SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imaavy 185 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 185 mg nipokalimabu.

Jedna injekční lahvička o objemu 1,62 ml obsahuje 300 mg nipokalimabu.

Jedna injekční lahvička o objemu 6,5 ml obsahuje 1 200 mg nipokalimabu.

Nipokalimab je plně humánní monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 produkovaná v ovariálních buňkách křečíka čínského (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,97 mg (300mg injekční lahvička) nebo 3,9 mg (1 200mg injekční lahvička) polysorbátu 80, což odpovídá 0,60 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Bezbarvý až mírně nahnědlý, čirý až slabě opalizující, pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Imaavy je indikován jako přídatná terapie ke standardní terapii generalizované myasthenie gravis (gMG) u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších, kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) nebo proti svalově specifické tyrosinkináze (MuSK).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být podávána zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s neuromuskulárními poruchami.

Dávkování

Doporučený dávkovací režim je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučený dávkovací režim

Populace	Doporučená dávka (i.v.)	
	Zahajovací jednorázová dávka	**Udržovací dávka (každé 2 týdny)**
Dospělí a dospívající (12 let a starší)	30 mg/kg	15 mg/kg

Vynechaná dávka (vynechané dávky)
Pokud se plánovaná infuze vynechá, má se udržovací dávka podat co nejdříve. Poté se má obnovit dávkování každé 2 týdny.

Zvláštní populace

Starší osoby
U pacientů ve věku 65 let a starších není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost nipokalimabu u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se má podávat pouze intravenózní infuzí s in-line nebo add-on filtrací, jak je popsáno v bodě 6.6. Nemá se podávat jako intravenózní push ani jako injekční bolus.

Počáteční jednorázová dávka léčivého přípravku se má podávat po dobu přibližně 30 minut a udržovací dávka se má podávat po dobu přibližně 15 minut.

Po každé infuzi je nutno pacienty 30 minut sledovat s ohledem na známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí nebo hypersenzitivních reakcí. Pokud se během podávání léčivého přípravku objeví nežádoucí účinky, je možné infuzi zpomalit nebo přerušit (viz bod 4.4).

Tento léčivý přípravek vyžaduje před podáním naředění v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti třídy V dle klasifikace Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Léčba nipokalimabem u pacientů třídy V dle MGFA (tj. myastenickou krizí), definovanou jako intubace s mechanickou ventilací nebo bez ní, kromě rutinní pooperační péče, nebyla hodnocena. Je nutno zvážit sekvenci zahájení léčby mezi zavedenými terapiemi myastenické krize a nipokalimabem a jejich potenciální interakce (viz bod 4.5).

Reakce související s infuzi a hypersenzitivní reakce

Podávání nipokalimabu může vést k reakcím souvisejícím s infuzí a k hypersenzitivním reakcím. Nejčastěji hlášenými reakcemi souvisejícími s infuzí byly bolest hlavy, vyrážka, nauzea, únava, závrať, zimnice a erytém. Nejčastěji hlášenými hypersenzitivními reakcemi byly vyrážka, kopřivka a ekzém. Většina reakcí souvisejících s infuzi a hypersenzitivních reakcí byla nezávažná, lehká nebo středně těžká a nevedla k ukončení léčby. Byl hlášen případ anafylaxe, která vedla k ukončení léčby.

Po každé infuzi je nutno pacienty 30 minut sledovat s ohledem na klinické známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzi nebo hypersenzitivních reakcí. Pokud se během podávání objeví závažné reakce související s infuzí nebo hypersenzitivní reakce, je nutno infuzi přerušit a v případě potřeby zavést příslušná podpůrná opatření. Po odeznění je možné podávání obnovit (viz bod 4.2).

Zvýšené hladiny plazmatických lipidů

Zvýšené hladiny plazmatických lipidů jsou během léčby přípravkem Imaavy velmi časté, a to jak u dospívajících, tak u dospělých pacientů všech věkových kategorií (viz bod 4.8). Plazmatické hladiny lipidů proto mají být měřeny přibližně 12 týdnů po zahájení léčby. U dospívajících (12 až < 18 let) a u pacientů s vysokou tělesnou hmotností/BMI (např. ≥ 125 kg nebo BMI > 35 kg/m²) zvažte následné bližší pravidelné sledování. Při hodnocení, zda pokračovat v léčbě přípravkem Imaavy, je třeba zvážit potenciální negativní dopad na dlouhodobé kardiovaskulární riziko, s ohledem na další rizikové faktory, a zvážit je proti očekávanému přínosu léčby gMG. Je třeba zvážit průběžné sledování hladiny plazmatických lipidů a alternativních možností léčby.

Infekce

Jelikož nipokalimab způsobuje snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí, včetně aktivace latentních virových infekcí, jako je herpes zoster (viz bod 4.8). U pacientů s aktivní infekcí se má zahájení podávání léčby odložit až do odeznění infekce. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekce. Pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí je nutno podávat příslušnou léčbu a léčba nipokalimabem má být přerušena, dokud infekce neodezní.

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami a odpověď na imunizaci těmito vakcínami během léčby nejsou známy.

U pacientů léčených nipokalimabem se vakcinace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je vakcinace živými nebo živými oslabenými vakcínami potřebná, je nutno tyto vakcíny podat nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce nipokalimabu.

Neživé vakcíny lze podávat podle potřeby kdykoli během léčby (viz body 4.5 a 5.1). Všechny vakcíny je nutno podávat v souladu s pokyny pro imunizaci.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,97 mg (300mg injekční lahvička) nebo 3,9 mg (1 200mg injekční lahvička) polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce k jednorázovému použití, což odpovídá 0,60 mg/ml. Polysorbáty mohou vyvolávat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv nipokalimabu na jiné léčivé přípravky

Při současném použití nipokalimabu je pravděpodobné, že dojde ke snížení systémové expozice léčivým přípravkům, které se váží na G imunoglobulinové (IgG) vazebné místo lidského neonatálního receptoru Fc (FcRn) (např. přípravky obsahující IgG, monoklonální protilátky založené na IgG, deriváty protilátek obsahující lidskou doménu Fc z podtřídy IgG nebo fúzní Fc proteiny).

Ve specializované klinické studii interakcí u zdravých účastníků snižoval nipokalimab (jednorázová dávka 30 mg/kg intravenózně) systémovou C_{max} a AUC fremanezumabu (monoklonální protilátka založená na úplném IgG) podávaného stejný den o 42 %, respektive o 66 %. Pokud se v této studii stejná dávka nipokalimabu podávala 14 dní po dávce fremanezumab, nebyla C_{max} fremanezumabu ovlivněna, zatímco jeho AUC byla snížena o 53 %.

V jiné specializované klinické studii interakcí u zdravých účastníků snižovalo současné podávání nipokalimabu (15 mg/kg intravenózně každé 2 týdny) a etanerceptu, což je fúzní Fc protein, systémovou expozici etanerceptu (C_{max} o přibližně 9 % a AUC o přibližně 28 %).

Pokud pacienti léčení nipokalimabem potřebují léčbu léčivými přípravky, které se váží na imunoglobulinové vazebné místo FcRn, doporučuje se, aby se tyto léčivé přípravky začaly podávat 2 týdny po předchozí dávce nipokalimabu.

Pokud je při péči o pacienta nezbytné dlouhodobé souběžné používání takovýchto léčivých přípravků, je třeba pečlivě pacienty sledovat s ohledem na sníženou účinnost takovýchto léčivých přípravků a zvážit vysazení nipokalimabu nebo použití jiných terapií.

Vliv jiných léčivých přípravků na nipokalimab

Výměna plazmy, imunoadsorpce a plazmaferéza mohou hladiny cirkulujícího nipokalimabu snižovat.

Vakcíny

U zdravých dobrovolníků (n = 16) byl hodnocen vliv nipokalimabu na T-lymfocytech závislou (Tdap) nebo na T-lymfocytech nezávislou (PPSV23) odpověď na vakcíny. Účastníci byli schopni dosáhnout odpovědi IgG specifických pro tyto vakcíny, ale hladiny protilátek IgG specifických pro vakcínu se během léčby nipokalimabem snížily a po ukončení léčby se vrátily na úroveň podobné kontrolní skupině (viz body 4.4 a 5.1).

U pacientů léčených nipokalimabem se vakcinace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je vakcinace živými nebo živými oslabenými vakcínami potřebná, je nutno tyto vakcíny podat nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce nipokalimabu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatričtí pacienti ve věku 12 let a starší s gMG
U dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších se mohou objevit stejné interakce, jaké byly pozorovány u dospělé populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití nipokalimabu u těhotných žen je jen omezené množství údajů. O použití nipokalimabu u těhotných žen s gMG nejsou k dispozici žádné údaje, a k dispozici jsou jen omezené údaje z otevřené klinické studie fáze 2 u 13 těhotných žen s vysokým rizikem hemolytické choroby plodu a novorozence, kde byl nipokalimab hodnocen ve druhém a třetím trimestru těhotenství. V této studii nevedlo podání nipokalimabu matkám k farmakologicky aktivním koncentracím u novorozenců nebo kojenců, a to v důsledku vysoké afinity nipokalimabu při neutrálním (extracelulárním) pH (viz bod 5.1).

Ve studii na zvířatech, kde se březím makakům jávským podával nipokalimab během pozdního prvního trimestru, druhého a třetího trimestru březosti, byly pozorovány velké, centrální placentární infarkty a trombóza mateřských spirálních tepen. V některých případech byly tyto nálezy spojeny se ztrátou plodu. Tato studie nicméně neukazuje na toxicitu pro matku ani na přímé či nepřímé škodlivé účinky na pre- nebo postnatální vývoj. U velmi mladých opic byla prokázána reverzibilní nipokalimabem navozená snížení hladin IgG (viz bod 5.3).

Léčba těhotných žen přípravkem Imaavy se má zvážit pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Jelikož se předpokládá, že nipokalimab bude u matek snižovat hladiny IgG protilátek, očekává se snížená pasivní ochrana novorozenců. Před podáním živých nebo živých oslabených vakcín kojencům, kteří byli *in utero* vystaveni nipokalimabu, je nutno zvážit rizika a přínosy.

Kojení

Existují omezené údaje naznačující, že nipokalimab podávaný během těhotenství se v kolostru a lidském mléce vylučuje v nízkých koncentracích až 8 dní po porodu.

Je známo, že mateřské IgG je přítomno v mateřském mléce během prvních dnů po porodu, přičemž se brzy poté snižuje na nízké úrovně: v důsledku toho nelze během tohoto krátkého období vyloučit riziko pro kojené dítě. Poté lze léčbu kojících žen přípravkem Imaavy zvážit, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Fertilita

O účinku nipokalimabu na fertilitu u lidí neexistují žádné údaje. Studie na zvířatech na škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Imaavy nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly svalové spasmy (12 %) a periferní edém (12 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Ve studiích fáze 2 a fáze 3 bylo nipokalimabem léčeno celkem 250 dospělých pacientů s gMG. Z nich bylo 205 pacientů léčeno ve studii fáze 3, včetně 98 pacientů ve dvojitě zaslepené fázi. Celkem bylo doporučené udržovací dávce (15 mg/kg každé 2 týdny, viz bod 4.2) po dobu nejméně 6 měsíců vystaveno 178 pacientů, přičemž 132 pacientů bylo exponováno po dobu nejméně 12 měsíců.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2 níže, klasifikovány podle třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA. V každé SOC jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence, přičemž nejčastější se uvádí první.

Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) nebo vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	Herpes zoster[1]	Časté
	Infekce močových cest*	Časté
	Infekce dolních dýchacích cest*[2]	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení lipidů*[3]	Velmi časté
	Snížení hladin sérového albuminu*	Velmi časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
	Bolest břicha[4]	Časté
	Nauzea	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spasmy	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém[5]	Velmi časté
	Pyrexie	Časté

* Viz odstavec Popis vybraných nežádoucích účinků

1 Zahrnuje herpes zoster a herpes zoster oticus; vyhodnocení a frekvence jsou založeny na dokončených, placebem kontrolovaných studiích fáze 2 a fáze 3 v několika hodnocených indikacích

2 Zahrnuje pneumonii a bronchitidu

3 Zahrnuje hypercholesterolemii, zvýšení lipoproteinu o nízké hustotě, zvýšení cholesterolu v krvi a hyperlipidemii.

4 Zahrnuje bolest břicha a bolest v horní části břicha

5 Zahrnuje periferní edém, edém a periferní otok

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 u gMG byla celková míra infekcí u pacientů ve skupině léčené nipokalimabem a u pacientů ve skupině léčené placebem stejná (42 [42,9 %] v každé skupině). Většina případů byla lehké závažnosti a nevedla k vysazení léčby nipokalimabem. Infekce močových cest byly hlášeny u 5 pacientů (5,1 %) ve skupině léčené nipokalimabem v porovnání s 0 pacienty (0 %) ve skupině léčené placebem. Případy infekce močových cest byly lehké (3 [3,1 %]) a středně těžké (2 [2,0 %]) závažnosti. Pneumonie a bronchitida byly hlášeny u 5 pacientů (5,1 %) ve skupině léčené nipokalimabem v porovnání se 2 pacienty (2,0 %) ve skupině léčené placebem.

Zvýšení lipidů

U dospělých a dospívajících pacientů s gMG, kteří dostávali nipokalimab, bylo u většiny pacientů pozorováno zvýšení lipidů. U dospělých mělo 30 % s léčbou související výrazně abnormální celkový cholesterol (≥ 6,2 mmol/l) v porovnání se 4 % ve skupině léčené placebem. Průměrná změna z výchozích hodnot u celkového cholesterolu, HDL a LDL nalačno vrcholila ve 4. týdnu, pak se snižovala a ke 24. týdnu byla setrvalá s průměrným zvýšením o 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l a 0,19 mmol/l, v uvedeném pořadí. Z pacientů s hodnotami LDL < 4,1 mmol/l před zahájením léčby mělo ve 24. týdnu 11,3 % pacientů léčených nipokalimabem hodnoty LDL ≥ 4,1 mmol/l ve srovnání se 4,6 % pacientů léčených placebem. Viz bod 4.4.

Snížené hladiny sérového albuminu

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii fáze 3 u gMG byla průměrná procentuální změna (SD) oproti výchozí hodnotě hladin sérového albuminu během dvojitě zaslepené fáze -8,4 % (5,27 %) ve 2. týdnu a -7,2 % (5,37 %) ve 24. týdnu u pacientů léčených nipokalimabem v porovnání s -0,5 % (6,29 %) ve 2. týdnu a -2,1 % (7,08 %) ve 24. týdnu u pacientů léčených placebem. Žádný pacient neměl hladinu sérového albuminu pod dolním laboratorním limitem normálních hodnot (LLN = 33 g/l) ve dvojitě zaslepené fázi nebo výrazně nízké hladiny sérového albuminu (≤ 20 g/l) ve dvojitě zaslepené nebo otevřené fázi.

Pediatrická populace

Bezpečnost nipokalimabu byla hodnocena v otevřené studii zahrnující dospívající pacienty s gMG ve věku 12 let a starší (n = 8) po dobu až 24 týdnů (viz bod 5.1). Mezi dospělými a dospívajícími pacienty nebyly v bezpečnostním profilu pozorovány žádné velké rozdíly. Zvýšené hladiny lipidů u dospívajících měly podobný trend jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly podávány jednorázové dávky až 60 mg/kg bez toxicity omezující dávku. Žádné specifické známky a příznaky předávkování nipokalimabem nejsou známy. Při předávkování se doporučuje pacienty pečlivě sledovat s ohledem na jakékoli nežádoucí účinky a ihned zavést příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbu.

5. FHARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AL03.

Mechanismus účinku

Nipokalimab je lidská monoklonální protilátka typu IgG1, která se s vysokou specificitou a s vysokou afinitou specificky zaměřuje na vazebné místo Fc pro IgG na FcRn jak při neutrálním (extracelulárním), tak i kyselém pH (intracelulárním), což vede ke snížení cirkulujícího IgG, včetně autoprotilátek IgG, aniž by byly ovlivněny jiné imunoglobuliny (IgA, IgE nebo IgM). Nipokalimab nevykazoval žádný klinicky relevantní vliv na cirkulující hladiny albuminu, který se na FcRn váže na jiném místě.

Autoprotilátky IgG jsou základní příčinou patogeneze MG. Autoprotilátky IgG narušují neuromuskulární přenos vazbou na AChR, MuSK nebo LRP4.

Nipokalimab snižuje placentární přenos IgG z matky na plod (viz bod 4.6).

Farmakodynamické účinky

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s gMG vedlo intravenózní podávání nipokalimabu v režimu doporučeného dávkování (viz bod 4.2) během 2 týdnů od zahájení léčby k významnému rychlému snížení celkových koncentrací IgG v séru o 75 % v porovnání s výchozími hodnotami, což bylo od 4. do 24. týdne následováno setrvalým snížením o přibližně 70 % v porovnání s výchozími hodnotami. Podobná na dávce závislá snížení byla pozorována u všech podtříd IgG (IgG1, IgG2, IgG3 a IgG4).

Imunizace (očkování)

Vliv nipokalimabu na T-lymfocytech závislou (Tdap) a na T-lymfocytech nezávislou (PPSV23) odpověď na vakcínu byla hodnocena v randomizované otevřené studii u zdravých účastníků (n = 15 pro kontrolní látku, n = 16 pro nipokalimab). Ve skupině s nipokalimabem dostali účastníci nipokalimab v nultém týdnu (30 mg/kg i.v.), ve 2. týdnu (15 mg/kg i.v.) a ve 4. týdnu (15 mg/kg i.v.), přičemž Tdap a PPSV23 byly podány subkutánně 3 dny po první dávce nipokalimabu.

Účastníci byli schopni dosáhnout odpovědi IgG specifické pro tyto vakcíny, ale hladiny protilátek IgG specifických pro vakcínu se během léčby nipokalimabem snížily, po ukončení léčby se vrátily na úroveň podobné kontrolní skupině. Hladiny IgG specifické proti TT (tetanový toxoid) jsou uvedeny v tabulce 3. U účastníků, kteří dostávali nipokalimab, hladiny IgG specifického proti TT (tetanový toxoid) vykázaly maximální odpověď ve 2. týdnu, ve 4. týdnu poklesly a poté se do 16. týdne zvyšovaly, 12 týdnů po poslední dávce nipokalimabu podané ve 4. týdnu. Hladiny IgG specifického proti PCP (pneumokokový kapsulární polysacharid) v čase vykazovaly podobný průběh. Viz body 4.4 a 4.5.

Tabulka 3: Hladiny IgG proti TT (průměr±SE) v průběhu času

Časový bod	**Nipokalimab (n = 16) IU/ml**	**Kontrola (n = 15) IU/ml**
Výchozí hodnota	1,97±0,612	2,38±0,538
Týden 2	3,38±0,325	4,92±0,619
Týden 4	1,63±0,269	4,56±0,591
Týden 8 (4 týdny po poslední dávce)	2,39±0,491	3,87±0,538
Týden 16 (12 týdnů po poslední dávce)	2,53±0,223	3,20±0,474

Imunogenita

Protilátky proti léčivu byly obecně detekovány v nízkém titru. Nicméně žádný důkaz vlivu protilátek proti léčivu na farmakokinetiku, farmakodynamiku, účinnost ani bezpečnost pozorován nebyl.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie MOM-M281-011 (dospělí)

Bezpečnost a účinnost nipokalimabu při léčbě dospělých s gMG byly hodnoceny ve 24týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Pacientům účastnícím se této studie bylo následně umožněno vstoupit do otevřené prodlužovací fáze, během níž všichni pacienti dostávali nipokalimab.

Do této studie byli zařazováni pacienti, kteří při screeningu splňovali následující hlavní kritéria:
- klinická klasifikační třída II až IV podle Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- celkové skóre MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) ≥ 6
- před zahájením na stabilní dávce standardní terapie, zahrnující inhibitory acetylcholinesterázy (AChE), steroidy nebo nesteroidní imunosupresivní terapie (NSIST), buď v kombinaci, nebo samostatně.

Bylo randomizováno celkem 196 pacientů (s protilátkami nebo bez nich), kteří dostávali buď nipokalimab plus standardní terapie (n = 98) nebo placebo plus standardní terapie (n = 98). Z nich byli 153 pacienti pozitivní na protilátky (n = 77 u nipokalimabu, n = 76 u placeba). Pacienti byli léčeni nipokalimabem v režimu doporučeného dávkování (viz bod 4.2).

Ze 153 na protilátky pozitivních pacientů bylo 88 % pozitivních na protilátky proti AChR, 10 % bylo pozitivních na protilátky proti MuSK a 2 % byla pozitivní na protilátky proti LRP4. Výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými skupinami podobné, včetně mediánu věku při screeningu (52 [20-81] let, 24 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let), mediánu doby od diagnózy (6 [0-38] let), pohlaví (60 % ženy) a rasy (63 % běloši, 32 % Asijci). Průměr celkového skóre MG-ADL byl 9,2 a průměr celkového skóre Quantitative Myasthenia Gravis byl 15,4.

Při zahájení bylo více než 97 % v každé léčebné skupině na stabilní základní standardní terapii. Během léčby bylo 85 % na inhibitorech AChE, 66 % bylo na steroidech a 54 % byla na nesteroidních imunosupresivních terapiích (NSIST) ve stabilních dávkách.

Účinnost nipokalimabu byla měřena pomocí stupnice Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), která hodnotí vliv gMG na každodenní fungování. Celkové skóre se pohybuje od 0 do 24, přičemž vyšší skóre ukazují na výraznější zhoršení. V této studii byla odpověď MG-ADL definována jako snížení celkového skóre MG-ADL o ≥ 2 body v porovnání s výchozí hodnotou. Účinnost nipokalimabu byla rovněž měřena pomocí celkového skóre Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), které měří svalovou slabost. Celkové možné skóre se pohybuje od 0 do 39, kde vyšší skóre ukazuje na výraznější zhoršení. Odpověď QMG byla definována jako snížení celkového skóre OMG o ≥ 3 body v porovnání s výchozí hodnotou.

Klíčové výsledky účinnosti ohledně primárních a hlavních sekundárních cílových parametrů hodnocení použitých ve studii jsou uvedeny v tabulce 4. Byl pozorován statisticky významný rozdíl ve změnách MG-ADL a QMG z výchozích hodnot upřednostňující nipokalimab.

Tabulka 4: Souhrn primárních a klíčových sekundárních klinických odpovědí

	Nipokalimab (n = 77) průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců (SE)	**Placebo (n = 76) průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců (SE)**	**Změna navozená nipokalimabem ve srovnání s placebem průměrná hodnota rozdílu metodou nejmenších čtverců (95% CI)**	**p-hodnota**
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 respondér na základě průměrné změny ve 22., 23. a 24. týdnu[3]	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9; 31,5)	0,021
MG-ADL respondér od 4. do 24. týdne[4]	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7; 44,4)	
≥ 50% zlepšení MG-ADL na základě průměrné změny ve 22., 23. a 24. týdnu[5]	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0; 36,6)	-

1 Průměrná změna z výchozích hodnot ve 22., 23. a 24. týdnu

2 Průměrná změna z výchozích hodnot ve 22. a 24. týdnu

3 Průměrná změna ve 22., 23. a 24. týdnu je nejméně 2bodové zlepšení z výchozích hodnot.

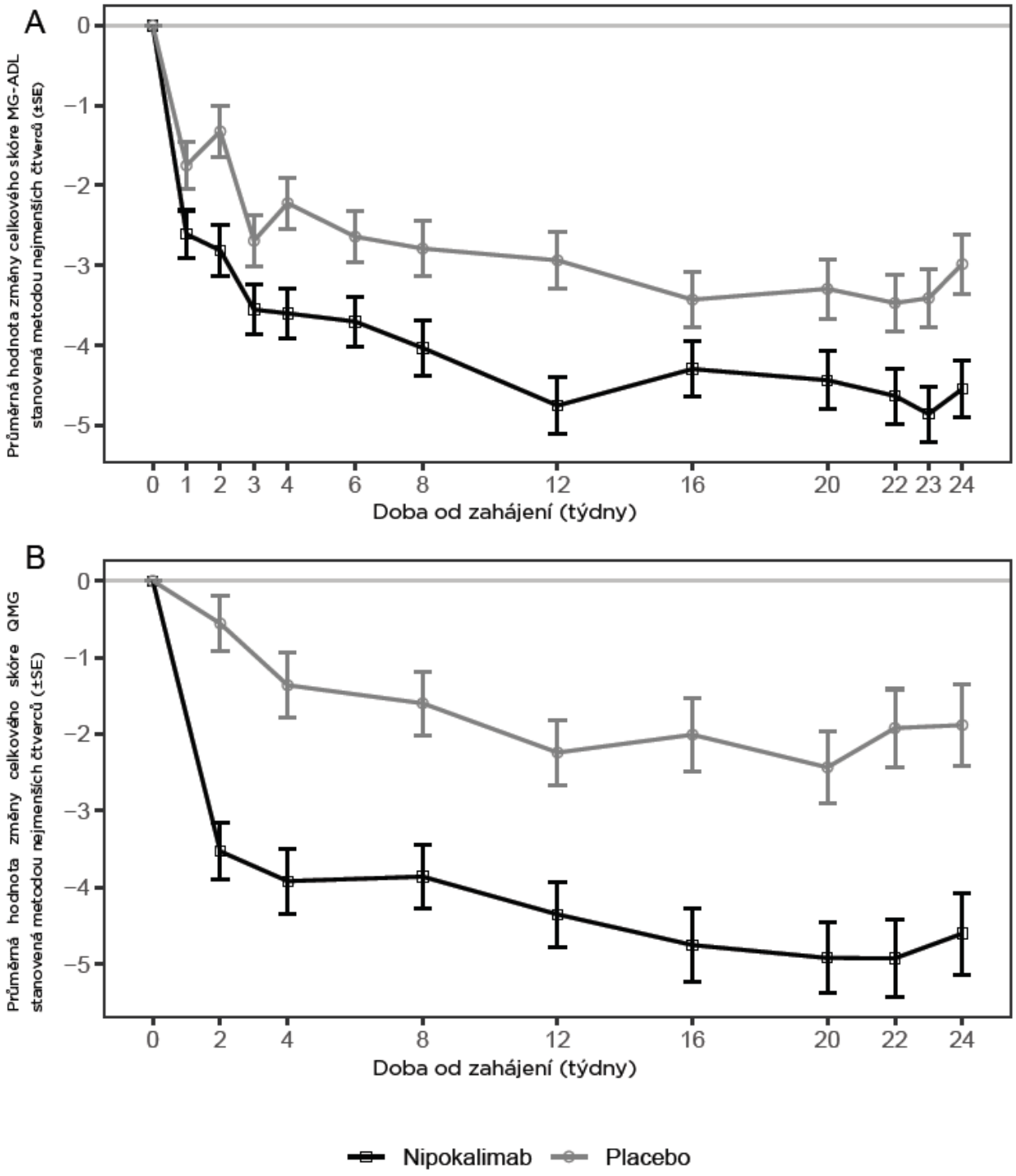
4 Nejméně 2bodové zlepšení celkového skóre MG-ADL ve 4. a 24. týdnu a nejméně 2bodové zlepšení v 6. až 23. týdnu, přičemž nebyly povoleny více než 2 po sobě jdoucí odchylky (zlepšení o méně než 2 body).

5 Průměrná změna ve 22., 23. a 24. týdnu je nejméně 50% zlepšení z výchozích hodnot.

Odpověď v čase (dvojitě zaslepená fáze)
Zlepšení při léčbě nipokalimabem v porovnání s placebem byla pozorována do 24. týdne.

Časový průběh odpovědi s ohledem na primární cílový parametr účinnosti (MG-ADL) a klíčový sekundární cílový parametr účinnosti (QMG) je uveden na obrázku 1.

Obrázek 1: Průměrná hodnota změny celkového skóre MG-ADL (A) a celkového skóre QMG z výchozích hodnot (B) za 24 týdnů



V průběhu času dosáhl setrvalých odpovědí MG-ADL (zlepšení ≥ 2 body od 2. do 24. týdne) a QMG (zlepšení ≥ 3 body od 2. do 24. týdne) větší podíl pacientů ve skupině léčené nipokalimabem (45,5 %, respektive 33,8 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (21,1 %, respektive 7,9 %).

Odpověď v čase (otevřená prodloužená fáze)
Ze 153 pacientů pozitivních na protilátky, účastnících se dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fáze vstoupilo 137 do otevřené prodloužené fáze, kde byli léčeni nipokalimabem. V době analýzy bylo u pacientů, kteří původně během dvojitě zaslepené fáze dostávali nipokalimab a dostávali jej nadále během prvních 48 týdnů (n = 52) a 84 týdnů (n = 20) otevřené prodloužené fáze, průměrné zlepšení celkových skóre MG-ADL a QMG zachováno.

Pediatrická populace

Studie 80202135MYG2001 (kohorta dospívajících)

Farmakodynamika, farmakokinetika a účinnost nipokalimabu při léčbě gMG u dospívajících pacientů jsou v probíhající otevřené studii hodnoceny ve 24. týdnu.

Hlavní kritéria pro zařazení do studie jsou následující:
- klinická klasifikační třída II až IV podle MGFA
- pozitivita na autoprotilátky proti AChR nebo MuSK
- před screeningem na stabilní dávce standardní terapie, zahrnující inhibitory AChE, steroidy nebo nesteroidní imunosupresivní terapie (NSIST), buď v kombinaci, nebo samostatně.

Osm pacientů mělo při screeningu medián věku 13,5 roku (rozmezí 12 až 16 let) a medián doby od diagnózy 3,6 roku (rozmezí 0,8 až 11,5). Sedm pacientů byly dívky; 5 bylo Asijců, 1 byl černoch a u 2 nebyla rasa známa. Průměr (SD) celkového skóre MG-ADL při zahájení byl 4,4 (2,26) a průměr (SD) celkového skóre QMG byl 13,3 (4,13). Všichni pacienti byli pozitivní na protilátky proti AChR. Při zahájení byli 4 pacienti ve stabilních dávkách léčeni inhibitory AChE, 6 bylo léčeno steroidy a 7 bylo léčeno NSIST.

Do 24. týdne bylo hodnoceno a dostávalo nipokalimab v režimu doporučených dávek sedm z 8 dospívajících pacientů (viz bod 4.2). Primárním cílovým parametrem hodnocení byl účinek nipokalimabu na celkové sérové IgG. Ve 24. týdnu byl medián snížení celkového IgG před dávkou z výchozích hodnot (n = 7) 73,3 %, což je konzistentní se snížením IgG pozorovaným ve studii u dospělých s gMG. Průměrná hodnota (SD) změny MG-ADL ve 24. týdnu byla -2,57 (0,535) a průměrná hodnota změny QMG ve 24. týdnu byla -4,93 (3,81).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Imaavy jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě myasthenie gravis (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Průměrná hodnota (SD) distribučního objemu je 2,84 (0,63) litru neboli 0,0359 (0,0087) l/kg.

Biotransformace

Předpokládá se, že nipokalimab se proteolytickými enzymy degraduje na malé peptidy a aminokyseliny stejnými katabolickými cestami jako endogenní IgG.

Eliminace

Nipokalimab vykazuje farmakokinetiku závislou na koncentraci. Po jednorázovém intravenózním podání 15 mg/kg nipokalimabu je průměrná clearance 0,0627 l/h a poločas je 29,3 hodiny. Po ukončení podávání se koncentrace IgG v séru obnovily směrem k výchozím hodnotám za přibližně 8 týdnů.

Linearita/nelinearita

Nipokalimab vykazuje nelineární, na dávce závislou farmakokinetiku. Po jednorázové intravenózní infuzi nipokalimabu v dávkách pohybujících se od 0,3 do 60 mg/kg u zdravých účastníků se C_{max} zvyšovala v závislosti na dávce, zatímco AUC se zvyšovala nadproporčně.

V důsledku relativně krátkého poločasu nipokalimabu nevede opakované podání v souladu s doporučenou udržovací dávkou (viz bod 4.2) v průběhu času k žádné akumulaci léčiva.

Zvláštní populace

Pediatrická populace
Farmakokinetika nipokalimabu byla hodnocena u dospívajících pacientů ve věku 12 až 17 let s gMG (n = 8). Po léčbě nipokalimabem v režimu doporučeného dávkování (viz bod 4.2) byly pozorované sérové koncentrace nipokalimabu u dospělých a dospívajících pacientů s gMG srovnatelné (tabulka 5).

Tabulka 5: Koncentrace nipokalimabu v séru u dospělých a dospívajících pacientů s gMG

Časový bod	**Parametr expozice**	**Dospívající (n = 8) medián (rozmezí IQ)**	**Dospělí (n = 97) medián (rozmezí IQ)**
Zahajovací dávka	$C_{eoi,ld}$ (µg/ml)	701 (673; 922)	864 (774; 1 000)
	$C_{min,ld}$ (µg/ml)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Udržovací dávky	$C_{eoi,ss}$ (µg/ml)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
	$C_{min,ss}$ (µg/ml)	BQL	BQL

BQL = pod kvantifikačním limitem (tj. < 0,01 µg/ml); $C_{eoi,ld}$ = koncentrace na konci infuze po zahajovací dávce 30 mg/kg; $C_{min,ld}$ = koncentrace před podáním dávky ve 2. týdnu po zahajovací dávce 30 mg/kg; $C_{eoi,ss}$ = koncentrace na konci infuze v rovnovážném stavu po udržovacích dávkách 15 mg/kg každé dva týdny; $C_{min,ss}$ = koncentrace před podáním dávky v rovnovážném stavu po udržovacích dávkách 15 mg/kg každé dva týdny, IQ = mezikvartilové rozpětí.

Starší osoby
Klinické studie s nipokalimabem nezahrnovaly dostatečné počty pacientů ve věku 65 let a starších, aby bylo možno stanovit, zda odpovídají jinak než mladší dospělí pacienti. U pacientů ve věku ≥ 65 let nebyly v porovnání s pacienty ve věku < 65 let pozorovány žádné zjevné rozdíly v clearance a distribučním objemu, což naznačuje, že u starších pacientů není úprava dávky potřebná (viz bod 4.2).

Věk, pohlaví a etnicita
Analýzy populační farmakokinetiky hodnotící vliv věku, pohlaví a rasy žádný klinicky relevantní vliv těchto kovariát na expozice nipokalimabu nenaznačují.

Tělesná hmotnost
Tělesná hmotnost má vliv na systémovou expozici nipokalimabu. Doporučené dávkování založené na tělesné hmotnosti (v mg/kg) odpovídá rozdílům v tělesné hmotnosti pacienta.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly žádné formální studie provedeny. Nepředpokládá se, že by porucha funkce ledvin měla na farmakokinetiku nipokalimabu vliv. Na základě analýzy populační farmakokinetiky, která zahrnovala pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, neměly renální funkce na zdánlivou clearance nipokalimabu žádný klinicky relevantní vliv. U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné formální studie provedeny. Nipokalimab se enzymy cytochromu P450 nemetabolizuje, a proto se nepředpokládá, že by porucha funkce jater měla na farmakokinetiku nipokalimabu vliv. Na základě analýzy populační farmakokinetiky, která zahrnovala účastníky s lehkou a omezený počet účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater, nebyl na zdánlivou clearance nipokalimabu zjištěn žádný klinicky relevantní vliv. U pacientů s poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

V 6měsíční studii s opakovanými dávkami u jalových samic makaků jávských nedošlo k žádným s nipokalimabem souvisejícím nežádoucím účinkům na samčí a samičí plodnost, pokud byly hodnoceny podle změn na reprodukčních orgánech (hmotnost a histopatologie orgánu). Všechny samice a 80 % samců při nejvyšší testované dávce během 6měsíčního období ošetřování, kdy byly hodnoceny hladiny expozice dosahující až 44násobku hladiny expozice očekávané u pacientů léčených doporučenou udržovací dávkou, pohlavně dozrálo (viz bod 4.2).

V pokročilé pre- a postnatální vývojové studii, kde byly březí samice makaků jávských intravenózně vystaveny nipokalimabu během pozdní fáze prvního, druhého a třetího trimestru březosti, 16 % (4/25) placent vykázalo velké centrální infarzace placenty a trombózu mateřských spirálních arterií. Tři ze 4 případů infarzace placenty byly spojeny se ztrátou plodu ve druhém nebo třetím trimestru. Infarzace placenty mohou souviset s mateřskou imunogenitou u březích samic makaků jávských. Klinická relevance těchto zjištění není známa. Hladiny expozice nipokalimabu (AUC) u březích samic makaků jávských dosahovala nejméně 5- až 24násobku předpokládané hladiny expozice u netěhotných žen na základě režimu podávání v doporučených udržovacích dávkách (viz bod 4.2). Nebyly zjištěny žádné obavy týkající se pre- nebo postnatálního vývoje. Plody a novorozená mláďata od ošetřovaných samic vykazovaly zanedbatelné expozice mateřského nipokalimabu, ale při narození měly nízké hladiny IgG. Hladiny IgG se u novorozených mláďat během 6 měsíců upravily. Nedošlo k žádnému nežádoucímu vlivu na imunitní funkce mláďat ošetřovaných samic, jak bylo vyhodnoceno pomocí stanovení protilátkové odpovědi závislé na T-lymfocytech (T-cell Dependent Antibody Response assay).

Mutagenní potenciál nipokalimabu nebyl hodnocen; nicméně se neočekává, že by monoklonální protilátky narušovaly DNA nebo chromozomy.

Studie kancerogenity nebyly s nipokalimabem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin-hydrochlorid
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po naředění

Z mikrobiologického hlediska, ledaže by způsob ředění vylučoval riziko mikrobiální kontaminace, musí být připravený naředěný roztok (viz bod 6.6) použit ihned. Pokud se nepoužije ihned, jsou doba a podmínky uchovávání naředěného roztoku v odpovědnosti uživatele. Pokud není okamžité podání možné, lze naředěný roztok uchovávat v chladničce po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C s dalšími 12 hodinami uchovávání při pokojové teplotě, včetně doby podávání infuze, při teplotě 15 °C až 30 °C. Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,62 ml koncentrátu pro infuzní roztok v injekční lahvičce k jednorázovému použití ze skla třídy I s elastomerní zátkou s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 300 mg nipokalimabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6,5 ml koncentrátu pro infuzní roztok v jednorázové injekční lahvičce k jednorázovému použití ze skla třídy I s elastomerní zátkou s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 1 200 mg nipokalimabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Obsah injekční lahvičky k jednorázovému použití přípravku Imaavy je nutno před podáním naředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Příprava
Pomocí aseptické techniky infuzní roztok připravte následujícím způsobem:

- Vypočítejte dávku (mg), potřebný celkový objem (ml) koncentrátu a počet injekčních lahviček potřebných podle pacientovy stávající tělesné hmotnosti na doporučenou zahajovací jednorázovou dávku 30 mg/kg nebo 15 mg/kg u následných dávek podávaných každé 2 týdny. Každá injekční lahvička obsahuje roztok o koncentraci 185 mg/ml.
- Zkontrolujte, zda je roztok v každé injekční lahvičce bezbarvý až mírně nahnědlý, čirý až slabě opalizující a bez viditelných částic. Nepoužívejte jej, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou patrné viditelné částice (roztok je jiný než bezbarvý nebo mírně nahnědlý). Injekční lahvičkou netřepejte.
- Z injekční lahvičky (injekčních lahviček) opatrně natáhněte vypočítaný objem koncentrátu. Všechnu nepoužitou část z injekčních lahviček zlikvidujte.
- Celý objem nataženého koncentrátu nařeďte tak, že jej přidáte do infuzního vaku obsahujícího 250 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) u pacientů s tělesnou hmotností 40 kg nebo více nebo 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) u pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Používejte pouze infuzní vaky vyrobené z polyolefinu, polypropylenu nebo polyvinylchloridu.
- Roztok promíchejte tak, že infuzní vak nejméně 10krát jemně obrátíte. Infuzním vakem netřepejte.
- Vizuálně zkontrolujte, zda se vytvořil jednolitý roztok. Nepoužívejte jej, pokud jsou přítomny pevné částice nebo došlo ke změně barvy.

Podávání

- Naředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzního setu s in-line nebo add-on, sterilním, nepyrogenním filtrem s nízkou vazbou bílkovin vyrobeným z polyethersulfonu nebo polysulfonu (velikost pórů 0,2 mikrometru nebo méně). Aplikační sety musí být vyrobeny z polybutadienu, polyethylenu, polyurethanu, polypropylenu nebo polyvinylchloridu.
- Naředěný koncentrát nepodávejte infuzí stejnou intravenózní linkou současně s jinými léčivy.
- Infuzi podávejte intravenózně po dobu přibližně 30 minut v případě zahajovací dávky (30 mg/kg) a přibližně 15 minut v případě následujících dávek (15 mg/kg).
- Pokud se během podávání objeví nežádoucí účinek, lze podle rozhodnutí zdravotnického pracovníka infuzi zpomalit nebo zastavit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1989/001

EU/1/25/1989/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. listopadu 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu/en.