ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imaavy 185 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 185 mg nipokalimabu.

Jedna fiolka 1,62 ml zawiera 300 mg nipokalimabu.

Jedna fiolka 6,5 ml zawiera 1200 mg nipokalimabu.

Nipokalimab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, immunoglobuliną G1 wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 0,97 mg (fiolka 300 mg) lub 3,9 mg (fiolka 1200 mg) polisorbatu 80, co odpowiada 0,60 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Bezbarwny do lekko brązowawego, klarowny do lekko opalizującego, pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imaavy jest wskazany do stosowania jako dodatkowy lek do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastenii (ang. *generalised Myasthenia Gravis,* gMG) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi i produkt musi być podawany przez pracownika należącego do fachowego personelu medycznego.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecany schemat dawkowania

Populacja	Zalecana dawka (*iv.*)	
	Pojedyncza dawka początkowa	**Dawka podtrzymująca (co 2 tygodnie)**
Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)	30 mg/kg mc.	15 mg/kg mc.

Pominięcie dawki (dawek)
W przypadku pominięcia zaplanowanej infuzji, dawkę podtrzymującą należy podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznawiać co 2 tygodnie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2)

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nipokalimabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie w infuzji dożylnej przy użyciu zestawu do infuzji z wbudowanym lub dodatkowym filtrem, jak opisano w punkcie 6.6. Nie podawać w postaci wlewu dożylnego lub wstrzyknięcia w bolusie.

Początkową pojedynczą dawkę produktu leczniczego należy podawać przez około 30 minut, a dawkę podtrzymującą przez około 15 minut.

Pacjenci powinni być monitorowani przez 30 minut po każdej infuzji w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji związanych z infuzją lub reakcji nadwrażliwości. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja niepożądana, infuzję można spowolnić lub przerwać (patrz punkt 4.4).

Przed podaniem ten produkt leczniczy wymaga rozcieńczenia w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci klasy V wg Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Nie badano stosowania nipokalimabu u pacjentów klasy V wg MGFA (tj. przełom miasteniczny), zdefiniowanym jako intubacja z wentylacją mechaniczną lub bez wentylacji mechanicznej, z wyjątkiem rutynowej opieki pooperacyjnej. Należy wziąć pod uwagę kolejność rozpoczynania terapii pomiędzy ustalonymi terapiami kryzysu miastenicznego i nipokalimabem oraz ich potencjalne interakcje (patrz punkt 4.5).

Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości

Podawanie nipokalimabu może powodować reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami związanymi z infuzją były: ból głowy, wysypka, nudności, zmęczenie, zawroty głowy, dreszcze i rumień. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami nadwrażliwości były: wysypka, pokrzywka i wyprysk. Większość reakcji związanych z infuzją i nadwrażliwością nie była poważna, była łagodna lub umiarkowana i nie prowadziła do przerwania leczenia. Zgłoszono przypadek anafilaksji, który doprowadził do przerwania leczenia.

Pacjent powinien być monitorowany przez 30 minut po każdej infuzji pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji związanych z infuzją lub reakcji nadwrażliwości. Jeśli podczas podawania wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją lub reakcja nadwrażliwości, należy przerwać infuzję i, w razie konieczności, zastosować odpowiednie środki wspomagające. Po ich ustąpieniu można wznowić podawanie (patrz punkt 4.2).

Zwiększone stężenie lipidów w osoczu

Zwiększone stężenie lipidów w osoczu jest bardzo częste podczas leczenia produktem Imaavy, zarówno u nastolatków, jak i dorosłych pacjentów w każdym wieku (patrz punkt 4.8). Dlatego też stężenie lipidów w osoczu należy oznaczyć około 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W przypadku nastolatków (w wieku od 12 do <18 lat) oraz pacjentów o dużej masie ciała/BMI (np. ≥125 kg lub BMI >35 kg/m² pc.), należy rozważyć częstsze okresowe kontrole.
Ocena konieczności kontynuowania leczenia produktem Imaavy powinna uwzględniać potencjalny negatywny wpływ na długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe, biorąc pod uwagę również inne czynniki ryzyka, oraz porównać go z oczekiwanymi korzyściami wynikającymi z leczenia gMG. Należy rozważyć dalszą kontrolę stężenia lipidów w osoczu oraz alternatywne opcje leczenia.

Zakażenia

Ponieważ nipokalimab powoduje obniżenie miana IgG, ryzyko zakażeń może wzrosnąć, w tym aktywacji utajonych infekcji wirusowych, takich jak półpasiec (patrz punkt 4.8). U pacjentów z aktywnym zakażeniem należy opóźnić rozpoczęcie podawania leku do czasu ustąpienia zakażenia. Podczas leczenia pacjenci powinni być monitorowani pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia. U pacjentów z klinicznie istotnym czynnym zakażeniem należy zastosować odpowiednie leczenie i wstrzymać podawanie nipokalimabu do czasu ustąpienia zakażenia.

Immunizacje

Bezpieczeństwo immunizacji szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje oraz odpowiedź na immunizację tymi szczepionkami podczas leczenia nie są znane.

W przypadku pacjentów leczonych nipokalimabem nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje. Jeśli wymagane jest szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje, szczepionki te należy podać co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem i co najmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki nipokalimabu.

Szczepionki inne niż żywe mogą być podawane w razie konieczności w dowolnym momencie leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,97 mg (fiolka 300 mg) lub 3,9 mg (fiolka 1200 mg) polisorbatu 80 w każdej fiolce do jednorazowego użycia, co odpowiada 0,60 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ nipokalimabu na inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie nipokalimabu może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na produkty lecznicze wiążące się z miejscem wiązania immunoglobuliny G (IgG) ludzkiego noworodkowego receptora Fc (FcRn) (np. produkty IgG, przeciwciała monoklonalne oparte na IgG, pochodne przeciwciał zawierające ludzką domenę Fc podklasy IgG lub białka fuzyjne Fc).

W dedykowanym badaniu interakcji klinicznych u zdrowych uczestników, nipokalimab (pojedyncza dawka 30 mg/kg mc. dożylnie) zmniejszał ogólnoustrojowe C_{max}i AUC fremanezumabu (pełne przeciwciało monoklonalne oparte na IgG), podawanego jednocześnie tego samego dnia, odpowiednio o 42% i 66%. Gdy w tym badaniu tę samą dawkę nipokalimabu podano 14 dni po dawce fremanezumabu, C_{max} fremanezumabu nie uległo zmianie, podczas gdy jego AUC zmniejszyło się o 53%.

W innym dedykowanym badaniu interakcji klinicznych u zdrowych uczestników, jednoczesne podawanie nipokalimabu (15 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie) i etanerceptu, białka fuzyjnego Fc, zmniejszało ekspozycję ogólnoustrojową etanerceptu (C_{max} o ~9% i AUC o ~28%).

Jeśli pacjenci stosujący nipokalimab, wymagają leczenia produktami leczniczymi, które wiążą się z miejscem wiązania IgG receptora FcRn, zaleca się rozpoczęcie leczenia tymi produktami leczniczymi 2 tygodnie po podaniu poprzedniej dawki nipokalimabu.

Jeśli jednoczesne długotrwałe stosowanie takich produktów leczniczych ma zasadnicze znaczenie dla opieki nad pacjentem, należy ściśle monitorować zmniejszoną skuteczność takich produktów leczniczych i rozważyć przerwanie stosowania nipokalimabu lub zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

Wpływ innych produktów leczniczych na nipokalimab

Wymiana osocza, immunoadsorpcja i plazmafereza mogą zmniejszać stężenie nipokalimabu we krwi.

Szczepionki

Wpływ nipokalimabu na odpowiedź na szczepionkę zależną od limfocytów T (Tdap) lub niezależną od limfocytów T (PPSV23) oceniano u zdrowych ochotników (n=16). Uczestnicy byli w stanie wytworzyć specyficzną odpowiedź IgG na te szczepionki, jednak poziom przeciwciał IgG specyficznych dla szczepionki uległ obniżeniu podczas leczenia nipokalimabem, a po zakończeniu leczenia powrócił do poziomu podobnego do poziomu w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W przypadku pacjentów leczonych nipokalimabem nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje. Jeśli wymagane jest szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje, szczepionki te należy podać co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem i co najmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki nipokalimabu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z gMG
Te same interakcje, które zaobserwowano w populacji dorosłych, mogą wystąpić u młodzieży w wieku 12 lat i więcej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania nipokalimabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania nipokalimabu u kobiet w ciąży z gMG, a jedynie są ograniczone dane z otwartego badania klinicznego fazy 2 u 13 kobiet w ciąży z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia choroby hemolitycznej płodu i noworodka, w którym nipokalimab badano w drugim i trzecim trymestrze ciąży. W badaniu tym, podanie nipokalimabu matkom nie spowodowało wystąpienia stężeń o działaniu farmakologicznym u noworodków ani niemowląt, ze względu na wysokie powinowactwo nipokalimabu w obojętnym (pozakomórkowym) pH (patrz punkt 5.1).

W badaniu na zwierzętach, w którym ciężarnym małpom cynomolgus podawano nipokalimab w późnym pierwszym, drugim i trzecim trymestrze ciąży, obserwowano duże, centralne zawały łożyska i zakrzepicę tętnic spiralnych u matki. W niektórych przypadkach wyniki były związane z utratą płodu. Badanie to nie wykazało jednak toksyczności dla matki ani bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój pre- lub postnatalny. Wykazano odwracalne, wywołane przez nipokalimab, zmniejszenie stężenia IgG u małp (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet w ciąży produktem Imaavy należy rozważać wyłącznie, jeśli korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Ponieważ oczekuje się, że nipokalimab zmniejszy miano przeciwciał IgG u matki, przewiduje się zmniejszenie ochrony biernej noworodka. Przed podaniem szczepionek zawierających żywe lub atenuowane drobnoustroje niemowlętom narażonym na działanie nipokalimabu w czasie ciąży należy rozważyć ryzyko i korzyści.

Karmienie piersią

Istnieją ograniczone dane wskazujące, że nipokalimab podawany w czasie ciąży przenika do siary i mleka ludzkiego w małym stężeniu przez okres do 8 dni po porodzie.

Wiadomo, że matczyne IgG są obecne w mleku matki w pierwszych dniach po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie spada do niskiego poziomu: w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią w tym krótkim okresie. Po tym okresie leczenie kobiet karmiących piersią produktem Imaavy może być rozważane tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu nipokalimabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Imaavy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były skurcze mięśni (12%) i obrzęki obwodowe (12%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Łącznie 250 dorosłych pacjentów z gMG było leczonych nipokalimabem w badaniach fazy 2. i fazy 3. Spośród nich 205 pacjentów było leczonych w badaniu fazy 3., w tym 98 w fazie podwójnie ślepej próby. Łącznie 178 pacjentów otrzymywało zalecaną dawkę podtrzymującą (15 mg/kg mc. co 2 tygodnie, patrz punkt 4.2) przez co najmniej 6 miesięcy, a 132 pacjentów przez co najmniej 12 miesięcy.

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 2. poniżej, sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W ramach każdej kategorii układów i narządów działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, z najczęstszymi działaniami na pierwszym miejscu.

Kategorie częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) lub rzadko (≥1/10 000 do <1/1000). W ramach każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstotliwości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	półpasiec[1]	często
	zakażenie układu moczowego*	często
	zakażenie dolnych dróg oddechowych*[2]	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększone stężenie lipidów*[3]	bardzo często
	zmniejszone stężenie albumin w osoczu*	bardzo często
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	często
	ból brzucha[4]	często
	nudności	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy[5]	bardzo często
	gorączka	często

* Patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych

1 Obejmuje półpasiec i półpasiec ucha; ocena i częstość występowania oparte na zakończonych badaniach fazy 2. i fazy 3. z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczących kilku badanych wskazań

2 Obejmuje zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli

3 Obejmuje hipercholesterolemię, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i hiperlipidemię

4 Obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu

5 Obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniu klinicznym fazy 3. Z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo w gMG ogólny odsetek zakażeń był taki sam u pacjentów w grupie nipokalimabu i pacjentów w grupie placebo

(42 [42,9%] w każdej grupie). Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziła do przerwania leczenia nipokalimabem. Zakażenie dróg moczowych zgłoszono u 5 pacjentów (5,1%) w grupie nipokalimabu w porównaniu do 0 pacjentów (0%) w grupie placebo. Zdarzenia zakażenia dróg moczowych miały łagodny (3 [3,1%]) i umiarkowany (2 [2,0%]) stopień nasilenia. Zapalenie płuc lub oskrzeli odnotowano u 5 pacjentów (5,1%) w grupie otrzymującej nipokalimab w porównaniu z 2 pacjentami (2,0%) w grupie otrzymującej placebo.

Zwiększone stężenie lipidów

U większości dorosłych i nastoletnich pacjentów z gMG, którzy otrzymywali nipokalimab, zaobserwowano zwiększenie stężenia lipidów. U dorosłych osób, u 30 % stwierdzono znacząco nieprawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego (≥6,2 mmol/l), związane z leczeniem, w porównaniu z 4% w grupie placebo. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla cholesterolu całkowitego na czczo, HDL i LDL osiągnęła szczyt w 4. tygodniu, a następnie zmniejszyła się i ustabilizowała w 24. tygodniu, osiągając średni wzrost odpowiednio o 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l i 0,19 mmol/l. Spośród pacjentów z wartościami LDL <4,1 mmol/l przed rozpoczęciem leczenia, 11,3% pacjentów leczonych nipokalimabem miało wartości LDL ≥4,1 mmol/l w 24. tygodniu w porównaniu do 4,6% pacjentów otrzymujących placebo. Patrz punkt 4.4

Zmniejszone stężenie albumin w osoczu

W badaniu klinicznym fazy 3. z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, dotyczącym gMG, średnia (SD) procentowa zmiana stężenia albumin w osoczu w stosunku do wartości wyjściowej w fazie podwójnie ślepej próby wyniosła -8,4% (5,27%) w 2. tygodniu i -7,2% (5,37%) w 24. tygodniu u pacjentów leczonych nipokalimabem w porównaniu z -0,5% (6,29%) w 2. tygodniu i -2,1% (7,08%) w 24. tygodniu u pacjentów otrzymujących placebo. Żaden z pacjentów nie miał stężenia albumin w osoczu poniżej laboratoryjnej dolnej granicy normy (LLN = 33 g/l) w fazie podwójnie ślepej próby ani znacząco niskiego stężenia albumin w osoczu (≤ 20 g/l) w fazie podwójnie ślepej próby lub fazie otwartej.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania nipokalimabu oceniano w otwartym badaniu z udziałem nastolatków z gMG w wieku 12 lat i starszych (n=8) przez okres do 24 tygodni (patrz punkt 5.1). Nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy dorosłymi i nastoletnimi pacjentami. Podwyższone stężenia lipidów u nastolatków wykazywały podobną tendencję jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dożylnie pojedyncze dawki do 60 mg/kg mc. bez stwierdzenia toksyczności ograniczającej dawkę. Nie są znane specyficzne przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania nipokalimabu. W przypadku przedawkowania zaleca się ścisłe monitorowanie

pacjentów w celu wykrycia jakichkolwiek działań niepożądanych oraz natychmiastowe rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego i wspomagającego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, Kod ATC: L04AL03.

Mechanizm działania

Nipokalimab to ludzkie monoklonalne przeciwciało IgG1, które specyficznie wiąże się z miejscem wiązania fragmentu IgG Fc na receptorze FcRn z wysoką swoistością i wysokim powinowactwem zarówno w środowisku z neutralnym (zewnątrzkomórkowym), jak i kwaśnym pH (wewnątrzkomórkowym), co skutkuje redukcją krążących IgG, w tym autoprzeciwciał IgG, bez wpływu na inne immunoglobuliny (IgA, IgE lub IgM). Nipokalimab nie wykazał żadnego klinicznie istotnego wpływu na stężenia krążących albumin, które wiążą się w innym miejscu FcRn.

Autoprzeciwciała IgG są podstawową przyczyną patogenezy MG. Autoprzeciwciała IgG zaburzają przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z AChR, MuSK lub LRP4.

Nipokalimab zmniejsza łożyskowy transfer IgG od matki do płodu (patrz punkt 4.6).

Efekty farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u pacjentów z gMG, dożylne podawanie nipokalimabu w zalecanym schemacie dawkowania (patrz punkt 4.2) spowodowało znaczące szybkie zmniejszenie całkowitego stężenia IgG w surowicy o 75% w porównaniu do wartości wyjściowych w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie trwałe zmniejszenie o około 70% w porównaniu do wartości wyjściowych od 4. do 24. tygodnia. Zaobserwowano podobne, zależne od dawki zmniejszenie stężenia wszystkich podklas IgG (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4).

Szczepienia ochronne

Wpływ nipokalimabu na odpowiedź poszczepienną zależną od komórek T (Tdap) i niezależną od komórek T (PPSV23) oceniono w randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem zdrowych uczestników (n = 15 w grupie kontrolnej, n = 16 w grupie otrzymującej nipokalimab). W grupie otrzymującej nipokalimab uczestnicy otrzymali nipokalimab w tygodniu 0 (30 mg/kg mc. dożylnie), tygodniu 2. (15 mg/kg mc. dożylnie) i tygodniu 4. (15 mg/kg mc. dożylnie), a szczepionki Tdap i PPSV23 podano podskórnie 3 dni po pierwszej dawce nipokalimabu.

Uczestnicy byli w stanie wytworzyć specyficzną odpowiedź IgG na te szczepionki, ale miana przeciwciał IgG specyficznych dla szczepionki uległy obniżeniu podczas leczenia nipokalimabem, a po zakończeniu leczenia powróciły do poziomów podobnych do poziomu w grupie kontrolnej. Miana IgG specyficznych dla anty-TT (anatoksyna tężcowa) przedstawiono w tabeli 3. U uczestników, którzy otrzymali nipokalimab, miano IgG specyficznego dla anty-TT osiągnęło maksymalną odpowiedź w 2. tygodniu, zmniejszyło się w 4. tygodniu, a następnie wzrosło do 16. tygodnia, po 12. tygodniach od podania ostatniej dawki nipokalimabu w 4. tygodniu. Miana swoistych przeciwciał IgG przeciwko PCP (polisacharyd otoczki pneumokokowej) wykazywały podobny przebieg w czasie. Patrz punkty 4.4 i 4.5.

Tabela 3: Miana przeciwciał IgG przeciwko TT (średnia ± SE) w czasie

Punkt czasowy	Nipokalimab (n=16) IU/ml	Grupa kontrolna (n=15) IU/ml
Punkt wyjściowy	1,97±0,612	2,38±0,538
Tydzień 2.	3,38±0,325	4,92±0,619
Tydzień 4.	1,63±0,269	4,56±0,591
Tydzień 8. (4 tygodnie po ostatniej dawce)	2,39±0,491	3,87±0,538
Tydzień 16. (12 tygodni po ostatniej dawce)	2,53±0,223	3,20±0,474

Immunogenność

Przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) były bardzo często wykrywane w niskim mianie. Nie zaobserwowano jednak wpływu ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność lub bezpieczeństwo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badanie MOM-M281-011 (dorośli)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nipokalimabu w leczeniu osób dorosłych z gMG badano w 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu zostali następnie dopuszczeni do otwartej fazy przedłużenia, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali nipokalimab.

Do badania włączono pacjentów, którzy spełniali następujące główne kryteria podczas badań przesiewowych:

- Klasa od II do IV wg Klasyfikacji klinicznej Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- Łączny wynik skali MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) ≥6
- Stabilna dawka standardowej terapii (SoC) przed rozpoczęciem leczenia, w tym inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE), steroidy lub niesteroidowe leki immunosupresyjne (NSIST), w skojarzeniu lub osobno.

Łącznie 196 pacjentów (z autoprzeciwciałami lub bez) zostało poddanych randomizacji i otrzymało nipokalimab plus SoC (n=98) lub placebo plus SoC (n=98). Spośród nich 153 pacjentów miało przeciwciała (n=77 dla nipokalimabu, n=76 dla placebo). Pacjenci byli leczeni nipokalimabem w zalecanym schemacie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Spośród 153 pacjentów z dodatnimi przeciwciałami, 88% miało przeciwciała dodatnie dla AChR, 10% miało przeciwciała dodatnie dla MuSK, a 2% miało przeciwciała dodatnie dla LRP4. Charakterystyka wyjściowa była podobna między grupami leczenia, w tym mediana wieku w badaniu przesiewowym (52 [20-81] lat, 24% pacjentów w wieku ≥65 lat), mediana czasu od diagnozy (6 [0-38] lat), płeć (60% kobiet) i rasa (63% białych, 32% Azjatów). Średni całkowity wynik MG-ADL wynosił 9,2, a średni całkowity wynik w skali Quantitative Myasthenia Gravis wynosił 15,4.

Na początku leczenia ponad 97% pacjentów w każdej grupie otrzymywało stabilną terapię SoC. Podczas leczenia 85% otrzymywało inhibitory AChE, 66% steroidy, a 54% niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. *non-steroidal immunosuppressive therapies*, NSIST) w stabilnych dawkach.

Skuteczność nipokalimabu mierzono za pomocą skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), która ocenia wpływ miastenii na codzienne funkcje. Całkowity wynik waha się od 0 do 24, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zaburzenie. W tym badaniu odpowiedź MG-ADL została zdefiniowana jako ≥2-punktowe zmniejszenie całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu do wartości wyjściowej. Skuteczność nipokalimabu mierzono również za pomocą całkowitego wyniku Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), który mierzy osłabienie mięśni. Całkowity możliwy wynik waha się od 0 do 39, gdzie wyższe wyniki wskazują na poważniejsze zaburzenie. Odpowiedź QMG

została zdefiniowana jako zmniejszenie całkowitego wyniku QMG o ≥3 punkty w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Kluczowe wyniki skuteczności dla pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych badania przedstawiono w tabeli 4. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść nipokalimabu w zakresie zmian MG-ADL i QMG w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 4: Podsumowanie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych odpowiedzi klinicznych

	Nipokalimab (n=77) LS średnia (SE)	**Placebo (n=76) LS średnia (SE)**	**Nipokalimab zmiana w stosunku do placebo Średnia różnica LS (95% CI)**	**Wartość p**
MG-ADL[1]	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31; -0,47)	0,003
QMG[2]	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23; -1,50)	<0,001
MG-ADL na podstawie średniej zmiany w tygodniach 22., 23. i 24.[3]	68,8%	52,6%	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
Odpowiedź MG-ADL od 4. do 24. tygodnia[4]	55,8%	26,3%	29,5 (14,7; 44,4)	
≥50% poprawa w MG-ADL na podstawie średniej zmiany w tygodniach 22., 23. i 24.[5]	46,8%	25,0%	21,8 (7,0; 36,6)	

[1] Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24.

[2] Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22. i 24.

[3] Średnia zmiana w tygodniach 22., 23. i 24. wynosi co najmniej 2 punkty poprawy w stosunku do wartości wyjściowej.

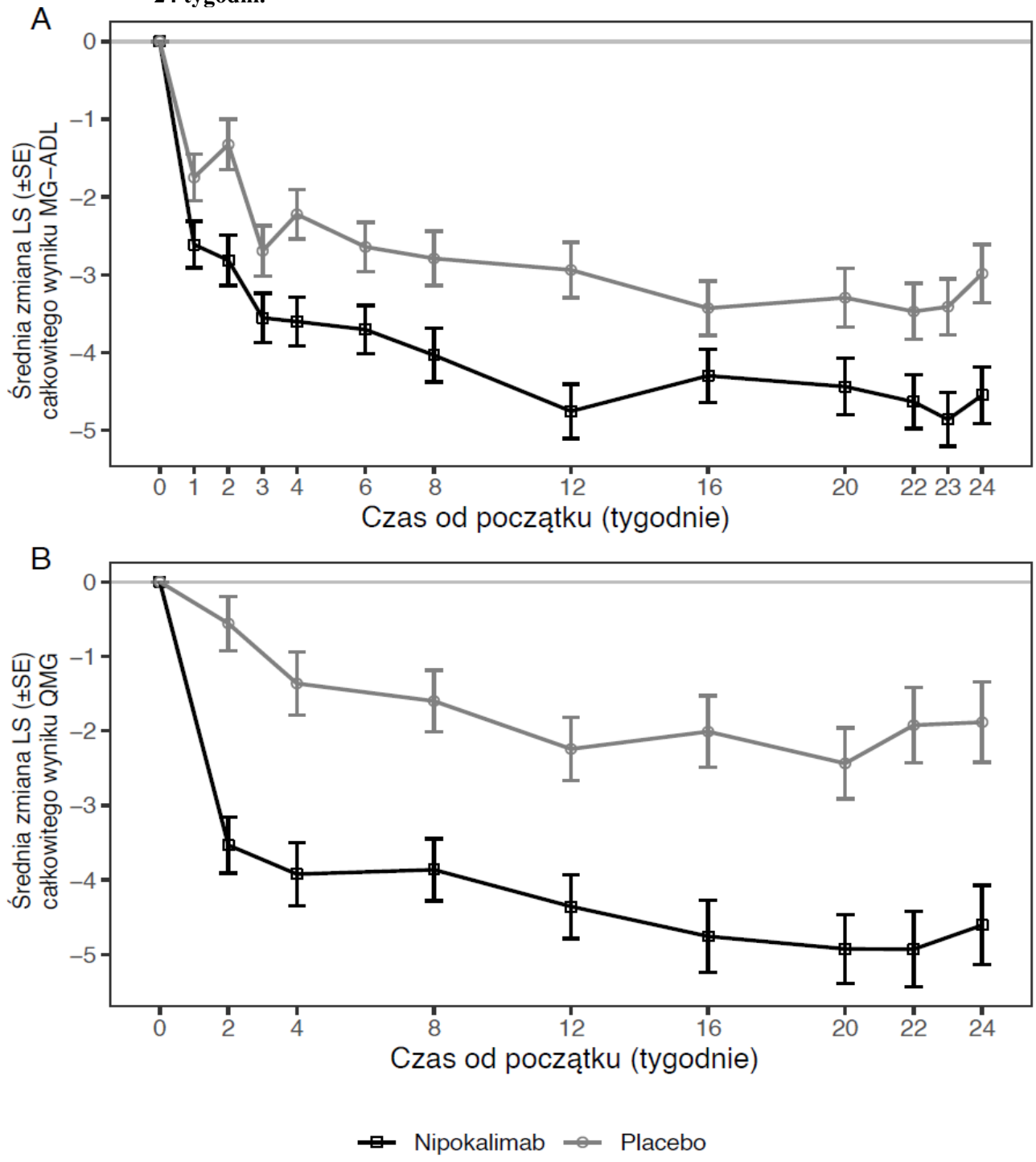
[4] Co najmniej 2-punktowa poprawa łącznego wyniku MG-ADL w 4. i 24. tygodniu oraz co najmniej 2-punktowa poprawa w tygodniach od 6. do 23. tygodnia, przy czym dozwolone są nie więcej niż 2 odchylenia od normy (poprawa o mniej niż 2 punkty).

[5] Średnia zmiana w tygodniach 22., 23. i 24. wynosi co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej.

Odpowiedź w czasie (faza podwójnie ślepej próby)
Poprawę po zastosowaniu nipokalimabu w porównaniu z placebo obserwowano do 24. tygodnia.

Przebieg czasowy odpowiedzi dla pierwszorzędowego punktu końcowego(MG-ADL) i głównego drugorzędowego punktu końcowego (QMG) przedstawiono na wykresie 1.

Wykres 1: **Średnia zmiana najmniejszych kwadratów całkowitego wyniku MG-ADL (A) i całkowitego wyniku QMG (B) w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 24 tygodni.**



Z czasem większy odsetek pacjentów osiągnął trwałe odpowiedzi MG-ADL (poprawa ≥2 punktów od tygodnia 2. do tygodnia 24.) i QMG (poprawa ≥3 punktów od tygodnia 2. do tygodnia 24.) w grupie nipokalimabu (odpowiednio 45,5% i 33,8%) w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 21,1% i 7,9%)

Odpowiedź w czasie (otwarta faza przedłużenia)
Spośród 153 pacjentów z dodatnimi przeciwciałami w fazie podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, 137 przeszło do otwartej fazy przedłużonej w celu otrzymywania nipokalimabu. W czasie analizy, u pacjentów, którzy początkowo otrzymywali nipokalimab podczas fazy podwójnie ślepej próby i kontynuowali otrzymywanie nipokalimabu w ciągu pierwszych 48 tygodni (n=52) i 84 tygodni

(n=20) otwartej fazy przedłużonej, średnia poprawa w zakresie MG-ADL i całkowitej punktacji QMG została utrzymana.

Dzieci i młodzież

Badanie 80202135MYG2001 (kohorta nastolatków)

Farmakodynamika, farmakokinetyka i skuteczność nipokalimabu w leczeniu gMG u pacjentów nastoletnich są oceniane w 24. tygodniu w trwającym badaniu otwartym.

Główne kryteria włączenia do badania są następujące:
- Klasa od II do IV klasyfikacji klinicznej MGFA
- Dodatni wynik na obecność autoprzeciwciał przeciwko AChR lub MuSK
- Stosowanie stabilnej dawki terapii SoC przed badaniem przesiewowym, w tym inhibitorów AChE, steroidów lub NSIST, w skojarzeniu lub osobno.

Ośmiu pacjentów miało medianę wieku wynoszącą 13,5 lat w momencie badania przesiewowego (zakres od 12 do 16 lat) i medianę czasu od diagnozy wynoszącą 3,6 lata (zakres od 0,8 do 11,5 lat). Siedmioro pacjentów było kobietami; 5 było Azjatami, 1 był czarnoskóry, a 2 było nieznanej rasy. Średni (SD) całkowity wynik MG-ADL na początku badania wynosił 4,4 (2,26), a średni (SD) całkowity wynik QMG wynosił 13,3 (4,13). Wszyscy pacjenci mieli dodatni wynik badania na obecność przeciwciał AChR. Na początku badania 4 pacjentów przyjmowało inhibitory AChE, 6 steroidy, a 7 NSIST w stabilnych dawkach.

Siedmioro z 8 nastoletnich pacjentów było ocenianych do 24. tygodnia i otrzymywało nipokalimab w zalecanym schemacie dawkowania (patrz punkt 4.2). Pierwszorzędowym punktem końcowym był wpływ nipokalimabu na całkowite stężenie IgG w surowicy. W 24. tygodniu mediana procentowego zmniejszenia całkowitego stężenia IgG przed podaniem dawki w stosunku do wartości wyjściowej (n=7) wynosiła 73,3%, co jest zgodne ze zmniejszeniem stężenia IgG obserwowanym w badaniu gMG u dorosłych. Średnia (SD) zmiana w 24. tygodniu w MG-ADL wynosiła -2,57 (0,535), a średnia zmiana w 24. tygodniu w QMG wynosiła -4,93 (3,81).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Imaavy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miastenii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Średnia (SD) objętość dystrybucji wynosi 2,84 (0,63) l lub 0,0359 (0,0087) l/kg.

Metabolizm

Oczekuje się, że nipokalimab będzie rozkładany przez enzymy proteolityczne do małych peptydów i aminokwasów poprzez szlaki kataboliczne w taki sam sposób jak endogenne IgG.

Eliminacja

Nipokalimab wykazuje farmakokinetykę zależną od stężenia. Po pojedynczym podaniu dożylnym 15 mg/kg mc. nipokalimabu średni klirens wynosi 0,0627 l/h, a okres półtrwania 29,3 godziny. Po zaprzestaniu podawania, stężenie IgG w surowicy powróciło do poziomu wyjściowego w ciągu około 8 tygodni.

Liniowość/nieliniowość

Nipokalimab wykazuje nieliniową, zależną od dawki farmakokinetykę. Po pojedynczym wlewie dożylnym nipokalimabu w dawkach od 0,3 do 60 mg/kg mc. u zdrowych uczestników, C_{max} wzrastało w sposób proporcjonalny do dawki, podczas gdy AUC wzrastało w sposób bardziej niż proporcjonalny do dawki.

Ze względu na stosunkowo krótki okres półtrwania nipokalimabu, wielokrotne dawkowanie zgodnie z zalecaną dawką podtrzymującą (patrz punkt 4.2) nie powoduje kumulacji leku w czasie.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę nipokalimabu oceniano u nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z gMG (n=8). Po leczeniu nipokalimabem w zalecanym schemacie dawkowania (patrz punkt 4.2) obserwowane stężenia nipokalimabu w surowicy były porównywalne pomiędzy dorosłymi i nastoletnimi pacjentami z gMG (tabela 5).

Tabela 5: Stężenia nipokalimabu w surowicy u dorosłych i nastoletnich pacjentów z gMG

Punkt czasowy	**Parametr ekspozycji**	**Nastolatki (n=8) Mediana (zakres IQ)**	**Dorośli (n=97) Mediana (zakres IQ)**
Dawka początkowa	$C_{eoi,ld}$ (µg/ml)	701 (673, 922)	864 (774, 1000)
	$C_{trough,ld}$ (µg/ml)	0,01 (BQL, 0,02)	0,02 (BQL, 0,03)
Dawki podtrzymujące	$C_{eoi,ss}$ (µg/ml)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{trough,ss}$ (µg/ml)	BQL	BQL

BQL = poniżej granicy oznaczalności (tj. <0,01 µg/ml); $C_{eoi,ld}$ = stężenie na koniec infuzji po podaniu dawki początkowej 30 mg/kg mc.; $C_{trough,ld}$ = stężenie przed podaniem dawki w 2. tygodniu po podaniu dawki początkowej 30 mg/kg mc.; $C_{eoi,ss}$ = stężenie na koniec infuzji w stanie stacjonarnym po podawaniu dawek podtrzymujących 15 mg/kg mc. co dwa tygodnie; $C_{trough,ss}$ = stężenie przed podaniem dawki w stanie stacjonarnym po podawaniu dawek podtrzymujących 15 mg/kg mc. co dwa tygodnie; IQ = międzykwartylowy.

Osoby w podeszłym wieku
Badania kliniczne nipokalimabu nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby określić, czy reagują oni inaczej niż młodsi dorośli pacjenci. Nie zaobserwowano widocznych różnic w klirensie i objętości dystrybucji u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat, co wskazuje, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Wiek, płeć i pochodzenie etniczne
Analiza farmakokinetyki populacyjnej oceniająca wpływ wieku, płci i rasy nie wykazała klinicznie odpowiedniego wpływu tych zmiennych na ekspozycję na nipokalimab.

Masa ciała
Masa ciała ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na nipokalimab. Zalecane dawkowanie oparte na masie ciała (w mg/kg mc.) uwzględnia różnice w masie ciała pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek wpływały na farmakokinetykę nipokalimabu. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, która obejmowała pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, czynność nerek nie miała klinicznie odpowiedniego wpływu na pozorny klirens nipokalimabu. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nipokalimab nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, dlatego nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na farmakokinetykę nipokalimabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, która obejmowała uczestników z łagodnymi i ograniczoną liczbę uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na pozorny klirens nipokalimabu. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie stwierdzono szkodliwego wpływu nipokalimabu na płodność samców i samic niecięŻarnych makaków jamajskich (cynomolgus monkeys) w 6-miesięcznym badaniu z powtarzanymi dawkami, ocenianymi na podstawie zmian w narządach rozrodczych (masy narządów i histopatologia). Wszystkie samice i 80% samców, przy najwyższej badanej dawce, osiągnęło dojrzałość płciową podczas 6-miesięcznego okresu leczenia, w którym oceniano poziomy narażenia do 44-krotności oczekiwanej ekspozycji u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę podtrzymującą (patrz punkt 4.2).

W rozszerzonym badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego, w którym ciężarne makaki jamajskie były dożylnie narażone na nipokalimab w późnym pierwszym, drugim i trzecim trymestrze ciąży, 16% (4/25) łożysk wykazywało duże, centralne zawały łożyska i zakrzepicę tętnic spiralnych u matki. Trzy z 4 przypadków zawału łożyska były związane z utratą płodu w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Zawały łożyska mogą być związane z immunogennością matczyną u ciężarnych makaków jamajskich. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Poziomy ekspozycji na nipokalimab (AUC) u ciężarnych makaków jamajskich osiągały co najmniej 5 do 24 razy wyższy poziom niż oczekiwany poziom ekspozycji u kobiet niebędących w ciąży w oparciu o zalecany schemat dawkowania podtrzymującego (patrz punkt 4.2). Nie zgłoszono żadnych zagrożeń dotyczących rozwoju przed- lub pourodzeniowego. Płody i niemowlęta leczonych matek wykazywały nieznaczne narażenie na nipokalimab od matki, ale miały niskie miana IgG po urodzeniu. Miana IgG u niemowląt powróciły do normy w ciągu 6 miesięcy. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na funkcje immunologiczne niemowląt leczonych matek, co oceniono za pomocą testu odpowiedzi przeciwciał zależnej od limfocytów T.

Potencjał mutagenny nipokalimabu nie został oceniony; nie oczekuje się jednak, że przeciwciała monoklonalne będą zmieniać DNA lub chromosomy.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nipokalimabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Argininy chlorowodorek
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego, przygotowany rozcieńczony roztwór (patrz punkt 6.6) należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik. Jeśli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, a przez dodatkowe 12 godzin w temperaturze pokojowej, w tym w czasie infuzji, w temperaturze od 15°C do 30°C. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (od 2 °C do 8 °C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,62 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce do jednorazowego użycia ze szkła typu 1. z elastomerowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i nasadką typu flip-off, zawierającej 300 mg nipokalimabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce do jednorazowego użycia ze szkła typu 1. z elastomerowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i kapslem typu flip-off, zawierającej 1200 mg nipokalimabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem jednodawkowe fiolki Imaavy wymagają rozcieńczenia w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

Przygotowanie
Przygotować roztwór do infuzji, stosując technikę aseptyczną w następujący sposób:

- Obliczyć dawkę (mg), wymaganą całkowitą objętość (ml) koncentratu i liczbę potrzebnych fiolek na podstawie aktualnej masy ciała pacjenta dla zalecanej początkowej pojedynczej dawki 30 mg/kg mc. lub 15 mg/kg mc. dla kolejnych dawek podawanych co 2 tygodnie. Każda fiolka ma stężenie 185 mg/ml.
- Sprawdzić, czy roztwór w każdej fiolce jest bezbarwny do lekko brązowawego, przejrzysty do lekko opalizującego i wolny od widocznych cząstek. Nie używać, jeśli obecne są widoczne cząstki lub jeśli roztwór jest odbarwiony (inny niż bezbarwny do lekko brązowawego). Nie wstrząsać.
- Delikatnie pobrać obliczoną objętość koncentratu z fiolki (fiolek). Wyrzucić niewykorzystaną zawartość fiolek.

- Rozcieńczyć całkowitą objętość pobranego koncentratu, dodając go do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji dla pacjentów o masie ciała 40 kg lub większej lub 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg. Należy używać wyłącznie worków infuzyjnych wykonanych z poliolefiny, polipropylenu lub polichlorku winylu.
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny co najmniej dziesięć razy, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Sprawdzić wzrokowo, czy uzyskano jednorodny roztwór. Nie używać, jeśli obecne są cząstki stałe lub przebarwienia.

Podawanie
- Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylnej przy użyciu zestawu do infuzji z wbudowanym lub dodatkowym, jałowym, niepirogennym filtrem o niskim poziomie wiązania białek, wykonanym z polieterosulfonu lub polisulfonu (wielkość porów 0,2 mikrometra lub mniejsza). Zestawy do podawania muszą być wykonane z polibutadienu, polietylenu, poliuretanu, polipropylenu lub polichlorku winylu.
- Nie podawać rozcieńczonego koncentratu jednocześnie w tej samej linii dożylnej z innymi lekami.
- Podawać infuzję dożylną przez około 30 minut dla dawki początkowej (30 mg/kg mc.) i około 15 minut dla kolejnych dawek (15 mg/kg mc.).
- Jeśli podczas podawania wystąpi działanie niepożądane, infuzja może zostać spowolniona lub zatrzymana według uznania pracownika ochrony zdrowia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.07.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.