratno uporabo z elastomernim zamaškom aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom, ki vsebuje 1200 mg nipokalimaba. Velikost pakiranja je 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred dajanjem zdravila Imaavy je treba vsebino vial za enkratno uporabo razredčiti z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje.

Priprava

Raztopino za infundiranje pripravite z uporabo aseptičnih tehnik, kot sledi:

- Izračunajte odmerke (mg), potreben celokupni volumen (ml) koncentrata in število potrebnih vial glede na bolnikovo trenutno telesno maso za priporočeni začetni enkratni odmerek 30 mg/kg ali 15 mg/kg za nadaljnje odmerke vsaka 2 tedna. Koncentracija učinkovine v viali je 185 mg/ml.
- Preverite, da je raztopina v vsaki viali brezbarvna do rahlo rjavkasta in bistra do rahlo opalescentna ter ne vsebuje vidnih delcev. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je spremenjene barve (ni brezbarvna do rahlo rjavkasta), je ne smete uporabiti. Vial ne stresajte.
- Iz ene ali več vial previdno izvlecite izračunani volumen koncentrata. Neporabljeno vsebino vial zavrzite.
- Celoten volumen odvzetega koncentrata razredčite tako, da ga dodate v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, če gre za bolnika s telesno maso 40 kg ali več, oziroma 100 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, če gre za bolnika s telesno maso manj kot 40 kg. Uporabite lahko samo infuzijske vrečke iz poliolefina, polipropilena ali polivinilklorida.
- Infuzijsko vrečko najmanj desetkrat nežno obrnite na glavo, da se raztopina premeša. Infuzijske vrečke ne stresajte.
- Oglejte si raztopino in se prepričajte, da je dobro premešana in homogena. Če vsebuje delce ali je spremenjene barve, je ne smete uporabiti.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino dajte bolniku z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta z nameščenim linijskim ali dodatnim sterilnim apirogenim polietersulfonskim ali polisulfonskim filtrom, ki veže nizkomolekularna proteine (velikost por 0,2 mikrometra ali manj). Uporabiti je treba komplet za infundiranje iz polibutadiena, polietilena, poliuretana, polipropilena ali polivinilklorida.
- Razredčenega koncentrata ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.
- Začetni odmerek (30 mg/kg) infundirajte z intravensko infuzijo v približno 30 minutah, nadaljnje odmerke (15 mg/kg) pa v približno 15 minutah.
- Če med dajanjem zdravila pride do neželene reakcije, je treba, po presoji zdravstvenega delavca, zmanjšati hitrost infuzije ali jo povsem ustaviti.

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/en>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (300 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
nipokalimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 1,62-mililitrska viala vsebuje 300 mg nipokalimaba (185 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, metionin, E433, saharoza in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
300 mg/1,62 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po razredčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1989/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (300 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imaavy 185 mg/ml sterilen koncentrat
nipokalimab
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/1,62 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (1200 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
nipokalimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 6,5-mililitrska viala vsebuje 1200 mg nipokalimaba (185 mg/ml)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, metionin, E433, saharoza in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1200 mg/6,5 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po razredčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1989/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (1200 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imaavy 185 mg/ml sterilen koncentrat
nipokalimab
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1200 mg/6,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje nipokalimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Imaavy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imaavy
3. Kako uporabljati zdravilo Imaavy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imaavy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Imaavy in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Imaavy

Zdravilo Imaavy vsebuje učinkovino nipokalimab. Nipokalimab se veže na beljakovino v telesu, imenovano FcRn. Z vezavo na FcRn nipokalimab zmanjšuje koncentracijo avtoprotiteles IgG. Avtoprotitelesa IgG so beljakovine imunskega sistema, ki pomotoma napadajo dele bolnikovega lastnega telesa.

Zakaj se uporablja zdravilo Imaavy

Zdravilo Imaavy se uporablja skupaj s standardnimi zdravili za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z generalizirano miastenijo gravis (gMG), avtoimunsko boleznijo, ki povzroča šibkost mišic. Pri generalizirani miasteniji gravis je lahko prizadetih več mišičnih skupin po telesu. Bolezen lahko povzroči tudi zadihanost, izrazito utrujenost in težave s požiranjem.

Pri bolnikih z generalizirano miastenijo gravis avtoprotitelesa IgG napadajo in okvarijo določene beljakovine na živcih, imenovane acetilholinski receptorji. Zaradi teh okvar živci ne morejo sprožiti krčenja mišic tako dobro kot sicer, kar povzroči šibkost mišic in oteženo gibanje. Zdravilo Imaavy z vezavo na beljakovino FcRn in zniževanjem koncentracije avtoprotiteles lahko izboljša zmožnost mišic za ustrezno krčenje ter zmanjša simptome bolezni in njihov vpliv na vsakodnevne aktivnosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imaavy

Ne uporabljajte zdravila Imaavy

- če ste alergični na nipokalimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Infuzijske in alergijske reakcije

Zdravilo Imaavy vsebuje beljakovino, ki lahko pri nekaterih ljudeh povzroča reakcije, kot so glavobol, občutek slabosti (navzea), izpuščaj, utrujenost, mrazenje, rdečina kože in omotičnost. V času prejemanja zdravila in še najmanj 30 minut po tem vas bodo opazovali glede pojavljanja znakov infuzijske ali resne alergijske (anafilaktične) reakcije. Znaki resne alergijske reakcije so med drugim lahko: otekanje obraza, ustnic, žrela, grla ali jezika (kar lahko oteži požiranje ali dihanje), zadihanost, omotica ali izguba zavesti in kožni izpuščaj. Če opazite katerega od navedenih simptomov, takoj povejte zdravniku.

Okužbe

Zdravljenje z zdravilom Imaavy lahko zmanjša vašo naravno odpornost proti okužbam. Če imate pred začetkom ali v času zdravljenja s tem zdravilom katere koli simptome okužbe (kot so zvišana telesna temperatura, mrazenje ali drgetanje, kašelj in vneto grlo ali žrelo), obvestite zdravnika.

Zaradi zdravljenja z zdravilom Imaavy lahko pride do ponovnega izbruha okužbe - herpesa zostra (pasovec). Obvestite zdravnika, če dobite boleč kožni izpuščaj z mehurčki, ker je to lahko znak izbruha pasovca.

Druge kontrolne preiskave

Zdravnik vas bo napotil na krvne preiskave za določanje ravni maščob (holesterola) v krvi po zdravljenju z zdravilom Imaavy (glejte poglavje 4).

Cepjenja

Obvestite zdravnika, če ste bili cepljeni v zadnjih 4 tednih ali če se se nameravate cepiti v bližnji prihodnosti (v roku nekaj tednov).

Otroci

Zdravilo Imaavy ni namenjeno uporabi pri otrocih, mlajših od 12 let, ker ga pri teh bolnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Imaavy

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba zdravila Imaavy skupaj z drugimi zdravili, kot so terapevtska protitelesa ali imunoglobulini, lahko zmanjša njihovo učinkovitost. Drugi posegi, kot je na primer izmenjava plazme (plazmafereza), lahko zmanjšajo učinek zdravila Imaavy.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Podatkov o uporabi zdravila Imaavy pri nosečnicah oziroma med dojenjem je malo. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Imaavy predvidoma ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

Zdravilo Imaavy vsebuje polisorbat

To zdravilo vsebuje 0,97 mg (300-miligramska viala) ali 3,9 mg (1200-miligramska viala) polisorbata 80 v eni viali za enkratno uporabo, kar ustreza 0,60 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Imaavy

Zdravilo vam bo dajal zdravnik ali drug zdravstveni delavec.

Kolikšen odmerek zdravila Imaavy boste prejeli in kako dolgo

Odmerek, ki ga boste prejeli, bo odvisen od vaše telesne mase, prejeli pa ga boste neposredno v kri kot infuzijo (po cevki) v žilo enkrat na 2 tedna.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Imaavy, kot bi smeli

Odmerek zdravila bo pazljivo izračunal vaš zdravnik. Če domnevate, da so vam pomotoma dali večji odmerek zdravila Imaavy od predpisanega, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili na termin za prejem zdravila Imaavy

Če pozabite priti na obisk za prejem zdravila, se takoj posvetujte z zdravnikom in si oglejte spodnji odstavek "Če ste prenehali uporabljati zdravilo Imaavy".

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Imaavy

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Imaavy lahko povzroči, da se simptomi generalizirane miastenije gravis spet pojavijo. Preden prenehate jemati zdravilo Imaavy, se posvetujte z zdravnikom. Z njim se boste pogovorili o možnih neželenih učinkih in tveganjih. Zdravnik bo morda hotel tudi skrbno spremljati vaše zdravstveno stanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Z zdravnikom se boste še pred začetkom zdravljenja pogovorili o možnih neželenih učinkih, pojasnil pa vam bo tudi tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Imaavy.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana raven lipidov (maščob) ali holesterola v krvi
- znižana raven 'albumina' (beljakovina) v krvi
- mišični krči
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečil (lahko povzroči bolečine ali pekoč občutek pri uriniranju)
- okužba v prsnem košu (kot sta pljučnica ali bronhitis)
- pasovec (virusna okužba herpes zoster)
- težave s spanjem (nespečnost)
- občutek omotičnosti
- driska

- bolečine v trebuhu
- občutek slabosti (navzea)
- zvišana telesna temperatura

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Imaavy

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Imaavy

Učinkovina je nipokalimab.

- Ena 1,62-mililitrska viala vsebuje 300 mg nipokalimaba (185 mg/ml).
- Ena 6,5-mililitrska viala vsebuje 1200 mg nipokalimaba (185 mg/ml).

Druge sestavine zdravila so: argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, metionin, polisorbit 80 (E433), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Imaavy in vsebina pakiranja

Zdravilo Imaavy je na voljo v obliki sterilnega koncentrata za raztopino (300 mg ali 1200 mg v viali – velikost pakiranja je 1 viala).

Zdravilo Imaavy je tekočina, in sicer brezbarvna do rahlo rjavkasta in bistra do rahlo opalescentna.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

Leiden, 2333 CB
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/en>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

1. V kakšni obliki je na voljo zdravilo Imaavy

Viale vsebujejo:

- 300 mg nipokalimaba v 1,62 ml koncentrata za raztopino za infundiranje ALI
- 1200 mg nipokalimaba v 6,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

V vseh vialah je koncentracija nipokalimaba 185 mg/ml.

2. Pred odmerjanjem

Zdravilo Imaavy mora pred uporabo pripraviti usposobljen zdravstveni delavec z uporabo aseptičnih tehnik.

Z uporabo formule v spodnji tabeli izračunajte naslednje:

- Odmerek zdravila Imaavy, ki je potreben glede na bolnikovo telesno maso za priporočeni začetni enkratni odmerek 30 mg/kg oziroma za vzdrževalni odmerek 15 mg/kg.
- Volumen potrebnega koncentrata je treba izračunati glede na koncentracijo 185 mg/ml. Ena viala vsebuje 300 mg ali 1200 mg nipokalimaba.
- Število potrebnih vial se izračuna glede na potreben volumen koncentrata.

Preglednica 1: Formula

1. korak – izračunajte odmerek (mg)	30 mg/kg (začetni enkratni odmerek) ali 15 mg/kg (vzdrževalni odmerek) x telesna masa (kg)
2. korak – izračunajte volumen koncentrata (ml)	odmerek (mg) ÷ 185 mg/ml
3. korak – izračunajte število vial	volumen koncentrata (ml) ÷ 1,62 ml ali 6,5 ml

3. Priprava in odmerjanje

- Zdravila ne dajajte v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusne injekcije.
- Zdravilo dajajte samo z intravensko infuzijo, kot je opisano spodaj.

Priprava

- Preverite, da je raztopina v vsaki viali brezbarvna do rahlo rjavkasta in bistra do rahlo opalescentna ter ne vsebuje vidnih delcev. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je spremenjene barve (ni brezbarvna do rahlo rjavkasta), je ne smete uporabiti. Vial ne stresajte.
- Iz ene ali več vial previdno izvlomite izračunani volumen koncentrata. Neporabljeno vsebino vial zavrzite.
- Celoten volumen odvzetega koncentrata razredčite tako, da ga dodate v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, če gre za bolnika s telesno maso 40 kg ali več, oziroma 100 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, če gre za bolnika s telesno maso manj kot 40 kg. Uporabite lahko samo infuzijske vrečke iz poliolefina, polipropilena ali polivinilklorida.
- Infuzijsko vrečko najmanj desetkrat nežno obrnite, da se raztopina premeša. Infuzijske vrečke ne stresajte.
- Oglejte si raztopino in se prepričajte, da je dobro premešana in homogena. Če vsebuje delce ali je spremenjene barve, je ne smete uporabiti.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino dajte bolniku z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta z nameščenim linijskim ali dodatnim sterilnim apirogenim polietersulfonskim ali polisulfonskim filtrom, ki veže nizkomolekularne proteine (velikost por 0,2 mikrometra ali manj). Uporabiti je treba komplet za infundiranje iz polibutadiena, polietilena, poliuretana, polipropilena ali polivinilklorida.
- Razredčenega koncentrata ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.
- Začetni odmerek (30 mg/kg) infundirajte z intravensko infuzijo v približno 30 minutah, nadaljnje odmerke (15 mg/kg) pa v približno 15 minutah (15 mg/kg).
- Če med dajanjem zdravila pride do neželene reakcije, je treba, po presoji zdravstvenega delavca, zmanjšati hitrost infuzije ali jo povsem ustaviti.
- Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno razredčeno raztopino uporabiti takoj, razen če postopek redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se pripravljene raztopine ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila med uporabo odgovornost uporabnika. Če zdravila ni mogoče uporabiti takoj, je razredčeno raztopino mogoče hraniti v hladilniku največ 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in nadaljnjih 12 ur vključno s časom infundiranja, pri sobni temperaturi od 15 °C do 30 °C. Zdravila ne zamrzujte.

4. Posebna navodila za shranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viale do uporabe shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.