

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 185 mg nipokalimaba.

Jedna bočica od 1,62 ml sadrži 300 mg nipokalimaba.

Jedna bočica od 6,5 ml sadrži 1200 mg nipokalimaba.

Nipokalimab je potpuno ljudsko imunoglobulinsko G1 monoklonsko protutijelo, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,97 mg (bočica od 300 mg) odnosno 3,9 mg (bočica od 1200 mg) polisorbata 80, što odgovara 0,60 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bezbojna do smečkasta, bistra do blago opalescentna tekućina pH vrijednosti 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imaavy je indiciran kao dodatna terapija standardnoj terapiji za liječenje generalizirane miastenije gravis (gMG) u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina koji su pozitivni na protutijela na acetilkolinški receptor (engl. *acetylcholine receptor*, AChR) ili mišićno-specifičnu tirozin kinazu (engl. *muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora primjenjivati zdravstveni radnik, a nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s neuromuskularnim poremećajima.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja prikazan je u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučeni režim doziranja

Populacija	Preporučena doza (i.v.)	
	Jednokratna početna doza	Doza održavanja (svaka 2 tjedna)
Odrasli i adolescenti (12 ili više godina)	30 mg/kg	15 mg/kg

Propuštena(e) doza(e)

Ako bolesnik propusti zakazani termin za primjenu infuzije, dozu održavanja treba primijeniti što je prije moguće, a zatim nastaviti primjenjivati lijek svaka 2 tjedna.

Posebne populacije***Starije osobe***

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nipokalimaba u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj se lijek smije primijeniti isključivo intravenskom infuzijskom linijom s ugrađenim (engl. *in-line*) ili pričvrsnim (engl. *add-on*) filtrom kako je opisano u dijelu 6.6. Ne smije se primijeniti u obliku brze (engl. *push*) ili bolus intravenske injekcije.

Jednokratna početna doza lijeka primjenjuje se tijekom približno 30 minuta, dok se doza održavanja primjenjuje tijekom približno 15 minuta.

Nakon svake infuzije bolesnika treba nadzirati tijekom 30 minuta zbog moguće pojave znakova ili simptoma reakcije povezane s infuzijom ili reakcije preosjetljivosti. Ako tijekom primjene lijeka nastupi nuspojava, infuzija se može usporiti ili prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Prije primjene lijek treba razrijediti u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida za infuziju. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**Sljedivost**

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici klase V prema klasifikaciji Američke zaklade za miasteniju gravis

Liječenje nipokalimabom nije se ispitivalo u bolesnika klase V prema klasifikaciji Američke zaklade za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) (tj. miasteničnom krizu), koja je definirana kao intubacija s mehaničkom ventilacijom ili bez nje, osim u okviru rutinske postoperativne skrbi. Potrebno je razmotriti slijed uvođenja terapije između uspostavljenih terapija za miasteničnu krizu i nipokalimaba te njihove potencijalne interakcije (vidjeti dio 4.5).

Reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti

Primjena nipokalimaba može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti. Najčešće prijavljene reakcije povezane s infuzijom bile su glavobolja, osip, mučnina, umor, omaglica, zimica i eritem. Najčešće prijavljene reakcije preosjetljivosti bile su osip, urtikarija i ekcem. Reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti u većini slučajeva nisu bile ozbiljne, bile su blage ili umjerene težine i nisu dovele do prekida liječenja. Prijavljen je jedan slučaj anafilaksije koji je doveo do prekida liječenja.

Nakon svake infuzije bolesnika treba nadzirati tijekom 30 minuta zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom ili reakcija preosjetljivosti. Ako se tijekom primjene lijeka javi ozbiljna reakcija povezana s infuzijom ili reakcija preosjetljivosti, infuziju treba prekinuti i po potrebi uvesti odgovarajuće potporne mjere. Nakon što se reakcija povuče, primjena se može nastaviti (vidjeti dio 4.2).

Povišene razine lipida u plazmi

U adolescentnih i odraslih bolesnika svih dobnih skupina tijekom liječenja lijekom Imaavy vrlo su česte povišene razine lipida u plazmi (vidjeti dio 4.8). Stoga, razine lipida u plazmi treba izmjeriti otprilike 12 tjedana nakon početka liječenja. U adolescenata (od 12 do < 18 godina) i bolesnika s velikom tjelesnom težinom / indeksom tjelesne mase (ITM) (npr. ≥ 125 kg ili $ITM > 35$ kg/m²), potrebno je razmotriti pumnije periodično praćenje nakon toga. Pri procjeni o nastavku liječenja lijekom Imaavy treba uzeti u obzir mogući negativni utjecaj na dugoročni kardiovaskularni rizik, uzimajući u obzir i druge čimbenike rizika, te to odvagnuti u odnosu na očekivanu korist u liječenju gMG-a. Potrebno je razmotriti kontinuirano praćenje razina lipida u plazmi i druge mogućnosti liječenja.

Infekcije

Budući da nipokalimab snižava razine IgG-a, može se povećati rizik od infekcija, uključujući aktivaciju latentnih virusnih infekcija kao što je herpes zoster (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s aktivnom infekcijom uvođenje liječenja treba odgoditi sve dok se infekcija ne povuče. Tijekom liječenja bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma infekcije. U bolesnika s klinički značajnom aktivnom infekcijom potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje i privremeno prekinuti liječenje nipokalimabom sve dok se infekcija ne povuče.

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima i odgovor na imunizaciju takvim cjepivima tijekom liječenja nisu poznati.

Bolesnicima koji se liječe nipokalimabom ne preporučuje se cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima neophodno, treba ih primijeniti najmanje 4 tjedna prije početka liječenja odnosno najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze nipokalimaba.

Neživa cjepiva mogu se po potrebi primijeniti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Sva cjepiva treba primijeniti u skladu sa smjernicama za imunizaciju.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,97 mg (bočica od 300 mg) odnosno 3,9 mg (bočica od 1200 mg) polisorbata 80 u jednoj bočici za jednokratnu uporabu, što odgovara 0,60 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci nipokalimaba na druge lijekove

Istodobna primjena nipokalimaba vjerojatno će smanjiti sistemsku izloženost lijekovima koji se vežu za vezno mjesto imunoglobulina G (IgG) na ljudskom neonatalnom Fc receptoru (FcRn) (npr. imunoglobulinski [IgG] lijekovi, monoklonska protutijela utemeljena na IgG-u, derivati protutijela koji sadrže ljudsku Fc domenu imunoglobulina podskupine G ili fuzijski proteini koji sadrže Fc domenu).

U posebnom kliničkom ispitivanju interakcija u zdravih sudionika, nipokalimab (jednokratna doza od 30 mg/kg primijenjena intravenski [i.v.]) je smanjio sistemski C_{max} i AUC (engl. *area under the curve* [površina ispod krivulje]) fremanezumaba (potpunog monoklonskog protutijela utemeljenog na IgG-u) za 42 % odnosno 66 % kad su oba lijeka primijenjena istoga dana. Kad je u tom ispitivanju ista doza nipokalimaba primijenjena 14 dana nakon doze fremanezumaba, C_{max} fremanezumaba ostao je nepromijenjen, dok je njegov AUC smanjen za 53 %.

U drugom posebnom kliničkom ispitivanju interakcija u zdravih sudionika istodobna primjena nipokalimaba (u dozi od 15 mg/kg primijenjenoj intravenski svaka 2 tjedna) i etanercepta, fuzijskog proteina koji sadrži Fc domenu, smanjila je sistemsku izloženost etanerceptu (C_{max} za ~9 % i AUC za ~28 %).

Ako je bolesnicima koji primaju nipokalimab potrebno liječenje lijekovima koji se vežu za vezno mjesto IgG-a na FcRn-u, preporučuje se te lijekove uvesti 2 tjedna nakon prethodne doze nipokalimaba.

Kad liječenje bolesnika zahtijeva dugoročnu istodobnu primjenu navedenih lijekova, bolesnike je potrebno pomno nadzirati zbog mogućeg smanjenja učinkovitosti tih lijekova i razmotriti prekid primjene nipokalimaba ili uvođenje zamjenskih terapija.

Učinci drugih lijekova na nipokalimab

Izmjena plazme, imunoadsorpcija i plazmafereza mogu smanjiti razine nipokalimaba u cirkulaciji.

Cjepiva

Utjecaj nipokalimaba na odgovor na cjepivo ovisan (Tdap) odnosno neovisan (PPSV23) o T-stanicama procjenjivao se u zdravih dobrovoljaca ($n = 16$). Sudionici su uspjeli ostvariti specifičan odgovor IgG-a na ova cjepiva, no razine IgG protutijela specifičnih za cjepivo bile su smanjene tijekom liječenja nipokalimabom uz oporavak na razine slične onima u kontrolnoj skupini nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Bolesnicima koji se liječe nipokalimabom ne preporučuje se cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima neophodno, treba ih primijeniti najmanje 4 tjedna prije početka liječenja odnosno najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze nipokalimaba (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s gMG-om u dobi od 12 ili više godina

U adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina mogu se javiti iste interakcije kao one opažene u odrasloj populaciji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni nipokalimaba u trudnica su ograničeni. Nema dostupnih podataka o primjeni nipokalimaba u trudnica s gMG-om, no dostupni su ograničeni podaci iz otvorenog kliničkog ispitivanja faze 2 u kojemu se ocjenjivala primjena nipokalimaba u drugom i trećem tromjesečju trudnoće u 13 trudnica s visokim rizikom od hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. U tom ispitivanju primjena nipokalimaba u majki nije bila povezana s farmakološki aktivnim koncentracijama lijeka u novorođenčadi i dojenčadi zbog visokog afiniteta nipokalimaba pri neutralnoj (izvanstaničnoj) pH vrijednosti (vidjeti dio 5.1).

U ispitivanju na životinjama u kojemu se nipokalimab primjenjivao gravidnim ženka makaki majmuna pri kraju prvog te u drugom i trećem tromjesečju opaženi su veliki infarkti središnjeg dijela posteljice i tromboza spiralnih arterija majke. Ti su nalazi u nekim slučajevima bili povezani s gubitkom fetusa. Međutim, to ispitivanje ne ukazuje na toksičnost za majku, kao ni na izravne ili neizravne štetne učinke na prenatalni ili postnatalni razvoj. U mladunčadi majmuna utvrđena su reverzibilna sniženja razina IgG-a izazvana nipokalimabom (vidjeti dio 5.3).

Liječenje trudnica lijekom Imaavy treba razmotriti samo ako klinička korist nadmašuje rizike.

Budući da se očekuje da će nipokalimab sniziti razine IgG protutijela u majke, predviđa se i smanjenje pasivne zaštite novorođenčeta. Prije primjene živih ili živih atenuiranih cjepiva u dojenčadi izložene nipokalimabu *in utero* potrebno je razmotriti rizike i koristi cijepjenja.

Dojenje

Dostupni su ograničeni podaci koji pokazuju da se nipokalimab primijenjen u trudnoći u malim količinama izlučuje u kolostrum i majčino mlijeko do 8 dana nakon poroda.

Poznato je da je majčin IgG prisutan u majčinom mlijeku tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, no nakon toga brzo doseže niske razine. Posljedično, ne može se isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga liječenje dojilja lijekom Imaavy može se razmotriti samo ako klinička korist nadmašuje rizike.

Plodnost

Nema podataka o učincima nipokalimaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Imaavy ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su mišićni spazmi (12 %) i periferni edem (12 %).

Tablični prikaz nuspojava

U ispitivanjima faze 2 i faze 3 nipokalimabom je liječeno ukupno 250 odraslih bolesnika s gMG-om. Među njima je 205 bolesnika liječeno u ispitivanjima faze 3, uključujući njih 98 liječenih tijekom dvostruko slijepog razdoblja. Ukupno je 178 bolesnika primalo preporučenu dozu održavanja (15 mg/kg svaka 2 tjedna; vidjeti dio 4.2) tijekom najmanje 6 mjeseci, a njih 132 tijekom najmanje 12 mjeseci.

U Tablici 2 u nastavku navedene su nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC). Unutar svakog SOC-a nuspojave su prikazane prema učestalosti, na način da su prvo navedene najčešće nuspojave.

Kategorije učestalosti definiraju se kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	herpes zoster ¹	često
	infekcija mokraćnog sustava*	često
	infekcija donjeg dišnog sustava* ²	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	povišene razine lipida* ³	vrlo često
	snižene razine albumina u serumu*	vrlo često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	često
	bol u abdomenu ⁴	često
	mučnina	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni spazmi	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem ⁵	vrlo često
	pireksija	često

* Vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava”.

¹ Uključuje herpes zoster i ušni herpes zoster; ocjena i učestalost temelje se na dovršenim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze 2 i faze 3 u nekoliko ispitivanih indikacija.

² Uključuje pneumoniju i bronhitis.

³ Uključuje hiperkolesterolemiju, povišene razine lipoproteina niske gustoće, povišene razine kolesterola u krvi i hiperlipidemiju.

⁴ Uključuje bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.

⁵ Uključuje periferni edem, edem i periferno oticanje.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika s gMG-om, ukupna stopa infekcija bila je ista u skupini bolesnika liječenih nipokalimabom i skupini bolesnika koji su primali placebo (42 [42,9 %] u objema skupinama). U većini se slučajeva radilo o infekcijama blage do umjerene težine koje nisu dovele do prekida liječenja nipokalimabom. Infekcija mokraćnog sustava prijavljena je u 5 bolesnika (5,1 %) u skupini bolesnika liječenih nipokalimabom te 0 bolesnika (0 %) u skupini bolesnika koji su primali placebo. Događaji infekcija mokraćnog sustava bili su blage (3 [3,1 %]) i umjerene (2 [2,0 %]) težine. Pneumonija ili bronhitis prijavljeni su u 5 bolesnika (5,1 %) u skupini bolesnika liječenih nipokalimabom u odnosu na 2 bolesnika (2,0 %) u skupini bolesnika koji su primali placebo.

Povišene razine lipida

U odraslih i adolescentnih bolesnika s gMG-om koji su primali nipokalimab opažene su povišene razine lipida u većine bolesnika. Trideset (30) % odraslih bolesnika imalo je izražena odstupanja vrijednosti ukupnog kolesterola ($\geq 6,2$ mmol/l) koja su nastala tijekom liječenja, u odnosu na 4 % bolesnika koji su primali placebo. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a natašte dosegla je vršnu razinu u 4. tjednu, a zatim se smanjivala te do 24. tjedna stabilizirala na srednju vrijednost povećanja od 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l odnosno 0,19 mmol/l. Među bolesnicima kojima su prije početka liječenja vrijednosti LDL-a iznosile $< 4,1$ mmol/l, u 24. tjednu je vrijednosti LDL-a $\geq 4,1$ mmol/l imalo 11,3 % bolesnika liječenih nipokalimabom u odnosu na 4,6 % bolesnika koji su primali placebo. Vidjeti dio 4.4.

Snižene razine albumina u serumu

U fazi 3 dvostruko slijepog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s gMG-om, srednja (standardna devijacija [SD]) vrijednost postotne promjene u razini albumina u serumu u odnosu na početnu vrijednost tijekom dvostruko slijepog razdoblja iznosila je -8,4 % (5,27 %) u 2. tjednu i -7,2 % (5,37 %) u 24. tjednu u bolesnika liječenih nipokalimabom, u odnosu na -0,5 % (6,29 %) u 2. tjednu i -2,1 % (7,08 %) u 24. tjednu u bolesnika na placebo. Nijedan bolesnik nije imao razinu albumina u serumu ispod laboratorijske donje granice normalnog raspona (DGN = 33 g/l) tijekom dvostruko slijepog razdoblja, niti izrazito nisku razinu albumina u serumu (≤ 20 g/l) tijekom dvostruko slijepog ili otvorenog razdoblja ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost nipokalimaba ocjenjivala se u otvorenom ispitivanju u kojemu su sudjelovali adolescentni bolesnici s gMG-om u dobi od 12 ili više godina ($n = 8$) tijekom razdoblja od najviše 24 tjedna (vidjeti dio 5.1). Nisu opažene značajne razlike u sigurnosnom profilu lijeka između odraslih i adolescentnih bolesnika. Povišenja razina lipida u adolescenata slijedila su trend sličan onome opaženome u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima su se primjenjivale jednokratne intravenske doze do 60 mg/kg bez nastupa toksičnosti koja ograničava dozu. Nema poznatih specifičnih znakova i simptoma predoziranja nipokalimabom. U slučaju predoziranja preporučuje se pomno nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko i potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L04AL03.

Mehanizam djelovanja

Nipokalimab je ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo specifično usmjereno na vezno mjesto IgG-a na Fc domeni receptora FcRn, koje pokazuje visoku specifičnost i visok afinitet vezivanja i pri neutralnoj (izvanstaničnoj) i pri kiseljoj (unutarstaničnoj) pH vrijednosti te tako snižava cirkulirajuće razine IgG-a, uključujući IgG autoprotutijela, ne utječući pritom na druge imunoglobuline (IgA, IgE ili IgM). Nipokalimab nije pokazao klinički značajan učinak na razine cirkulirajućeg albumina, koji se veže na različito vezno mjesto na receptoru FcRn.

IgG autoprotutijela temeljni su uzrok patogeneze miastenije gravis. IgG autoprotutijela ometaju neuromuskularni prijenos vezivanjem za AChR, MuSK ili protein 4 povezan s receptorom lipoproteina niske gustoće (engl. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4).

Nipokalimab smanjuje prijenos IgG-a s majke na plod kroz posteljicu (vidjeti dio 4.6).

Farmakodinamički učinci

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika s gMG-om intravenska primjena nipokalimaba prema preporučenom režimu doziranja (vidjeti dio 4.2) dovela je do značajnog i brzog smanjenja ukupnih koncentracija IgG-a u serumu od 75 % u odnosu na početnu vrijednost unutar 2 tjedna od početka liječenja, nakon čega je od 4. do 24. tjedna opaženo održano smanjenje od približno 70 % u odnosu na početnu vrijednost. Slična o dozi ovisna smanjenja opažena su u svim podskupinama IgG-a (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4).

Imunizacije (cijepjenja)

Utjecaj nipokalimaba na odgovor na cjepivo ovisan (Tdap) odnosno neovisan (PPSV23) o T-stanicama procjenjivao se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju provedenom u zdravih sudionika (n = 15 u kontrolnoj skupini, n = 16 u skupini liječenoj nipokalimabom). Sudionici u skupini liječenoj nipokalimabom primili su nipokalimab u 0. tjednu (30 mg/kg i.v.), 2. tjednu (15 mg/kg i.v.) i 4. tjednu (15 mg/kg i.v.), dok su cjepiva Tdap i PPSV23 primijenjena supkutano 3 dana nakon prve doze nipokalimaba.

Sudionici su uspjeli ostvariti specifičan odgovor IgG-a na ova cjepiva, no razine IgG protutijela specifičnih za cjepivo bile su smanjene tijekom liječenja nipokalimabom uz oporavak na razine slične onima u kontrolnoj skupini nakon prestanka liječenja. Razine specifičnih IgG protutijela protiv toksoida tetanusa (anti-TT) prikazane su u Tablici 3. Među sudionicima koji su primili nipokalimab, razina anti-TT specifičnih IgG protutijela dosegla je vršnu vrijednost u 2. tjednu, da bi se u 4. tjednu smanjila, a zatim ponovno porasla do 16. tjedna, tj. 12 tjedana nakon posljednje doze nipokalimaba primijenjene u 4. tjednu.

Razine specifičnih IgG protutijela protiv pneumokoknog kapsularnog polisaharida (anti-PCP) slijedile su sličan obrazac tijekom vremena. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Tablica 3: Razine anti-TT IgG protutijela (srednja vrijednost ± SE*) tijekom vremena

Vremenska točka	Nipokalimab (n = 16) IU/ml	Kontrola (n = 15) IU/ml
početna vrijednost	1,97 ± 0,612	2,38 ± 0,538
2. tjedan	3,38 ± 0,325	4,92 ± 0,619
4. tjedan	1,63 ± 0,269	4,56 ± 0,591
8. tjedan (4 tjedna nakon posljednje doze)	2,39 ± 0,491	3,87 ± 0,538
16. tjedan (12 tjedana nakon posljednje doze)	2,53 ± 0,223	3,20 ± 0,474

* SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

Imunogenost

Vrlo često su opažena protutijela na lijek u niskom titru. Međutim, nisu utvrđeni dokazi o utjecaju protutijela na lijek na farmakokinetiku, farmakodinamiku, djelotvornost ili sigurnost lijeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje MOM-M281-011 (odrasli)

Sigurnost i djelotvornost nipokalimaba u liječenju odraslih osoba s gMG-om ispitivale su se u 24-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju mogli su poslije ući u otvoreni nastavak ispitivanja u sklopu kojega su svi bolesnici primali nipokalimab.

U ispitivanju su sudjelovali bolesnici koji su pri probiru zadovoljavali sljedeće glavne kriterije:

- bolest klase II – IV prema kliničkoj klasifikaciji Američke zaklade za miasteniju gravis (MGFA)
- ukupan rezultat na ljestvici za procjenu svakodnevnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (engl. *MG-Activities of Daily Living*, MG-ADL) ≥ 6
- stabilna doza standardnog liječenja (engl. *standard of care*, SOC) prije početka ispitivanja, uključujući inhibitore acetilkolinesteraze (AChE), steroide ili nesteroidnu imunosupresivnu terapiju (NSIST), bilo u kombinaciji ili samostalno.

Ukupno je randomizirano 196 bolesnika (s autoprotutijelima ili bez njih), koji su primali nipokalimab i SOC (n = 98) ili placebo i SOC (n = 98). Od toga je 153 bolesnika bilo pozitivno na protutijela (n = 77 u skupini koja je primala nipokalimab, n = 76 u skupini koja je primala placebo). Bolesnici su primali nipokalimab prema preporučenom režimu doziranja (vidjeti dio 4.2).

Od 153 bolesnika pozitivnih na protutijela, njih 88 % bilo je pozitivno na protutijela na AChR, 10 % na protutijela na MuSK, a 2 % na protutijela na LRP4. U liječenim su skupinama početne značajke bile slične, uključujući medijan dobi pri probiru (52 [20 – 81] godine, 24 % bolesnika u dobi od ≥ 65 godina), medijan vremena od dijagnoze (6 [0 – 38] godina), spol (60 % žena) i rasu (63 % bijelaca, 32 % Azijaca). Srednja vrijednost ukupnog MG-ADL rezultata iznosila je 9,2, dok je srednja vrijednost ukupnog rezultata na ljestvici za kvantitativnu procjenu miastenije gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) iznosila 15,4.

Na početku ispitivanja više od 97 % bolesnika u objema liječenim skupinama primalo je stabilno osnovno standardno liječenje. Tijekom liječenja 85 % bolesnika primalo je inhibitore AChE, njih 66 % primalo je steroide, a 54 % nesteroidne imunosupresivne terapije (NSIST) u stabilnim dozama.

Djelotvornost nipokalimaba mjerila se ljestvicom za procjenu svakodnevnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (MG-ADL) kojom se ocjenjuje utjecaj gMG-a na svakodnevno funkcioniranje. Ukupan rezultat na toj ljestvici kreće se u rasponu od 0 do 24, pri čemu viši rezultat ukazuje na veće oštećenje. U ovom se ispitivanju odgovor prema MG-ADL rezultatu definirao kao smanjenje ukupnog MG-ADL rezultata za ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost. Djelotvornost nipokalimaba mjerila se i na temelju ukupnog rezultata na ljestvici za kvantitativnu procjenu miastenije gravis (QMG) kojom se ocjenjuje mišićna slabost. Ukupan mogući rezultat na toj ljestvici kreće se u rasponu od 0 do 39, pri čemu viši rezultat ukazuje na teže oštećenje. Odgovor prema QMG rezultatu definirao se kao smanjenje ukupnog QMG rezultata za ≥ 3 boda u odnosu na početnu vrijednost.

Ključni rezultati djelotvornosti za primarnu i glavne sekundarne mjere ishoda ispitivanja prikazani su u Tablici 4. Opažena je statistički značajna razlika u promjeni MG-ADL i QMG rezultata od početne vrijednosti, koja govori u prilog nipokalimabu.

Tablica 4: Sažeti pregled primarnog i ključnih sekundarnih kliničkih odgovora

	Nipokalimab (n = 77) LS srednja vrijednost (SE)	Placebo (n = 76) LS srednja vrijednost (SE)	Promjena uz nipokalimab u odnosu na placebo Razlika LS srednjih vrijednosti (95 % CI)	p-vrijednost
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
Bolesnici s odgovorom na temelju prosječne promjene MG-ADL rezultata tijekom 22., 23. i 24. tjedna ³	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
Bolesnici s odgovorom prema MG-ADL rezultatu od 4. do 24. tjedna ⁴	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7; 44,4)	
Poboljšanje MG-ADL rezultata za ≥ 50 % na temelju prosječne promjene tijekom 22., 23 i 24. tjedna ⁵	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0; 36,6)	

¹ Srednja vrijednost promjene početnog rezultata tijekom 22., 23. i 24. tjedna.

² Srednja vrijednost promjene početnog rezultata tijekom 22. i 24. tjedna.

³ Prosječna promjena tijekom 22., 23. i 24. tjedna označava poboljšanje za najmanje 2 boda u odnosu na početnu vrijednost.

⁴ Poboljšanje ukupnog MG-ADL rezultata za najmanje 2 boda u 4. i 24. tjednu te poboljšanje za najmanje 2 boda od 6. do 23. tjedna, uz dopuštena najviše 2 neuzastopna odstupanja (poboljšanja za manje od 2 boda).

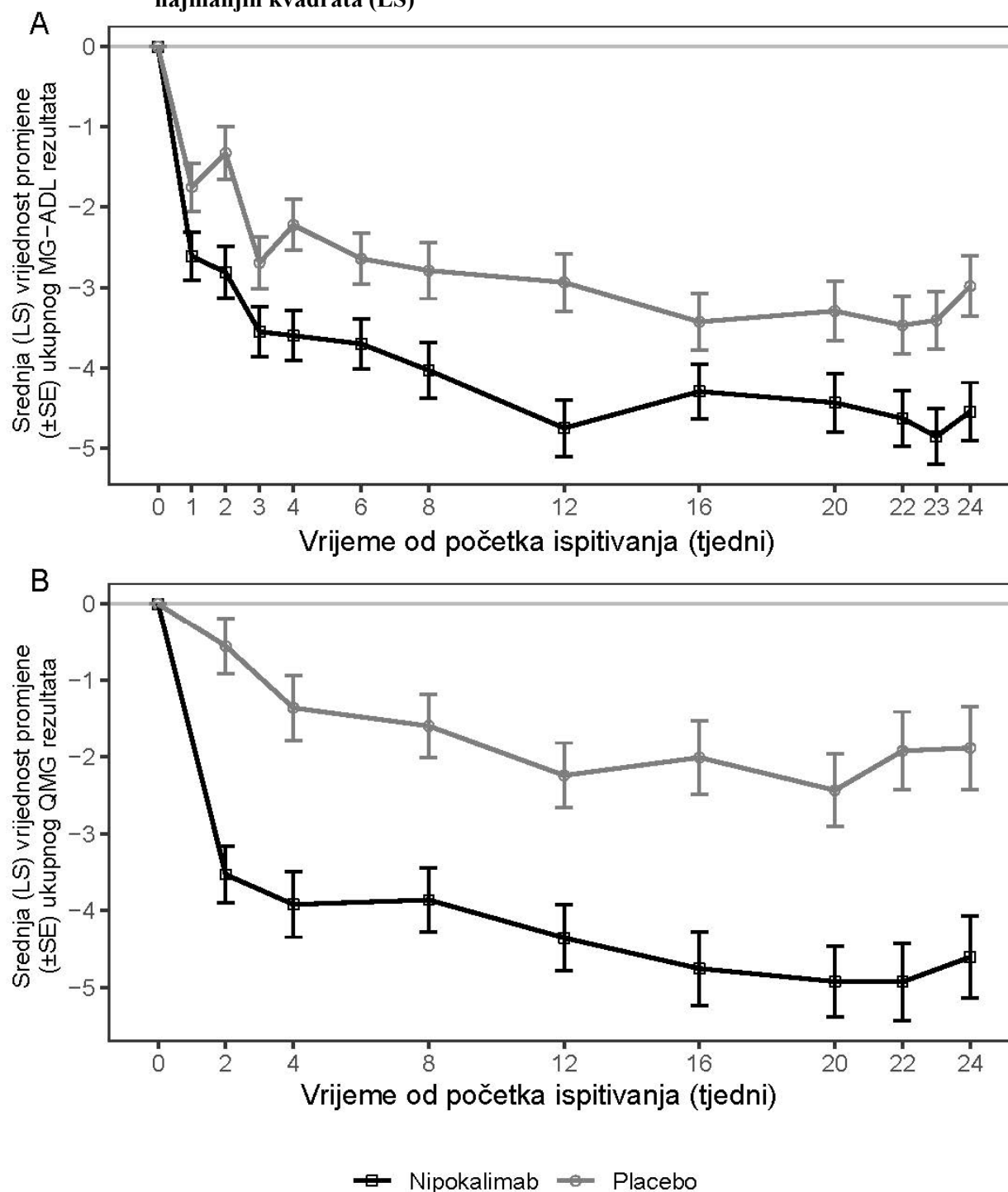
⁵ Prosječna promjena tijekom 22., 23. i 24. tjedna označava poboljšanje za najmanje 50 % u odnosu na početnu vrijednost. LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata

Odgovor tijekom vremena (dvostruko slijepo razdoblje)

Poboljšanja uz nipokalimab u odnosu na placebo opažena su do 24. tjedna.

Vremenski tijek odgovora za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti (MG-ADL) i ključnu sekundarnu mjeru ishoda djelotvornosti (QMG) prikazan je na Slici 1.

Slika 1: Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u ukupnom MG-ADL rezultatu (A) i ukupnom QMG rezultatu (B) tijekom 24 tjedna, dobivena metodom najmanjih kvadrata (LS)



S vremenom je veći udio bolesnika postigao održan odgovor prema MG-ADL rezultatu (poboljšanje za ≥ 2 boda od 2. do 24. tjedna) i QMG rezultatu (poboljšanje za ≥ 3 boda od 2. do 24. tjedna) u skupini liječenoj nipokalimabom (45,5 % odnosno 33,8 %) nego u onoj koja je primala placebo (21,1 % odnosno 7,9 %).

Odgovor tijekom vremena (otvoreni nastavak ispitivanja)

Od 153 bolesnika pozitivna na protutijela koja su sudjelovala u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom razdoblju, njih 137 uključilo se u otvoreni nastavak ispitivanja u sklopu kojega su primali nipokalimab. U vrijeme analize utvrđeno je da su srednje vrijednosti poboljšanja ukupnog MG-ADL i QMG rezultata bile održane u bolesnika koji su prvotno primali nipokalimab tijekom dvostruko slijepog razdoblja i nastavili ga primati tijekom prvih 48 tjedana (n = 52) odnosno 84 tjedna (n = 20) otvorenog nastavka ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje 80202135MYG2001 (kohorta adolescentnih bolesnika)

Farmakodinamika, farmakokinetika i djelotvornost nipokalimaba u liječenju gMG-a u adolescentnih bolesnika ocjenjuju se u 24. tjednu otvorenog ispitivanja koje je u tijeku.

Glavni kriteriji za uključivanje u ispitivanje su sljedeći:

- bolest klase II – IV prema kliničkoj klasifikaciji MGFA-e
- prisutnost autoprotutijela na AChR ili MuSK
- stabilna doza standardnog liječenja prije probira, uključujući inhibitore AChE, steroide ili NSIST, bilo u kombinaciji ili samostalno.

U osam bolesnika medijan dobi pri probiru iznosio je 13,5 godina (raspon: 12 – 16 godina), a medijan vremena od dijagnoze 3,6 godina (raspon: 0,8 – 11,5). Sedam bolesnika bilo je ženskog spola, njih 5 bili su Azijci, 1 crne rase, a 2 nepoznate rase. Srednja vrijednost (SD) ukupnog MG-ADL rezultata na početku ispitivanja iznosila je 4,4 (2,26), a srednja vrijednost (SD) ukupnog QMG rezultata 13,3 (4,13). Svi su bolesnici bili pozitivni na protutijela na AChR. Na početku ispitivanja 4 su bolesnika primala inhibitore AChE, njih 6 primalo je steroide, a njih 7 NSIST u stabilnim dozama.

Sedam od 8 adolescentnih bolesnika ocjenjivalo se do 24. tjedna, a primali su nipokalimab prema preporučenom režimu doziranja (vidjeti dio 4.2). Primarna mjera ishoda bio je učinak nipokalimaba na ukupnu serumsku razinu IgG-a. U 24. tjednu medijan postotnog smanjenja ukupne vrijednosti IgG-a u odnosu na početnu vrijednost prije primjene doze (n = 7) iznosio je 73,3 %, što je u skladu sa smanjenjem opaženim u ispitivanju kod odraslih osoba s gMG-om. Srednja vrijednost (SD) promjene MG-ADL rezultata u 24. tjednu iznosila je -2,57 (0,535), dok je srednja vrijednost promjene QMG rezultata u 24. tjednu iznosila -4,93 (3,81).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Imaavy u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju miastenije gravis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Srednja vrijednost (SD) volumena distribucije iznosi 2,84 (0,63) l odnosno 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformacija

Očekuje se da će proteolitički enzimi kataboličkim putovima razgraditi nipokalimab na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Nipokalimab pokazuje farmakokinetiku ovisnu o koncentraciji. Nakon primjene jednokratne intravenske doze nipokalimaba od 15 mg/kg, srednja vrijednost njegova klirensa iznosi 0,0627 l/h, a poluvijek 29,3 sata. Nakon prekida primjene, serumske koncentracije IgG-a vraćaju se na početne razine unutar približno 8 tjedana.

Linearnost/nelinearnost

Nipokalimab pokazuje nelinearnu farmakokinetiku ovisnu o dozi. Nakon jednokratne intravenske infuzije nipokalimaba u dozama u rasponu od 0,3 do 60 mg/kg u zdravih sudionika, C_{max} se povećavao proporcionalno dozi, dok se AUC povećavao više nego proporcionalno dozi.

S obzirom na relativno kratak poluvijek nipokalimaba, njegova ponovljena primjena u skladu s preporukama za dozu održavanja (vidjeti dio 4.2) ne dovodi do akumulacije lijeka tijekom vremena.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika nipokalimaba ocjenjivala se u adolescentnih bolesnika s gMG-om u dobi od 12 do 17 godina (n = 8). Nakon liječenja nipokalimabom prema preporučenom režimu doziranja (vidjeti dio 4.2) opažene serumske koncentracije nipokalimaba bile su usporedive u odraslih i adolescentnih bolesnika s gMG-om (Tablica 5).

Tablica 5: Serumske koncentracije nipokalimaba u odraslih i adolescentnih bolesnika s gMG-om

Vremenska točka	Parametar izloženosti	Adolescenti (n = 8) Medijan (IKR)	Odrasli (n = 97) Medijan (IKR)
Početna doza	$C_{coi,ld}$ (µg/ml)	701 (673; 922)	864 (774; 1000)
	$C_{trough,ld}$ (µg/ml)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Doze održavanja	$C_{coi,ss}$ (µg/ml)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
	$C_{trough,ss}$ (µg/ml)	BQL	BQL

BQL (engl. *below quantification limit*) = ispod granice kvantifikacije (tj. < 0,01 µg/ml); $C_{coi,ld}$ = koncentracija na kraju infuzije nakon početne doze od 30 mg/kg; $C_{trough,ld}$ = koncentracija prije primjene doze u 2. tjednu nakon početne doze od 30 mg/kg; $C_{coi,ss}$ = koncentracije na kraju infuzije u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza održavanja od 15 mg/kg svaka 2 tjedna; $C_{trough,ss}$ = koncentracija prije primjene doze u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza održavanja od 15 mg/kg svaka 2 tjedna; IKR = interkvartilni raspon.

Starije osobe

U klinička ispitivanja nipokalimaba nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 ili više godina da bi se moglo utvrditi odgovaraju li oni na liječenje drugačije od mlađih odraslih bolesnika. Nije bilo primjetnih razlika u klirensu i volumenu distribucije između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Dob, spol i etničko podrijetlo

Populacijskom farmakokinetičkom analizom u kojoj su se ocjenjivali učinci dobi, spola i rase nije utvrđen klinički značajan utjecaj tih kovarijata na izloženost nipokalimabu.

Tjelesna težina

Tjelesna težina ima utjecaj na sistemsku izloženost nipokalimabu. Preporučeno doziranje temeljeno na tjelesnoj težini (u mg/kg) uzima u obzir razlike u tjelesnoj težini bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije utjecati na farmakokinetiku nipokalimaba. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, koja je obuhvatila bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, bubrežna funkcija nije imala klinički značajnog utjecaja na prividni klirens nipokalimaba. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Budući da se nipokalimab ne metabolizira posredstvom enzima citokroma P450, ne očekuje se da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na farmakokinetiku nipokalimaba. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, koja je obuhvatila sudionike s blagim oštećenjem jetrene funkcije i ograničen broj sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, nije utvrđen klinički značajan utjecaj na prividni klirens nipokalimaba. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

U 6-mjesečnom ispitivanju ponovljenih doza na makaki majmunima, u kojemu su se ocjenjivale promjene u reproduktivnim organima (težina organa i histopatologija), nisu utvrđeni štetni učinci nipokalimaba na plodnost mužjaka ni ženki koje nisu bile gravidne. Sve ženke i 80 % mužjaka koji su primali najvišu ispitivanu dozu dosegli su spolnu zrelost tijekom 6-mjesečnog razdoblja liječenja u kojemu su se ocjenjivale razine izloženosti do 44 puta veće od očekivanih razina izloženosti u bolesnika liječenih preporučenom dozom održavanja (vidjeti dio 4.2).

U proširenom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, u kojemu se nipokalimab intravenski primjenjivao gravidnim ženama makaki majmuna pri kraju prvog te u drugom i trećem tromjesečju, kod 16 % (4/25) posteljica opaženi su veliki infarkti središnjeg dijela posteljice i tromboza spiralnih arterija majke. Tri od 4 slučaja infarkta posteljice bila su povezana s gubitkom fetusa u drugom ili trećem tromjesečju. Infarkti posteljice mogli bi biti povezani s imunogenošću majke u gravidnih ženki makaki majmuna. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Razine izloženosti nipokalimabu (AUC) opažene u gravidnih ženki makaki majmuna bile su najmanje 5 – 24 puta veće od očekivanih razina izloženosti u ženki koje nisu bile gravidne, a koje primaju preporučenu dozu održavanja (vidjeti dio 4.2). Nisu utvrđeni problemi s prenatalnim ili postnatalnim razvojem. Fetus i mladunčad liječenih ženki bili su u zanemarivoj mjeri izloženi nipokalimabu, no imali su niske razine IgG-a pri okotu. Razine IgG-a u mladunčadi oporavile su se unutar 6 mjeseci. Prema testu kojim se ocjenjuje odgovor protutijela ovisan o T-stanicama (engl. *T-cell Dependent Antibody Response*, TDAR), nije bilo štetnog utjecaja na imunosnu funkciju u mladunčadi liječenih ženki.

Mutageni potencijal nipokalimaba nije se ocjenjivao, no ne očekuje se da će monoklonska protutijela izmijeniti DNA ni kromosome.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti nipokalimaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

argininklorid
histidin
histidinklorid hidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Nakon razrjeđivanja

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena razrijeđena otopina (vidjeti dio 6.6) mora se upotrijebiti odmah, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika. Ako je nije moguće odmah upotrijebiti, razrijeđena otopina može se čuvati do 24 sata u hladnjaku na temperaturi 2 °C – 8 °C te još 12 sati na sobnoj temperaturi 15 °C – 30 °C, što uključuje i vrijeme primjene infuzije. Ne zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,62 ml koncentrata za otopinu za infuziju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) za jednokratnu uporabu zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom, koja sadrži 300 mg nipokalimaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

6,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) za jednokratnu uporabu zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom, koja sadrži 1200 mg nipokalimaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, sadržaj jednokratne bočice lijeka Imaavy treba razrijediti u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida za infuziju.

Priprema

Primjenom aseptične tehnike pripremite otopinu za infuziju na sljedeći način:

- Na temelju bolesnikove trenutne tjelesne težine izračunajte dozu (mg), ukupan volumen (ml) koncentrata i broj bočica koje su Vam potrebne za preporučenu jednokratnu početnu dozu od 30 mg/kg odnosno za daljnje doze od 15 mg/kg svaka 2 tjedna. Svaka bočica sadrži lijek u koncentraciji od 185 mg/ml.
- Provjerite je li otopina u bočici bezbojna do smečkasta, bistra do blago opalescentna i bez vidljivih čestica. Nemojte upotrijebiti otopinu ako sadrži vidljive čestice ili ako je promijenila boju (tj. ako nije bezbojna do smečkasta). Nemojte je tresti.
- Lagano izvucite izračunati volumen koncentrata iz bočice(a). Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočicama.
- Razrijedite ukupan izvučeni volumen koncentrata tako da ga dodate u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) za bolesnike tjelesne težine od 40 kg ili više, odnosno 100 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg. Koristite samo infuzijske vrećice načinjene od poliolefina, polipropilena ili poli(vinilklorida).
- Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu najmanje deset puta kako biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
- Vizualnim pregledom provjerite je li otopina jednolična. Nemojte je upotrijebiti ako sadrži vidljive čestice ili ako je promijenila boju.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom koristeći set za infuziju s ugrađenim (*in-line*) ili pričvrstnim (*add-on*) sterilnim, nepirogenim, poli(etersulfonskim) ili polisulfonskim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličine pora od $\leq 0,2$ mikrometra). Set za primjenu mora biti načinjen od polibutadiena, polietilena, poliuretana, polipropilena ili poli(vinilklorida).
- Razrijeđeni koncentrat ne smijete primijeniti istodobno s drugim lijekovima istom intravenskom linijom.
- Infuziju primijenite intravenski tijekom približno 30 minuta za početnu dozu (30 mg/kg) odnosno približno 15 minuta za sljedeće doze (15 mg/kg).
- Ako tijekom primjene nastupi nuspojava, infuzija se može usporiti ili prekinuti prema odluci zdravstvenog radnika.

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (300 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
nipokalimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 1,62 ml sadrži 300 mg nipokalimaba (185 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: argininklorid, histidin, histidinklorid hidrat, metionin, E433, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
300 mg/1,62 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1989/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI (300 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imaavy 185 mg/ml sterilni koncentrat
nipokalimab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg/1,62 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (1200 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
nipokalimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 6,5 ml sadrži 1200 mg nipokalimaba (185 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: argininklorid, histidin, histidinklorid hidrat, metionin, E433, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
1200 mg/6,5 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1989/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI (1200 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imaavy 185 mg/ml sterilni koncentrat
nipokalimab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1200 mg/6,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imaavy 185 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju nipokalimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Imaavy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati Imaavy
3. Kako se Imaavy primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Imaavy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Imaavy i za što se koristi

Što je Imaavy

Imaavy sadrži djelatnu tvar nipokalimab. Nipokalimab se veže za protein u tijelu koji se zove FcRn. Vezivanjem za FcRn nipokalimab snižava razine IgG autoprotutijela. IgG autoprotutijela su proteini imunskog sustava koji greškom napadaju dijelove vlastitog tijela osobe.

Za što se Imaavy koristi

Imaavy se koristi zajedno sa standardnom terapijom za liječenje odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina s generaliziranom miastenijom gravis (gMG), autoimunom bolešću koja uzrokuje slabost mišića. gMG može zahvatiti više mišićnih skupina u tijelu. Stanje može dovesti i do nedostatka zraka, izrazitog umora i poteškoća s gutanjem.

U bolesnika s gMG-om, IgG autoprotutijela napadaju i oštećuju određene proteine na živcima koji se zovu acetilkolinški receptori. Zbog tog oštećenja živci nisu u stanju potaknuti normalnu kontrakciju (stezanje) mišića, što dovodi do slabosti mišića i otežanog kretanja. Vezivanjem za protein FcRn i snižavanjem razina autoprotutijela Imaavy može poboljšati sposobnost kontrakcije (stezanja) mišića i smanjiti simptome bolesti te njihov utjecaj na svakodnevne aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati Imaavy

Nemojte primati Imaavy

- ako ste alergični na nipokalimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Reakcije povezane s infuzijom i alergijske reakcije

Imaavy sadrži protein koji kod nekih osoba može uzrokovati reakcije kao što su glavobolja, mučnina, osip, umor, zimica, crvenilo kože i omaglica. Tijekom liječenja i još najmanje 30 minuta nakon završetka primjene lijeka bit ćete pod nadzorom radi moguće pojave znakova reakcije povezane s infuzijom ili ozbiljne alergijske (anafilaktičke) reakcije. Znakovi ozbiljne alergijske reakcije uključuju: oticanje lica, usana, grla ili jezika koje otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka, osjećaj gubitka svijesti ili kožni osip. Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Infekcije

Liječenje lijekom Imaavy može smanjiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije. Prije početka ili tijekom liječenja ovim lijekom obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome infekcije (kao što su vrućica, zimica ili drhtanje, kašalj ili grlobolja).

Liječenje lijekom Imaavy može omogućiti povrat herpes zoster infekcije. Obavijestite svog liječnika ako dobijete bolan kožni osip s mjehurićima jer to može biti znak herpes zostera.

Dodatne kontrolne pretrage

Vaš liječnik će provoditi krvne pretrage kako bi Vam provjerio razine masti (kolesterola) u krvi nakon liječenja lijekom Imaavy (pogledajte dio 4).

Cijepljenja

Obavijestite svog liječnika ako ste primili cjepivo u posljednja 4 tjedna ili ako se planirate cijepiti u bliskoj budućnosti (unutar nekoliko tjedana).

Djeca

Imaavy nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina jer nije ispitivan u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Imaavy

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Primjena lijeka Imaavy zajedno s drugim lijekovima, kao što su terapijska protutijela ili imunoglobulini, može smanjiti učinkovitost tih lijekova. Druge intervencije, kao što je izmjena krvne plazme (plazmafereza), mogu umanjiti učinak lijeka Imaavy.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Podaci o primjeni lijeka Imaavy u trudnica ili dojilja su ograničeni. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da Imaavy utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Imaavy sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,97 mg (bočica od 300 mg) odnosno 3,9 mg (bočica od 1200 mg) polisorbata 80 u jednoj bočici za jednokratnu uporabu, što odgovara 0,60 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se Imaavy primjenjuje

Lijek će Vam primijeniti Vaš liječnik ili drugi zdravstveni radnik.

Koju dozu lijeka Imaavy ćete primati i koliko često

Doza koju ćete primati ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini, a primjenjivat će se izravno u Vašu krv infuzijom (kap po kap [drip]) u venu svaka 2 tjedna.

Ako primite više lijeka Imaavy nego što ste trebali

Vaš liječnik će pažljivo izračunati dozu ovog lijeka. Ako posumnjate da Vam je slučajno primijenjena veća doza lijeka Imaavy od propisane, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako ste propustili termin za primanje lijeka Imaavy

Ako ste propustili zakazani termin, odmah se obratite svom liječniku za savjet i pogledajte dio „Ako prestanete primati Imaavy” u nastavku.

Ako prestanete primati Imaavy

Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Imaavy može uzrokovati povratak simptoma gMG-a. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prestanete primati Imaavy. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim nuspojavama i rizicima. Također, liječnik će Vas možda htjeti i pomno pratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti Vam rizike i koristi lijeka Imaavy prije liječenja.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- visoka razina lipida (masti) ili kolesterola u krvi
- sniženje razine „albumina” (proteina) u krvi
- mišićni grčevi
- otečene šake, gležnjevi ili stopala (periferni edem)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnog sustava (koja može uzrokovati bol ili peckanje prilikom mokrenja)
- infekcija dišnog sustava (kao što su upala pluća ili bronhitis)
- virusna infekcija herpes zoster
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- vrućica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava

za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Imaavy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Imaavy sadrži

- Djelatna tvar je nipokalimab.
 - Jedna bočica od 1,62 ml sadrži 300 mg nipokalimaba (185 mg/ml).
 - Jedna bočica od 6,5 ml sadrži 1200 mg nipokalimaba (185 mg/ml).
- Drugi sastojci su: argininklorid, histidin, histidinklorid hidrat, metionin, polisorbitat 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Imaavy izgleda i sadržaj pakiranja

Imaavy je sterilni koncentrat za otopinu za infuziju (300 mg ili 1200 mg u bočici – pakiranje od jedne bočice).

Imaavy je bezbojna do smečkasta, bistra do blago opalescentna tekućina.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

1. Kako se Imaavy isporučuje?

Bočice sadrže:

- 300 mg nipokalimaba u 1,62 ml koncentrata za otopinu za infuziju ILI
- 1200 mg nipokalimaba u 6,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

U svim je bočicama koncentracija nipokalimaba 185 mg/ml.

2. Prije primjene

Imaavy treba pripremiti kvalificiran zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike.

Služeći se formulom u tablici u nastavku, potrebno je izračunati sljedeće:

- Potrebna doza lijeka Imaavy određuje se na temelju bolesnikove tjelesne težine, pri čemu preporučena jednokratna početna doza iznosi 30 mg/kg, a doza održavanja 15 mg/kg.
- Potreban volumen koncentrata računa se na temelju koncentracije od 185 mg/ml. Jedna bočica sadrži 300 mg ili 1200 mg nipokalimaba.
- Potreban broj bočica računa se na temelju volumena koncentrata.

Tablica 1: Formula

1. korak – Izračunajte dozu (mg)	30 mg/kg (jednokratna početna doza) ili 15 mg/kg (doza održavanja) x tjelesna težina (kg)
2. korak – Izračunajte volumen koncentrata (ml)	doza (mg) ÷ 185 mg/ml
3. korak – Izračunajte broj bočica	volumen koncentrata (ml) ÷ 1,62 ml ili 6,5 ml

3. Priprema i primjena

- Nemojte primijeniti u obliku brze (engl. *push*) ili bolus intravenske injekcije.
- Primijenite isključivo intravenskom infuzijom kako je opisano u nastavku.

Priprema

- Provjerite je li otopina u svakoj bočici bezbojna do smečkasta, bistra do blago opalescentna i bez vidljivih čestica. Nemojte upotrijebiti otopinu ako sadrži vidljive čestice ili ako je promijenila boju (tj. ako nije bezbojna do smečkasta). Nemojte tresti bočice.
- Lagano izvucite izračunati volumen koncentrata iz bočice(a). Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočicama.
- Razrijedite ukupan izvučeni volumen koncentrata tako da ga dodate u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) za bolesnike tjelesne težine od 40 kg ili više, odnosno 100 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg. Koristite samo infuzijske vrećice načinjene od poliolefina, polipropilena ili poli(vinilklorida).
- Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu najmanje 10 puta kako biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
- Vizualnim pregledom provjerite je li otopina jednolična. Nemojte je upotrijebiti ako sadrži vidljive čestice ili ako je promijenila boju.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom koristeći set za infuziju s ugrađenim (*in-line*) ili pričvršnim (*add-on*) sterilnim, nepirogenim, poli(etersulfonskim) ili polisulfonskim

filtru male sposobnosti vezanja proteina (veličine pora od $\leq 0,2$ mikrometra). Set za primjenu mora biti načinjen od polibutadiena, polietilena, poliuretana, polipropilena ili poli(vinilklorida).

- Razrijeđeni koncentrat ne smijete primijeniti istodobno s drugim lijekovima istom intravenskom linijom.
- Infuziju primijenite intravenski tijekom približno 30 minuta za početnu dozu (30 mg/kg) odnosno približno 15 minuta za sljedeće doze (15 mg/kg).
- Ako tijekom primjene nastupi nuspojava, infuzija se može usporiti ili prekinuti prema odluci zdravstvenog radnika.
- S mikrobiološkog stajališta, pripremljena razrijeđena otopina mora se upotrijebiti odmah, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika. Ako je nije moguće odmah upotrijebiti, razrijeđena otopina može se čuvati do 24 sata u hladnjaku na temperaturi $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ te još 12 sati na sobnoj temperaturi $15\text{ }^{\circ}\text{C} - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$, što uključuje i vrijeme primjene infuzije. Ne zamrzavati.

4. Posebne mjere za rukovanje i čuvanje lijeka

Bočice treba čuvati u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) sve do primjene lijeka. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.