

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imaavy 185 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 185 mg nipokalimab.

En injektionsflaska med 1,62 ml innehåller 300 mg nipokalimab.

En injektionsflaska med 6,5 ml innehåller 1 200 mg nipokalimab.

Nipokalimab är en helt human monoklonal antikropp av typen immunglobulin G1 som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 0,97 mg (300 mg injektionsflaska) eller 3,9 mg (1 200 mg injektionsflaska) polysorbat 80, vilket motsvarar 0,60 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Färglös till svagt brunaktig, klar till svagt opaliserande, pH 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imaavy är avsett som ett tillägg till standardterapi för behandling av generaliserad myasthenia gravis (gMG) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som är positiva för antikroppar mot acetylkolinreceptorer (AChR) eller antikroppar mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med neuromuskulära sjukdomar och måste administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Den rekommenderade doseringsregimen visas i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad doseringsregim

Population	Rekommenderad dos (i.v.)	
	Startdos	Underhållsdos (varannan vecka)
Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)	30 mg/kg	15 mg/kg

Missad(e) dos(er)

Om ett planerat infusionstillfälle missas ska underhållsdosen administreras så snart som möjligt. Därefter återupptas dosering varannan vecka.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för nipokalimab för barn under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Detta läkemedel ska endast administreras via intravenös infusion med inline- eller tilläggsfiltrering enligt beskrivningen i avsnitt 6.6. Får inte administreras som intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.

Startdosen av läkemedlet ska administreras under cirka 30 minuter och underhållsdosen ska administreras under cirka 15 minuter.

Patienterna ska övervakas i 30 minuter efter varje infusion för tecken eller symtom på en infusionsrelaterad reaktion eller överkänslighetsreaktion. Om en biverkning inträffar under administreringen av behandlingen, kan infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas (se avsnitt 4.4).

Före administrering måste detta läkemedel spädas i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) klass V-patienter

Behandling med nipokalimab av patienter i MGFA-klass V (dvs. myasten kris), definierad som intubation med eller utan mekanisk ventilation utom i samband med rutinmässig postoperativ vård, har inte studerats. Ordningsföljden för behandlingsstart med etablerade behandlingar för myasten kris och nipokalimab, samt deras potentiella interaktioner, ska tas i beaktande (se avsnitt 4.5).

Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner

Administrering av nipokalimab kan leda till infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna som rapporterats var huvudvärk, utslag, illamående, trötthet, yrsel, frossa och erytem. De vanligaste överkänslighetsreaktionerna som rapporterats var utslag, urtikaria och eksem. De flesta infusionsrelaterade reaktionerna och överkänslighetsreaktionerna var inte allvarliga samt lindriga eller måttliga och ledde inte till att behandlingen avbröts. Ett fall av anafylaxi har rapporterats och ledde till att behandlingen avbröts.

Patienten ska övervakas i 30 minuter efter varje infusion avseende kliniska tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner eller överkänslighetsreaktioner. Om en allvarlig infusionsrelaterad reaktion eller överkänslighetsreaktion inträffar under administreringen ska infusionen avbrytas och lämpliga stödåtgärder sättas in vid behov. Administreringen kan återupptas när reaktionen hävts (se avsnitt 4.2).

Förhöjt plasmalipidvärde

Förhöjt plasmalipidvärde är mycket vanligt under behandling med Imaavy, både hos ungdomar och vuxna patienter i alla åldrar (se avsnitt 4.8). Plasmalipidvärdet ska därför mätas efter cirka 12 veckors behandling. Hos ungdomar (12 till < 18 år) och patienter med hög kroppsvikt/BMI (dvs. ≥ 125 kg eller $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) ska tätare regelbunden övervakning därefter övervägas. Vid bedömning av om behandlingen med Imaavy ska fortsätta, ska potentiell negativ påverkan på den långsiktiga kardiovaskulära risken beaktas, med beaktande även av andra riskfaktorer. Riskerna ska vägas mot den förväntade nyttan av gMG-behandlingen. Fortsatt övervakning av plasmalipidvärden och alternativa behandlingar ska övervägas.

Infektioner

Eftersom nipokalimab orsakar en minskning av IgG-nivåerna kan risken för infektioner, inklusive aktivering av latent virusinfektioner såsom herpes zoster, öka (se avsnitt 4.8). Insättning av behandling ska skjutas upp hos patienter med aktiv infektion tills dess att infektionen försvunnit. Under behandlingen ska patienterna övervakas avseende kliniska tecken och symtom på infektion. Hos patienter med en kliniskt signifikant aktiv infektion ska lämplig behandling administreras och behandlingen med nipokalimab ska avbrytas tills infektionen har gått över.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande eller levande försvagade vacciner och svaret på immunisering med dessa vacciner under behandlingen är okänd.

För patienter som behandlas med nipokalimab rekommenderas inte vaccination med levande eller levande försvagade vacciner. Om vaccination med levande eller levande försvagade vacciner krävs, ska dessa vacciner administreras minst 4 veckor före behandlingen eller minst 2 veckor efter den sista dosen nipokalimab.

Icke levande vacciner kan administreras efter behov när som helst under behandlingen (se avsnitt 4.5 och 5.1). Alla vacciner ska administreras i enlighet med riktlinjerna för immunisering.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,97 mg (300 mg injektionsflaska) eller 3,9 mg (1 200 mg injektionsflaska) polysorbat 80 per injektionsflaska för engångsbruk, motsvarande 0,60 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hur nipokalimab påverkar andra läkemedel

Samtidig användning av nipokalimab minskar troligen den systemiska exponeringen av läkemedel som binder till immunoglobulin G (IgG)-bindningsstället hos den humana neonatala Fc-receptorn (FcRn) (såsom IgG-läkemedel, IgG-baserade monoklonala antikroppar, antikroppsderivat som innehåller den humana Fc-domänen i IgG-subklassen eller Fc-fusionsproteiner).

I en riktad klinisk interaktionsstudie på friska deltagare minskade nipokalimab (engångsdos 30 mg/kg intravenöst) systemisk $C_{\max}$ och AUC för fremanezumab (en helt IgG-baserad monoklonal antikropp), som samadministrerades samma dag, med 42 % respektive 66 %. När samma dos nipokalimab i denna studie administrerades 14 dagar efter dosen med fremanezumab, förändrades inte $C_{\max}$ för fremanezumab men AUC minskade med 53 %.

I en annan riktad klinisk interaktionsstudie på friska deltagare med samtidig dosering av nipokalimab (15 mg/kg intravenöst varannan vecka) och etanercept, ett Fc-fusionsprotein, sågs minskning av etanercepts systemiska exponering ($C_{\max}$ med ~ 9 % och AUC med ~ 28 %).

Om patienter som får nipokalimab behöver behandling med läkemedel som binder till IgG-bindningsstället på FcRn rekommenderas det att dessa läkemedel påbörjas 2 veckor efter den föregående dosen nipokalimab.

När samtidig långvarig användning av sådana läkemedel är nödvändig för patientvården, ska man noga övervaka om effekten av sådana läkemedel minskar och överväga att avbryta behandlingen med nipokalimab eller använda alternativa behandlingar.

Hur andra läkemedel påverkar nipokalimab

Plasmautbyte, immunadsorption och plasmaferes kan minska cirkulerande halter av nipokalimab.

Vacciner

Effekten av nipokalimab på ett T-cellsberoende (Tdap) eller ett T-cellsberoende (PPSV23) vaccinsvar utvärderades hos friska frivilliga ($n = 16$). Deltagarna i studien kunde utveckla ett specifikt IgG-svar mot dessa vacciner, men vaccinspecifika IgG-antikroppsvärden var reducerade under behandling med nipokalimab, med återhämtning till värden liknande kontrollgruppens efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).

För patienter som behandlas med nipokalimab rekommenderas inte vaccination med levande eller levande försvagade vacciner. Om vaccination med levande eller levande försvagade vacciner krävs, ska dessa vacciner administreras minst 4 veckor före behandlingen och minst 2 veckor efter den sista dosen nipokalimab (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Pediatriska patienter från 12 års ålder med gMG

Samma interaktioner som har observerats i den vuxna populationen kan förekomma hos ungdomar i åldern 12 år och äldre.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av nipokalimab hos gravida kvinnor. Det finns inga tillgängliga data om användning av nipokalimab hos gravida kvinnor med gMG, och begränsade data från en öppen klinisk fas 2-studie på 13 gravida kvinnor med hög risk för hemolytisk sjukdom hos fostret och det nyfödda barnet, där nipokalimab studerades under graviditetens andra och tredje trimester. På grund av nipokalimabs höga affinitet vid neutralt (extracellulärt) pH (se avsnitt 5.1) resulterade inte administrering av nipokalimab till modern i några farmakologiskt aktiva koncentrationer hos nyfödda eller spädbarn i denna studie.

I en djurstudie där dräktiga cynomolgusapor doserades med nipokalimab under slutet av första, andra och tredje trimestern, observerades stora, centrala placentinfarkter och trombos i moderns spiralartärer. I vissa fall var fynden kopplade till förlust av foster. Studieresultaten tydde dock inte på toxicitet för modern eller direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska skadliga effekter på utvecklingen före eller efter födseln. Reversibla nipokalimab-inducerade minskningar av IgG-nivåerna hos nyfödda apor har påvisats (se avsnitt 5.3).

Behandling av gravida kvinnor med Imaavy ska endast övervägas om den kliniska nyttan överväger riskerna.

Eftersom nipokalimab förväntas minska moderns IgG-antikropps nivåer är en minskning av det passiva skyddet till det nyfödda barnet att vänta. Risker och nytta ska tas i beaktande innan levande eller levande försvagade vacciner administreras till spädbarn som exponerats för nipokalimab *in utero*.

Amning

Det finns begränsade data som visar att nipokalimab som administreras under graviditet utsöndras i kolostrum och bröstmjolk i låga halter i upp till 8 dagar efter förlossningen.

Det är känt att moderns IgG finns närvarande i bröstmjölken under de första dagarna efter födseln men sjunker till låga nivåer strax därefter. Därför kan en risk för spädbarn som ammas inte uteslutas under denna korta period. Därefter kan behandling av ammande kvinnor med Imaavy övervägas om den kliniska nyttan överväger riskerna.

Fertilitet

Det finns inga data rörande effekterna av nipokalimab på fertilitet hos människa. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imaavy har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var muskelspasmer (12 %) och perifert ödem (12 %).

Tabell över biverkningar

Totalt 250 vuxna patienter med gMG behandlades med nipokalimab i fas 2- och fas 3-studier. Av dessa behandlades 205 patienter i fas 3-studien, varav 98 i den dubbelblinda fasen. Totalt exponerades 178 patienter för den rekommenderade underhållsdosen (15 mg/kg varannan vecka, se avsnitt 4.2) under minst 6 månader, och 132 patienter exponerades under minst 12 månader.

Biverkningarna anges i tabell 2 nedan, klassificerade enligt MedDRAs organsystemklasser. Inom varje organsystemklass är biverkningarna rangordnade efter frekvens, med de mest frekventa först.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar

Organsystemklass	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Herpes zoster ¹	Vanliga
	Urinvägsinfektion*	Vanliga
	Nedre luftvägsinfektion* ²	Vanliga
Metabolism och nutrition	Ökning av lipider* ³	Mycket vanliga
	Minskat serumalbumin*	Mycket vanliga
Psykiatriska tillstånd	Insomni	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga
	Buksmärtor ⁴	Vanliga
	Illamående	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem ⁵	Mycket vanliga
	Feber	Vanliga

* Se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar

¹ Inkluderar herpes zoster och herpes zoster oticus. Bedömning och förekomst baseras på genomförda placebokontrollerade fas 2- och fas 3-studier för flera undersökta indikationer

² Inkluderar pneumoni och bronkit

³ Inkluderar hyperkolesterolemi, förhöjda lipoproteiner med låg densitet, förhöjt blodkolesterol och hyperlipidemi.

⁴ Inkluderar buksmärtor och buksmärtor i övre delen av buken

⁵ Inkluderar perifert ödem, ödem och perifer svullnad

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I den dubbelblinda placebokontrollerade kliniska fas 3-studien på gMG var den totala frekvensen av infektioner densamma mellan patienter i gruppen som fick nipokalimab och patienter i placebogruppen (42 [42,9 %] i varje grupp). De flesta fall var lindriga till måttliga i allvarlighetsgrad och ledde inte till att

behandlingen med nipokalimab avbröts. Urinvägsinfektion rapporterades hos 5 patienter (5,1 %) i gruppen som fick nipokalimab jämfört med 0 patienter (0 %) i placebogruppen. Fallen av urinvägsinfektion var lindriga (3 [3,1 %]) och måttliga (2 [2,0 %]) i allvarlighetsgrad. Pneumoni eller bronkit rapporterades hos 5 patienter (5,1 %) i nipokalimabgruppen jämfört med 2 patienter (2,0 %) i placebogruppen.

Ökning av lipider

Hos vuxna patienter och ungdomar med gMG som fick nipokalimab observerades förhöjda lipidvärden hos de flesta patienter. Hos vuxna uppvisade 30 % ett markant avvikande behandlingsrelaterat totalkolesterol-värde ($\geq 6,2$ mmol/l), jämfört med 4 % i placebogruppen. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen för totalkolesterol, HDL och LDL vid fasta nådde en topp vecka 4, minskade sedan och nådde en plåtå vecka 24 till en genomsnittlig ökning på 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l respektive 0,19 mmol/l. Av de patienter som hade LDL-värden $< 4,1$ mmol/l före behandlingsstart hade 11,3 % av patienterna som behandlades med nipokalimab LDL-värden $\geq 4,1$ mmol/l vid vecka 24 jämfört med 4,6 % av patienterna som fick placebo. Se avsnitt 4.4.

Minskade serumalbuminnivåer

I den dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska fas 3-studien på gMG var den genomsnittliga procentuella förändringen (SD) från baslinjen i serumalbuminnivåer under den dubbelblinda fasen -8,4 % (5,27 %) vid vecka 2 och -7,2 % (5,37 %) vid vecka 24 hos patienter som behandlades med nipokalimab, jämfört med -0,5 % (6,29 %) vid vecka 2 och -2,1 % (7,08 %) vid vecka 24 hos patienter som fick placebo. Inga patienter hade serumalbuminnivåer under laboratoriets nedre referensgräns (LLN = 33 g/l) i den dubbelblinda fasen eller uttalat låga serumalbuminnivåer (≤ 20 g/l) i den dubbelblinda eller öppna fasen.

Pediatrik population

Säkerheten för nipokalimab utvärderades i en öppen studie som omfattade unga patienter med gMG i åldern 12 år och äldre ($n = 8$) i upp till 24 veckor (se avsnitt 5.1). Inga större skillnader i säkerhetsprofilen identifierades mellan vuxna och unga patienter. Förhöjda lipidvärden hos ungdomar följde en liknande trend som den som observerats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdosering

Engångsdoser upp till 60 mg/kg har administrerats intravenöst i kliniska studier utan dosbegränsande toxicitet. Det finns inga kända specifika tecken och symtom på överdosering med nipokalimab. Vid överdosering rekommenderas att patienten kontrolleras noga avseende biverkningar och att lämplig symtomatisk och stödjande behandling påbörjas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AL03.

Verkningsmekanism

Nipokalimab är en human monoklonal IgG1-antikropp som specifikt riktar sig mot IgG Fc-bindningsstället i FcRn och har hög specificitet och hög affinitet vid både neutralt (extracellulärt) och surt pH (intracellulärt). Detta resulterar i en minskning av cirkulerande IgG, inklusive IgG-autoantikroppar, utan att påverka andra immunglobuliner (IgA, IgE eller IgM). Nipokalimab visade inte någon kliniskt relevant påverkan på cirkulerande nivåer av albumin, som binder på ett annat ställe på FcRn.

IgG-autoantikroppar är den underliggande orsaken till patogenesen vid MG. IgG-autoantikroppar försämrar den neuromuskulära transmissionen genom att binda till AChR, MuSK eller LRP4.

Nipokalimab minskar överföringen av IgG via placenta från modern till fostret (se avsnitt 4.6).

Farmakodynamisk effekt

I en dubbelblind placebokontrollerad studie på patienter med gMG resulterade intravenös administrering av nipokalimab enligt rekommenderad doseringsregim (se avsnitt 4.2) i en signifikant snabb minskning av serumkoncentrationerna av total IgG med 75 % jämfört med baslinjen inom 2 veckor efter behandlingsstart. Det följdes av en kvarstående minskning på cirka 70 % jämfört med baslinjen från vecka 4 till och med vecka 24. Liknande dosberoende minskningar av alla IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4) observerades.

Immunisering (vaccination)

Effekten av nipokalimab på ett T-cellsberoende (Tdap) eller ett T-cellsberoende (PPSV23) vaccinsvar utvärderades i en randomiserad, öppen studie med friska deltagare (n = 15 för kontroll, n = 16 för nipokalimab). I nipokalimabgruppen fick deltagarna nipokalimab vid vecka 0 (30 mg/kg i.v.), vecka 2 (15 mg/kg i.v.) och vecka 4 (15 mg/kg i.v.), och Tdap samt PPSV23 administrerades subkutant 3 dagar efter första nipokalimabdosen.

Deltagarna i studien kunde utveckla ett specifikt IgG-svar mot dessa vacciner, men vaccinspecifika IgG-antikroppsvärden var reducerade under behandling med nipokalimab, med återhämtning till värden liknande kontrollgruppens efter avslutad behandling. De för anti-TT (tetanustoxoid) specifika IgG-värdena visas i tabell 3. Hos deltagare som behandlades med nipokalimab uppnåddes det anti-TT-specifika IgG-värdet sin högsta nivå vid vecka 2, sjönk vid vecka 4 och ökade sedan fram till vecka 16, 12 veckor efter sista nipokalimabdosen vid vecka 4. Anti-PCP (pneumokockkapselpolysackarid)-specifika IgG-värden följde ett liknande mönster över tid. Se avsnitt 4.4 och 4.5.

Tabell 3: Anti-TT IgG-värdet (medelvärde ± SE) över tid

Tidpunkt	Nipokalimab (n = 16) IE/ml	Kontroll (n = 15) IE/ml
Baselinje	1,97 ± 0,612	2,38 ± 0,538
Vecka 2	3,38 ± 0,325	4,92 ± 0,619
Vecka 4	1,63 ± 0,269	4,56 ± 0,591
Vecka 8 (4 veckor efter sista dosen)	2,39 ± 0,491	3,87 ± 0,538
Vecka 16 (12 veckor efter sista dosen)	2,53 ± 0,223	3,20 ± 0,474

Immunogenicitet

Antikroppar mot läkemedlet (ADA) påvisades mycket ofta i låga titrar. Däremot observerades inga tecken på att antikropparna påverkade farmakokinetik, farmakodynamik, effekt eller säkerhet.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie MOM-M281-011 (vuxna)

Säkerhet och effekt av nipokalimab för behandling av vuxna med gMG studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Patienter som deltog i denna studie fick därefter delta i en öppen förlängningsfas där alla patienter fick nipokalimab.

I studien ingick patienter som uppfyllde följande huvudkriterier vid screening:

- Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) klinisk klass II till IV
- ≥ 6 totalpoäng på MG-Activities of Daily Living-skalan (MG-ADL)
- Stabil dos av standardbehandling (SoC) före baslinjen, inklusive acetylkolinesterashämmare (AChE), steroider eller icke-steroida immunsuppressiva terapier (NSIST), antingen i kombination eller som enda behandling.

Totalt 196 patienter (med eller utan autoantikroppar) randomiserades och fick antingen nipokalimab samt SoC ($n = 98$) eller placebo samt SoC ($n = 98$). Av dessa var 153 patienter positiva för antikroppar ($n = 77$ för nipokalimab, $n = 76$ för placebo). Patienterna behandlades med nipokalimab enligt rekommenderad doseringsregim (se avsnitt 4.2).

Av de 153 patienter som var positiva för antikroppar var 88 % positiva för antikroppar mot AChR, 10 % positiva för antikroppar mot MuSK och 2 % positiva för antikroppar mot LRP4. Karakteristika vid baslinjen var likartade mellan behandlingsgrupperna, inklusive medianålder vid screening (52 [20–81] år, 24 % patienter ≥ 65 år), mediantid sedan diagnos (6 [0–38] år), kön (60 % kvinnor) och etnicitet (63 % vita, 32 % asiater). Genomsnittlig totalpoäng för MG-ADL var 9,2 och genomsnittlig totalpoängen på Quantitative Myasthenia Gravis-skalan var 15,4.

Vid baslinjen stod över 97 % i varje behandlingsgrupp på oförändrad grundbehandling med SoC. Under behandlingen stod 85 % på AChE-hämmare, 66 % på steroider och 54 % på NSIST i oförändrade doser.

Effekten av nipokalimab mättes med hjälp av skalan Myasthenia Gravis Activities of Daily Living-skalan (MG-ADL), som uppskattar gMGs inverkan på vardagliga funktioner. Den totala poängen sträcker sig från 0 till 24, där högre poäng tyder på en högre grad av funktionsnedsättning. I studien definierades ett MG-ADL-svar som en minskning med ≥ 2 -poäng av den totala MG-ADL-poängen jämfört med baslinjen. Effekten av nipokalimab mättes också med hjälp av totalpoängen i Quantitative Myasthenia Gravis-skalan (QMG) som mäter muskelsvaghet. En möjlig totalpoäng sträcker sig från 0 till 39, där högre poäng tyder på allvarligare funktionsnedsättning. Ett QMG-svar definierades som en minskning med ≥ 3 poäng av den totala QMG-poängen jämfört med baslinjen.

De viktigaste effektresultaten för de primära och de mest betydelsefulla sekundära effektmåten i studien visas i tabell 4. En statistiskt signifikant skillnad till förmån för nipokalimab observerades avseende förändringar av MG-ADL och QMG från baslinjen.

Tabell 4: Sammanfattning av de primära och viktigaste sekundära kliniska svaren

	Nipokalimab (n = 77) Minsta kvadratmedel värde (SE)	Placebo (n = 76) Minsta kvadratmed elvärde (SE)	Förändring för nipokalimab jämfört med placebo Skillnad för minsta kvadratmedelvär de (95 % KI)	P-värde
MG-ADL ¹	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31, -0,47)	0,003
QMG ²	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23, -1,50)	< 0,001
MG-ADL-svarande baserat på genomsnittlig förändring under vecka 22, 23 och 24 ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
MG-ADL-svarande från vecka 4 till och med vecka 24 ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7, 44,4)	–
≥ 50 % förbättring av MG-ADL baserat på genomsnittlig förändring under vecka 22, 23 och 24 ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0, 36,6)	–

¹ Genomsnittlig förändring från baslinjen under vecka 22, 23 och 24.

² Genomsnittlig förändring från baslinjen under vecka 22 och 24.

³ Den genomsnittliga förändringen under vecka 22, 23 och 24 är en förbättring med minst 2 poäng från baslinjen.

⁴ Minst 2 poängs förbättring av totalpoängen för MG-ADL vid vecka 4 och vecka 24, och minst 2 poängs förbättring vid vecka 6 till och med vecka 23 med högst 2 icke på varandra följande avvikelser (förbättring mindre än 2 poäng) tillåtna.

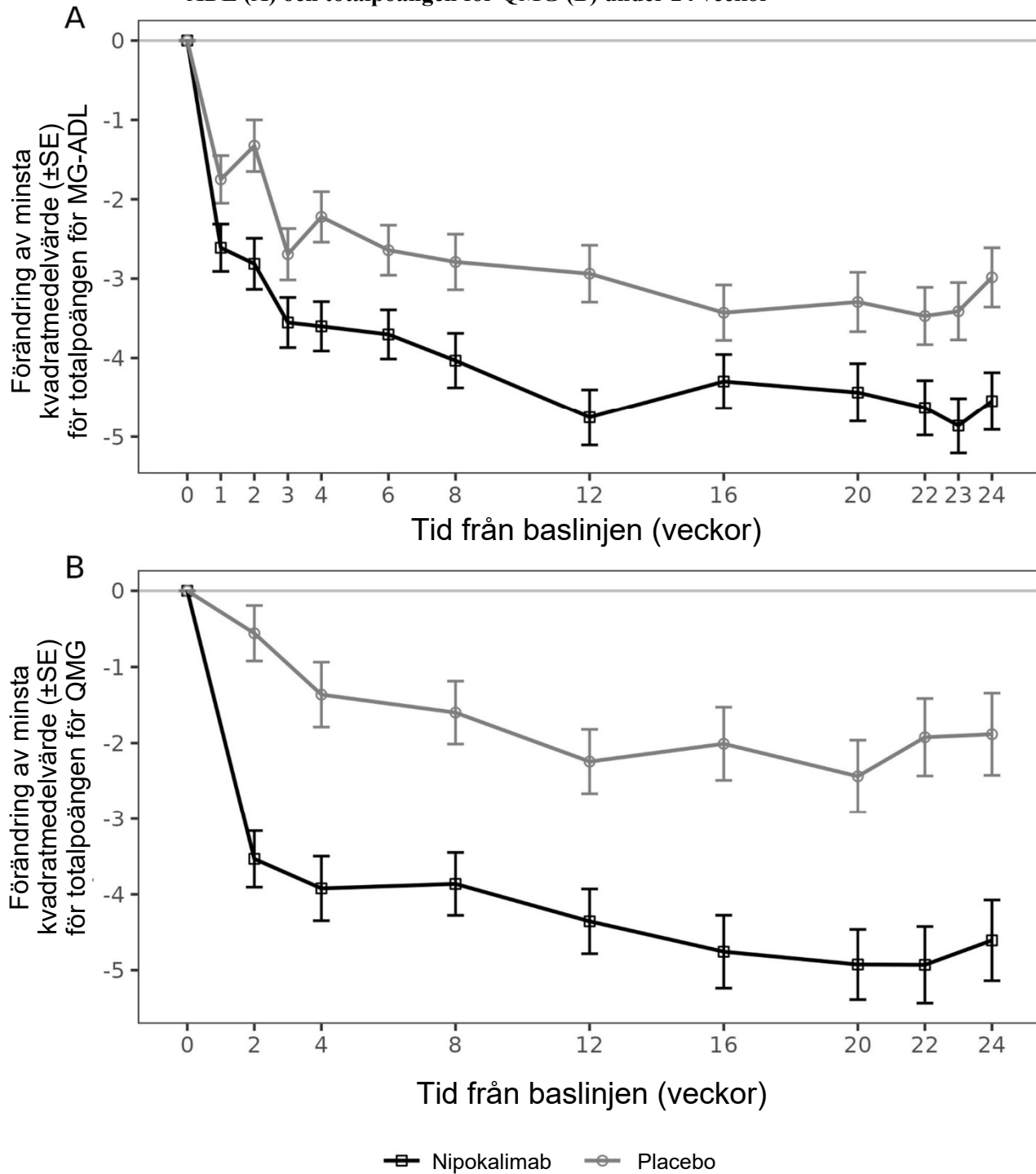
⁵ Genomsnittlig förändring under vecka 22, 23 och 24 är en förbättring med minst 50 % från baslinjen.

Svar över tid (dubbelblind fas)

Förbättringarna med nipokalimab jämfört med placebo observerades till och med vecka 24.

Tidsförloppet för respons för det primära effektmåttet (MG-ADL) och det viktigaste sekundära effektmåttet (QMG) visas i figur 1.

Figur 1: Förändring av minsta kvadratmedelvärdet från baslinjen för totalpoängen för MG-ADL (A) och totalpoängen för QMG (B) under 24 veckor



Över tid uppnådde en högre andel patienter bestående MG-ADL-respons (förbättring ≥ 2 poäng från vecka 2 till vecka 24) och QMG-respons (förbättring ≥ 3 poäng från vecka 2 till vecka 24) i nipokalimab-gruppen (45,5 % respektive 33,8 %) jämfört med placebogruppen (21,1 % respektive 7,9 %).

Svar över tid (öppen förlängningsfas)

Av de 153 patienter som var positiva för antikroppar i den dubbelblinda placebokontrollerade fasen, gick 137 in i den öppna förlängningsfasen för att få nipokalimab. Vid tidpunkten för analysen bibehölls de genomsnittliga förbättringarna i totalpoängen för MG-ADL och QMG hos patienter som initialt fick nipokalimab under den dubbelblinda fasen och som fortsatte att få nipokalimab under de första 48 veckorna (n = 52) och 84 veckorna (n = 20) i den öppna förlängningsfasen.

Pediatrik population

Studie 80202135MYG2001 (kohort bestående av ungdomar)

Farmakodynamiken, farmakokinetiken och effekten av nipokalimab vid behandling av gMG hos ungdomar utvärderades i vecka 24 i en pågående öppen studie.

De huvudsakliga inklusionskriterierna för studien är följande:

- MGFA klinisk klass II till IV
- Positiv för autoantikroppar mot AChR eller MuSK
- Stabil dos av SoC-behandling före screening, inklusive AChE-hämmare, steroider eller NSIST, antingen i kombination eller som enda behandling.

8 patienter hade en medianålder på 13,5 år vid screening (intervall 12 till 16 år) och en mediantid sedan diagnos på 3,6 år (intervall 0,8 till 11,5). 7 patienter var flickor; 5 var asiater, 1 var svart och 2 var av okänd etnicitet. Genomsnittlig (SD) totalpoäng för MG-ADL vid baslinjen var 4,4 (2,26) och genomsnittlig (SD) totalpoäng för QMG var 13,3 (4,13). Alla patienter var positiva för antikroppar mot AChR. Vid baslinjen behandlades 4 patienter med AChE-hämmare, 6 med steroider och 7 med NSIST i stabila doser.

7 av de 8 ungdomarna utvärderades under vecka 24 och fick nipokalimab enligt rekommenderad doseringsregim (se avsnitt 4.2). Det primära effektmåttet var effekten av nipokalimab på totalt IgG i serum. Före dosering vid vecka 24 var medianvärdet för den procentuella minskningen från baslinjen av totalt IgG 73,3% (n = 7), vilket överensstämmer med den IgG-minskning som sågs i gMG-studien för vuxna. Den genomsnittliga (SD) förändringen av MG-ADL vecka 24 var -2,57 (0,535) och den genomsnittliga förändringen av QMG vecka 24 var -4,93 (3,81).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Imaavy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av myasthenia gravis (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Den genomsnittliga (SD) distributionsvolymen är 2,84 (0,63) l eller 0,0359 (0,0087) l/kg.

Metabolism

Nipokalimab förväntas brytas ned av proteolytiska enzymer till små peptider och aminosyror via katabola vägar på samma sätt som endogent IgG.

Eliminering

Nipokalimab uppvisar en koncentrationsberoende farmakokinetik. Efter en intravenös engångsadministrering av 15 mg nipokalimab per kg kroppsvikt är medelclearance 0,0627 l/timme och

halveringstiden 29,3 timmar. Efter avslutad administrering återgår serum-IgG-koncentrationerna till baslinjenivån inom cirka 8 veckor.

Linjäritet/icke-linjäritet

Nipokalimab uppvisar en icke-linjär, dosberoende farmakokinetik. Efter en intravenös engångsinfusion av nipokalimab i doser från 0,3 till 60 mg/kg hos friska deltagare ökade $C_{\max}$ på ett dosproportionellt sätt medan AUC ökade mer än dosproportionellt.

På grund av den relativt korta halveringstiden för nipokalimab, leder upprepad dosering i enlighet med rekommenderad underhållsdos (se avsnitt 4.2) inte till någon ackumulering av läkemedlet över tid.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för nipokalimab utvärderades hos ungdomar i åldern 12 till 17 år med gMG (n = 8). Efter behandling med nipokalimab enligt rekommenderad doseringsregim (se avsnitt 4.2) var de observerade serumkoncentrationerna av nipokalimab jämförbara mellan vuxna patienter och ungdomar med gMG (tabell 5).

Tabell 5: Nipokalimabkoncentrationer i serum hos vuxna och ungdomar med gMG

Tidpunkt	Exponeringsparameter	Ungdomar (n = 8) Median (IQ Range)	Vuxna (n = 97) Median (IQ Range)
Startdos	$C_{\text{eoi,ld}}$ (mikrogram/ml)	701 (673, 922)	864 (774, 1 000)
	$C_{\text{trough,ld}}$ (mikrogram/ml)	0,01 (BQL, 0,02)	0,02 (BQL, 0,03)
Underhållsdoser	$C_{\text{eoi,ss}}$ (mikrogram/ml)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{\text{trough,ss}}$ (mikrogram/ml)	BQL	BQL

BQL = Under kvantifieringsgränsen (Below Quantification Limit dvs. < 0,01 mikrogram/ml);

$C_{\text{eoi,ld}}$ = koncentration vid slutet av infusion (End of Infusion) efter startdos på 30 mg/kg; $C_{\text{trough,ld}}$ = koncentration före dosering vid vecka 2 efter startdos på 30 mg/kg; $C_{\text{eoi,ss}}$ = koncentration vid slutet av infusion (End of Infusion) vid steady state efter underhållsdoser på 15 mg/kg varannan vecka; $C_{\text{trough,ss}}$ = koncentration före dosering vid steady state efter underhållsdoser på 15 mg/kg varannan vecka; IQ = interkvartil.

Äldre

Kliniska studier med nipokalimab omfattade inte tillräckligt många patienter i åldern 65 år och äldre för att kunna avgöra om denna grupp svarar annorlunda än yngre vuxna patienter. Inga uppenbara skillnader i clearance och distributionsvolym observerades hos patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år, vilket tyder på att ingen dosjustering behövs för äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Ålder, kön och etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analys som utvärderade effekterna av ålder, kön och etnicitet visade inte på någon kliniskt relevant inverkan av dessa variabler vad gäller exponeringen för nipokalimab.

Kroppsvikt

Kroppsvikten påverkar den systemiska exponeringen för nipokalimab. Den rekommenderade doseringen baserad på kroppsvikt (i mg/kg) tar hänsyn till skillnader i patienters kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion förväntas inte påverka farmakokinetiken för nipokalimab. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys, som inkluderade patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion, hade njurfunktion ingen kliniskt

relevant effekt på nipokalimabs skenbara clearance. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Nipokalimab metaboliseras inte av cytokrom P450-enzym, och därför förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken för nipokalimab. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys, som inkluderade ett antal deltagare med lindrig leverfunktionsnedsättning samt ett begränsat antal deltagare med måttlig leverfunktionsnedsättning, hade leverfunktion ingen kliniskt relevant effekt på nipokalimabs skenbara clearance. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Det förekom inga skadliga effekter på honors och hanars fertilitet hos icke-dräktiga cynomolgusapor som kan relateras till nipokalimab i en sexmånadersstudie med upprepad dosering efter utvärdering av förändringar i reproduktionsorganen (organvikt och histopatologi). Alla honor och 80 % av hanarna blev, vid den högsta testade dosen, könsmogna under den 6 månader långa behandlingsperioden under vilken exponeringsnivåer upp till 44 gånger den förväntade exponeringsnivån hos patienter på rekommenderad underhållsdos (se avsnitt 4.2) utvärderades.

I en utökad studie av pre- och postnatal utveckling, där dräktiga cynomolgusapor exponerades intravenöst för nipokalimab under slutet av första, andra och tredje trimestern av dräktigheten, sågs stora, centrala placentainfarkter och trombos i moderns spiralartärer i 16 % (4/25) av placentorna. Tre av de fyra fallen av placentainfarkt var förknippade med fosterförlust i andra eller tredje trimestern. Placentainfarkterna kan vara relaterade till maternell immunogenicitet hos dräktiga cynomolgusapor. Den kliniska relevansen för dessa fynd är inte känd. Exponeringsnivåerna (AUC) för nipokalimab hos dräktiga cynomolgusapor nådde minst 5 till 24 gånger den förväntade exponeringsnivån hos icke-gravida kvinnor baserat på rekommenderad underhållsdosregim (se avsnitt 4.2). Inga pre- eller postnatala utvecklingsproblem noterades. Foster och nyfödd avkomma från behandlade honor uppvisade försumbar exponering för nipokalimab från modern men hade låga nivåer av IgG vid födseln. IgG-nivåerna hos nyfödd avkomma återhämtade sig inom 6 månader. Det fanns ingen negativ inverkan på immunförsvaret hos nyfödd avkomma till behandlade honor, vilket bedömdes med ett T-cellsberoende antikroppsresponstest.

Den mutagena potentialen hos nipokalimab har inte utvärderats, men monoklonala antikroppar förväntas inte påverka DNA eller kromosomer.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med nipokalimab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Argininhydroklorid
Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Metionin
Polysorbat 80 (E433)
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Efter spädning

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda infusionslösningen (se avsnitt 6.6) användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den beredda infusionslösningen inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Om omedelbar administrering inte är möjlig kan den beredda infusionslösningen förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 24 timmar, med ytterligare 12 timmars förvaring i rumstemperatur (15 °C till 30 °C), inklusive infusionstid. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,62 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med elastomerpropp och en aluminiumförsegling med flip off-lock, innehållande 300 mg nipokalimab. För engångsbruk.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med elastomerpropp och en aluminiumförsegling med flip off-lock, innehållande 1 200 mg nipokalimab. För engångsbruk.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering måste Imaavy injektionsflaskor (för engångsbruk) spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Beredning

Bered infusionslösningen med aseptisk teknik enligt följande:

- Beräkna dosen (mg), den totala volymen (ml) koncentrat som krävs och antalet injektionsflaskor som behövs baserat på patientens aktuella vikt för den rekommenderade startdosen på 30 mg/kg eller 15 mg/kg för efterföljande doser varannan vecka. Varje injektionsflaska har en koncentration på 185 mg/ml.
- Kontrollera att lösningen i varje injektionsflaska är färglös till svagt brunaktig, klar till svagt opaliserande och fri från synliga partiklar. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar eller om den är missfärgad (annat än färglös till svagt brunaktig). Får ej skakas.

- Dra försiktigt upp den beräknade volymen koncentrat ur injektionsflaskan/injektionsflaskorna. Kassera allt oanvänt läkemedel som finns kvar i injektionsflaskan/injektionsflaskorna.
- Späd den totala volymen av det uppdragna koncentratet genom att tillsätta det till en infusionspåse som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till patienter som väger 40 kg eller mer, eller 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till patienter som väger mindre än 40 kg. Använd endast infusionspåsar tillverkade av polyolefin, polypropylen eller polyvinylklorid.
- Vänd varsamt på infusionspåsen minst 10 gånger för att blanda lösningen. Får ej skakas.
- Kontrollera genom visuell inspektion att en homogen lösning har erhållits. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om den innehåller synliga partiklar.

Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset med ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande in-line-filter eller tilläggsfilter av polyetersulfon eller polysulfon (porstorlek 0,2 mikrometer eller mindre). Administreringsseten måste vara tillverkade av antingen polybutadien, polyeten, polyuretan, polypropylen eller polyvinylklorid.
- Administrera inte det utspädda koncentratet samtidigt med andra substanser i samma intravenösa infart.
- Administrera infusionen intravenöst under cirka 30 minuter för den första dosen (30 mg/kg) och cirka 15 minuter för efterföljande doser (15 mg/kg).
- Om en biverkning inträffar under administreringen kan infusionen saktas ned eller avbrytas enligt vårdpersonalens bedömning.

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (300 mg)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
nipokalimab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En injektionsflaska med 1,62 ml innehåller 300 mg nipokalimab (185 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, E433, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
300 mg/1,62 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1989/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA (300 mg)****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Imaavy 185 mg/ml sterilt koncentrat
nipokalimab
För i.v. användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

300 mg/1,62 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (1 200 mg)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Imaavy 185 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
nipokalimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med 6,5 ml innehåller 1 200 mg nipokalimab (185 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, E433, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 200 mg/6,5 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1989/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA (1 200 mg)****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Imaavy 185 mg/ml sterilt koncentrat
nipokalimab
För i.v. användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 200 mg/6,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Imaavy 185 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning nipokalimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Imaavy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Imaavy
3. Hur du använder Imaavy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imaavy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Imaavy är och vad det används för

Vad Imaavy är

Imaavy innehåller den aktiva substansen nipokalimab. Nipokalimab binder till ett protein i kroppen som kallas FcRn. Genom att binda till FcRn minskar nipokalimab mängden IgG-autoantikroppar. IgG-autoantikroppar är proteiner i immunförsvaret som av misstag angriper delar av den egna kroppen.

Vad Imaavy används för

Imaavy används tillsammans med standardbehandling för att behandla vuxna och ungdomar från 12 års ålder med generaliserad myasthenia gravis (gMG), en autoimmun sjukdom som orsakar muskelsvaghet. gMG kan påverka flera muskelgrupper i hela kroppen. Tillståndet kan också leda till andfåddhet, extrem trötthet och svårigheter att svälja.

Hos patienter med gMG angriper och skadar IgG-autoantikroppar vissa proteiner på nerverna som kallas acetylkolinreceptorer. På grund av dessa skador kan nerverna inte få musklerna att dra ihop sig lika bra som normalt, vilket leder till muskelsvaghet och svårigheter att röra sig. Genom att binda till FcRn-proteinet och minska nivåerna av autoantikroppar, kan Imaavy förbättra musklernas förmåga att dra ihop sig samt minska sjukdomssymtomen och deras inverkan på aktiviteter i vardagen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Imaavy

Använd inte Imaavy

- om du är allergisk mot nipokalimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Infusionsreaktioner och allergiska reaktioner

Imaavy innehåller ett protein som kan orsaka reaktioner som huvudvärk, illamående, utslag, trötthet, frossa, hudrodnad och yrsel hos vissa personer. Under infusionen och i minst 30 minuter därefter kommer du att övervakas för tecken på en infusionsreaktion eller allvarlig allergisk (anafylaktisk) reaktion. Tecken på en allvarlig allergisk reaktion inkluderar: svullnad i ansikte, läppar, hals eller tunga som gör det svårt att svälja eller andas, andfåddhet, känsla av att förlora medvetandet eller hudutslag. Tala omedelbart med läkare om du upplever något av dessa symtom.

Infektioner

Behandling med Imaavy kan minska din naturliga motståndskraft mot infektioner. Innan du påbörjar behandlingen eller under behandlingen med detta läkemedel, ska du informera läkare om du har symtom på infektion (såsom feber, frossa eller skakningar, hosta eller halsont).

Behandling med Imaavy kan göra att en herpes zoster-infektion (bältros) återkommer. Tala med läkare om du får smärtsamma hudutslag med blåsor, eftersom detta kan vara tecken på bältros.

Ytterligare övervakningstester

Din läkare kommer att ta blodprov för att kontrollera dina blodfetter (kolesterolvärde) efter behandling med Imaavy (se avsnitt 4).

Vaccinationer

Informera läkare om du har fått ett vaccin under de senaste 4 veckorna eller om du planerar att vaccineras inom en snar framtid (inom de närmaste veckorna).

Barn

Imaavy ska inte ges till barn under 12 år, eftersom det inte har undersökts hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Imaavy

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Om Imaavy tas tillsammans med andra läkemedel, som medicinska antikroppar eller immunglobuliner, kan effekten av dem minska. Andra behandlingar, som plasmabyte (plasmaferes), kan försämra effekten av Imaavy.

Graviditet, amning och fertilitet

Det finns begränsad information om användningen av Imaavy under graviditet och amning. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Imaavy förväntas inte påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Imaavy innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,97 mg (300 mg injektionsflaska) eller 3,9 mg (1 200 mg injektionsflaska) polysorbat 80 per injektionsflaska för engångsbruk, motsvarande 0,60 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Imaavy

Behandlingen kommer att ges av läkare eller annan vårdpersonal.

Vilken dos av Imaavy du kommer att få och hur ofta

Den dos du får beror på din kroppsvikt och ges direkt i blodet som en infusion (dropp) i en ven varannan vecka.

Om du har fått för stor mängd av Imaavy

Läkemedelsdosen beräknas noggrant av din läkare. Kontakta läkare för råd om du misstänker att du har råkat få en högre dos av Imaavy än den förskrivna.

Om du har glömt ett besök för att få Imaavy

Om du glömmet ett besök, ska du omedelbart kontakta läkare för råd. Se avsnittet nedan "Om du slutar att använda Imaavy".

Om du slutar att använda Imaavy

Om du avbryter eller avslutar behandlingen med Imaavy kan det leda till att dina gMG-symtom kommer tillbaka. Tala med läkare innan du slutar med Imaavy. Läkaren kommer att diskutera de möjliga biverkningarna och riskerna med dig. Läkaren kan också vilja övervaka dig noga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Läkaren kommer att diskutera de möjliga biverkningarna med dig och förklara riskerna och nyttan med Imaavy för dig före behandlingen.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- hög halt av lipider (fetter) eller kolesterol i blodet
- minskad halt av "albumin" (ett protein) i blodet
- muskelspasmer
- svullna händer, anklar eller fötter (perifert ödem)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- urinvägsinfektion (kan orsaka smärta eller brännande känsla vid urinering)
- lunginfektion (såsom lunginflammation eller luftrörskatarr)
- bältros (infektion av herpes zoster-virus)
- sömnsvärigheter (insomni)
- yrsel
- diarré
- magsmärta (buksmärta)
- illamående

- feber

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Imaavy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är nipokalimab.

- En injektionsflaska med 1,62 ml innehåller 300 mg nipokalimab (185 mg/ml).
- En injektionsflaska med 6,5 ml innehåller 1 200 mg nipokalimab (185 mg/ml).

Övriga innehållsämnen är:

argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, polysorbat 80 (E433), sackaros, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imaavy tillhandahålls som ett sterilt koncentrat till infusionsvätska (300 mg eller 1 200 mg i en injektionsflaska – förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska).

Imaavy är en vätska. Den är färglös till svagt brunaktig, klar till svagt opaliserande.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>. <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckningsnummer dokumenteras.

1. Hur levereras Imaavy?

Injektionsflaskorna innehåller:

- 300 mg nipokalimab i 1,62 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ELLER
- 1 200 mg nipokalimab i 6,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Koncentrationen är 185 mg nipokalimab/ml i alla injektionsflaskor.

2. Före administrering

Inför administrering ska Imaavy beredas med aseptisk teknik av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

Beräkna följande med hjälp av formeln i tabellen nedan:

- Den dos av Imaavy som krävs baseras på patientens kroppsvikt vid den rekommenderade startdosen på 30 mg/kg eller vid en underhållsdos på 15 mg/kg.
- Den volym koncentrat som krävs beräknas utifrån koncentrationen på 185 mg/ml. Varje injektionsflaska innehåller 300 mg eller 1 200 mg nipokalimab.
- Antalet flaskor som behövs beräknas utifrån koncentratets volym.

Tabell 1. Formel

Steg 1 – Beräkna dosen (mg)	30 mg/kg (startdos) eller 15 mg/kg (underhållsdos) x vikt (kg)
Steg 2 – Beräkna koncentratets volym (ml)	Dos (mg) ÷ 185 mg/ml
Steg 3 – Beräkna antalet injektionsflaskor	Koncentratets volym (ml) ÷ 1,62 eller 6,5 ml

3. Beredning och administrering

- Får inte administreras som intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.
- Administrera endast via intravenös infusion enligt beskrivningen nedan.

Beredning

- Kontrollera att lösningen i varje injektionsflaska är färglös till svagt brunaktig, klar till svagt opaliserande och fri från synliga partiklar. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar eller om den är missfärgad (annat än färglös till svagt brunaktig). Får ej skakas.
- Dra försiktigt upp den beräknade volymen koncentrat ur injektionsflaskan/injektionsflaskorna. Kassera allt oanvänt läkemedel som finns kvar i injektionsflaskan/injektionsflaskorna.
- Späd den totala volymen av det uppdragna koncentratet genom att tillsätta det till en infusionspåse som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till patienter som väger 40 kg eller mer, eller 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till patienter som väger mindre än 40 kg. Använd endast infusionspåsar tillverkade av polyolefin, polypropylen eller polyvinylklorid.
- Vänd varsamt på infusionspåsen minst 10 gånger för att blanda lösningen. Får ej skakas.
- Kontrollera genom visuell inspektion att en homogen lösning har erhållits. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om den innehåller synliga partiklar.

Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande in-line-filter eller tilläggsfilter av polyetersulfon eller polysulfon

(porstorlek 0,2 mikrometer eller mindre). Administreringsseten måste vara tillverkade av antingen polybutadien, polyeten, polyuretan, polypropylen eller polyvinylklorid.

- Administrera inte det utspädda koncentratet samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa infart.
- Administrera infusionen intravenöst under cirka 30 minuter för den första dosen (30 mg/kg) och cirka 15 minuter för efterföljande doser (15 mg/kg).
- Om en biverkning inträffar under administreringen kan infusionen saktas ned eller avbrytas enligt vårdpersonalens bedömning.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda infusionslösningen användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den beredda infusionslösningen inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Om omedelbar administrering inte är möjlig kan den beredda infusionslösningen förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 24 timmar, med ytterligare 12 timmars förvaring i rumstemperatur (15 °C till 30 °C), inklusive infusionstid. Får ej frysas.

4. Särskild hantering och förvaring

Förvara injektionsflaskorna i kylskåp (2 °C–8 °C) fram till användningstillfället. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.