

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Imaavy[®]
nipocalimabe

Solução para Diluição para Infusão

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão com 185 mg/mL de nipocalimabe em frasco com 1,62 mL ou frasco com 6,5 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 300 mg de nipocalimabe em 1,62 mL de solução para diluição para infusão.

Excipientes: cloridrato de L-arginina, L-histidina, monohidrocloro de L-histidina monoidratado, L-metionina, polissorbato 80, sacarose, água para injeções.

Cada frasco contém 1200 mg de nipocalimabe em 6,5 mL de solução para diluição para infusão.

Excipientes: cloridrato de L-arginina, L-histidina, monohidrocloro de L-histidina monoidratado, L-metionina, polissorbato 80, sacarose, água para injeções.

INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Imaavy[®] é indicado como um complemento à terapia padrão para o tratamento de Miastenia Gravis generalizada (MGg) em adultos (≥ 18 anos) e pacientes adolescentes (12 a < 18 anos) que são positivos para anticorpos (anti-receptor de acetilcolina [AChR], anti-tirosina quinase músculo-específica [MuSK], ou anti-proteína-4 relacionada ao receptor de lipoproteína baixa densidade [LRP4]).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Miastenia Gravis generalizada (MGg)

Adultos

A eficácia de **Imaavy**[®] para o tratamento de miastenia gravis generalizada (MGg) em adultos que são anticorpos positivos (anti-receptor de acetilcolina [AChR], anti-tirosina quinase músculo-específica [MuSK], anti-LRP4) foi estabelecida em um estudo controlado por placebo de 24 semanas, fase 3, multicêntrico, randomizado e duplo-cego (Estudo MGg 1; NCT04951622). O estudo incluiu pacientes que atenderam aos seguintes critérios na triagem:

- Classificação clínica classe II a IV da *Miastenia Gravis Foundation of America* (MGFA)
- Atividades da Vida Diária com Miastenia Gravis (MG-ADL) com pontuação total de ≥ 6
- Em dose estável de tratamento padrão (SOC) antes da linha de base, incluindo terapia com inibidores de acetilcolinesterase (AChE), esteroides ou imunossuppressores não-esteroidais, em combinação ou isoladamente

Um total de 196 pacientes foram randomizados e receberam **Imaavy**[®] + SOC (n=98) ou placebo + SOC (n=98). Os pacientes foram tratados com **Imaavy**[®] no regime de dosagem recomendado (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Houve 153 pacientes positivos para anticorpos (n=77 para **Imaavy**[®], n=76 para placebo). Desses, 88% foram anticorpos positivos para AChR, 10% foram anticorpos positivos para MuSK e 2% foram anticorpos positivos para LRP4. As características da linha de base foram similares entre os grupos de tratamento. Os pacientes tinham uma idade mediana de 52 anos na triagem (faixa de 20 a 81 anos) e a mediana de tempo desde o diagnóstico de 6 anos. 60,1% eram do sexo feminino; e 62,7% brancos; 32,0% asiáticos; 1,3% negros ou afro-americanos; 0,7% índios americanos ou nativos do Alasca; e 3,3% não relatados. A mediana da pontuação total de MG-ADL foi de 9 e a mediana da pontuação total do teste Qualitativo de Miastenia Gravis (QMG) foi de 15.

Na linha de base, mais de 97% em cada grupo de tratamento estavam em terapia SOC de fundo estável. Oitenta e cinco por cento estavam em terapia com inibidores de AChE, 66% estavam em terapia com esteroides e 54% estavam em terapias com imunossuppressores não-esteroidais em doses estáveis.

A eficácia de **Imaavy**[®] foi medida usando a escala MG-ADL, que avalia o impacto da MGg nas funções diárias de 8 sinais ou sintomas que são tipicamente afetados na MGg. Cada item é avaliado em uma escala de 4 pontos em que uma pontuação de 0 representa a função normal e uma pontuação de 3 representa perda de capacidade para executar essa função. Uma pontuação total varia de 0 a 24, com as pontuações mais altas indicando mais comprometimento.

A eficácia de **Imaavy**[®] também foi medida usando a pontuação total de QMG. O QMG é um sistema de classificação categórica de 13 itens que avalia a fraqueza muscular. Cada item é avaliado em uma escala de 4 pontos em que uma pontuação de 0 representa sem fraqueza e uma pontuação de 3 representa fraqueza grave. Uma pontuação total varia de 0 a 39, onde pontuações mais altas indicam comprometimento mais grave.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração média na pontuação total de MG-ADL a partir da linha de base ao longo das Semanas 22, 23 e 24 em pacientes com MGg positivos para anticorpos. Uma diferença estatisticamente significativa favorecendo **Imaavy**[®] foi observada na alteração de MG-ADL em relação à linha de base (-4,70 no grupo tratado com **Imaavy**[®] vs. -3,25 no grupo tratado com placebo [p=0,002]).

Um desfecho secundário importante foi a alteração média na pontuação QMG da linha de base ao longo das semanas 22 e 24 em pacientes com MGg positivos para anticorpos. Uma diferença estatisticamente significativa favorecendo **Imaavy**[®] foi observada na alteração de QMG a partir da linha de base (-4,86 no grupo tratado com **Imaavy**[®] vs -2,05 no grupo tratado com placebo [p=0,001]).

Os resultados da análise de MG-ADL e QMG são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Alteração média da linha de base no escore total de MG-ADL e pontuação total de QMG no Estudo 1 de MGg

	Imaavy [®] (n=77) Média de LS (SE)	Placebo (n=76) Média de LS (SE)	Alteração de Imaavy [®] em relação à diferença média de LS do placebo (IC de 95%)
MG-ADL ¹	-4,70 (0,329)	-3,25 (0,335)	-1,45 (-2,38; -0,52)
QMG ²	-4,86 (0,504)	-2,05 (0,499)	-2,81 (-4,22; -1,41)

Legenda: Mg-ADL = Atividades da Vida Diária com Miastenia Gravis; QMG = teste Qualitativo de Miastenia Gravis; média de LS = Média dos mínimos quadrados; SE = Erro padrão; IC = Intervalo de confiança

¹ alteração média da linha de base ao longo das semanas 22, 23 e 24

² alteração média da linha de base ao longo das semanas 22 e 24

Outros pontos finais secundários importantes, com base na pontuação total de MG-ADL, estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Desfechos secundários importantes do MG-ADL no Estudo MGg 1

	Nipocalimabe (n=77)	Placebo (n=76)	Nipocalimabe – Diferença de placebo (IC de 95%)	Valor de p
MG-ADL respondedor com base na alteração média ao longo das Semanas 22, 23, e 24 ¹	68,8%	52,6%	16,2 (0,9 - 31,5)	0,021

MG-ADL respondedor na Semana 1 ou 2 ²	62,3%	53,9%	8,4 (-7,2 - 24,0)	0,234
Resposta terapêutica sustentada ³	55,8%	26,3%	29,5 (14,7 - 44,4)	NA ⁵
≥50% de melhoria em MG-ADL com base na mudança média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 ⁴	46,8%	25,0%	21,8 (7,0 - 36,6)	NA ⁵

¹ A mudança média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 é pelo menos uma melhoria de 2 pontos a partir da linha de base.

² Melhoria de pelo menos 2 pontos na Semana 1 e/ou Semana 2.

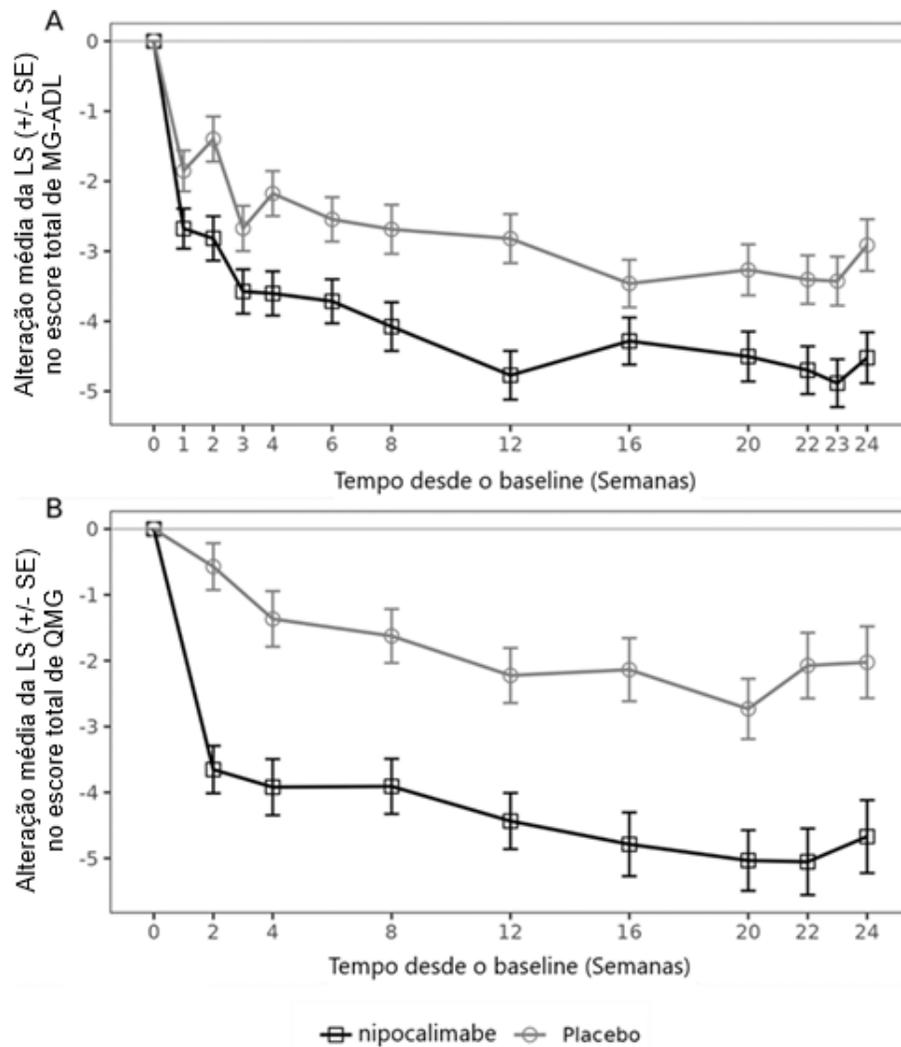
³ Melhoria de pelo menos 2 pontos na pontuação total de MG-ADL na Semana 4 e na Semana 24, e melhoria de pelo menos 2 pontos na Semana 6 até a Semana 23 com não mais do que 2 excursões não consecutivas (melhoria menor que 2 pontos) permitidas.

⁴ A mudança média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 é pelo menos uma melhoria de 50% em relação à linha de base.

⁵ O teste estatístico formal não foi realizado.

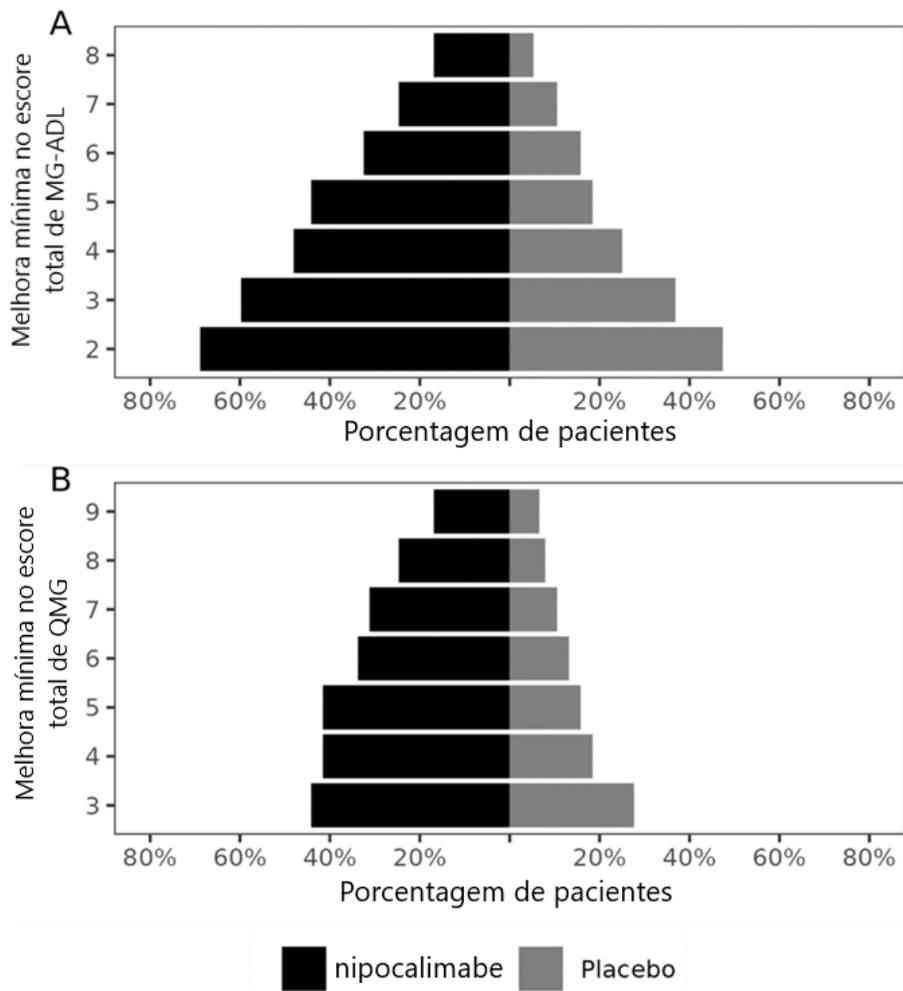
A Figura 1 mostra o curso de tempo de resposta para a medida de eficácia primária (MG-ADL) e a medida de eficácia secundária importante (QMG).

Figura 1: Alteração média dos mínimos quadrados da linha de base na pontuação total de MG-ADL (A) e na pontuação total de QMG (B) ao longo de 24 semanas de estudo



A Figura 2 mostra a distribuição da resposta no MG-ADL e QMG após 24 semanas de infusão com **Imaavy**[®].

Figura 2: Distribuição cumulativa de melhora na pontuação total de MG-ADL (A) e na pontuação total de QMG (B) na Semana 24 do Estudo 1



Ao longo do tempo, uma proporção maior de pacientes alcançou respostas de MG-ADL e QMG sustentadas (melhora ≥ 2 pontos e > 3 pontos, respectivamente até a Semana 24) em pacientes tratados com nivalimabe (45,5% e 33,8%, respectivamente) em comparação com participantes tratados com placebo (21,1% e 7,9%, respectivamente).

Qualidade de vida relacionado à saúde

As diminuições na alteração média na pontuação total de MG-QoL15r ao longo do tempo desde a linha de base até a Semana 24 favoreceram numericamente os pacientes tratados com nivalimabe em comparação com placebo. Com base nas pontuações totais de fadiga de Neuro-QoL, pacientes tratados com nivalimabe também apresentaram uma fadiga numericamente menor ao longo do tempo desde a linha de base até a Semana 24 em comparação com placebo. Todas as 5 dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) medidas pelo EQ-5D-5L melhoraram ao longo das 24 semanas da fase duplo-cega. Melhorias na média do índice de estado de saúde do EQ-5D-5L e escala analógica visual ao longo do tempo desde a linha de base até a Semana 24 favoreceram numericamente o nivalimabe em comparação com placebo.

Resposta ao longo do tempo (fase de extensão aberta; em andamento)

Dos 153 pacientes positivos para anticorpos na fase controlada por placebo duplo-cega, 137 entraram na fase de extensão aberta para receber nivalimabe. No momento da análise inicial, em pacientes que inicialmente receberam nivalimabe durante a fase duplo-cega e continuaram a receber nivalimabe durante as primeiras 48 semanas da fase de extensão aberta (n=20), as melhorias médias nas pontuações totais de MG-ADL e QMG foram mantidas.

Adolescentes com MGg

A farmacodinâmica, farmacocinética e eficácia de **Imaavy**[®] para o tratamento de miastenia gravis generalizada (MGg) em adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade) que são anticorpos positivos (anti-AChR e anti-MuSK) foram avaliadas em 24 semanas em um estudo aberto de fase 2/3 (Estudo MGg 2; NCT05265273).

O estudo incluiu pacientes que atenderam aos seguintes critérios na triagem:

- Classificação clínica de MGFA classe II a IV
- Positivo para anticorpos para AChR ou MuSK
- Em dose estável de terapia SOC antes da triagem, incluindo inibidores de AChE, esteroides ou imunossuppressores não-esteroidais, em combinação ou sozinhos

Sete pacientes adolescentes receberam **Imaavy**[®] no regime de dosagem recomendado (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR") ao longo de 24 semanas. Os pacientes tinham uma idade mediana de 14 anos na triagem (faixa de 12 a 16 anos) e um tempo mediano desde o diagnóstico de 3 anos. Seis pacientes eram do sexo feminino; 4 eram asiáticos, 1 era negro e 2 eram de raça desconhecida. A mediana da pontuação total de MG-ADL na linha de base foi 3,5 e a pontuação média total de QMG foi 14. Todos os pacientes foram positivos para o anticorpo anti-AChR.

Na linha de base, 3 pacientes estavam em terapia com inibidores de AChE, 5 estavam em terapia com esteroides e 6 estavam em terapia com imunossuppressores não-esteroidais em doses estáveis.

O desfecho primário foi o efeito de **Imaavy**[®] sobre a IgG sérica total. Na semana 24, a redução percentual mediana pré-dose da IgG total a partir da linha de base (n=5) foi de 70%, consistente com a redução de IgG observada no Estudo MGg 1 em adultos (vide subitem "Propriedades farmacodinâmicas"). Para os desfechos secundários, a alteração média (DP) na Semana 24 em MG-ADL foi de -2,40 (0,418) e em QMG foi de -3,80 (2,683); o padrão de melhora foi consistente com aqueles observados no Estudo MGg 1 em adultos (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

Referências Bibliográficas:

1. Ramchandren S., Sanga P., Burcklen M., et al. Vivacity MG Phase 3 Study: Clinical Trial of Nivalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2022 December 05; Volume 99, Number 23, Supplement, 2, page S41.
2. Ramchandren S., Black S., Sun H. Vibrance-Mg: Clinical Trial of Nivalimab in Pediatric Myasthenia gravis. *Neurology*. 2022 December 05; Volume 99, Number 23, Supplement, 2, page S41.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Nivalimabe é um anticorpo monoclonal de IgG1 totalmente humano que se liga com alta especificidade e alta afinidade tanto em pH neutro (extracelular) quanto ácido (intracelular) resultando na redução de IgG circulante incluindo IgG patogênica. Uma função primária do receptor Fc neonatal (FcRn) é servir como um receptor de reciclagem ou transcitose, contribuindo para a manutenção e homeostase da IgG sérica circulante.

Efeitos farmacodinâmicos

No Estudo 1, o efeito farmacológico de nivalimabe foi avaliado medindo-se a diminuição nos níveis séricos de IgG e nos níveis de auto anticorpos AChR e MuSK. Reduções máximas de IgG são esperadas aproximadamente uma semana após a administração de nivalimabe. Após a primeira dose, a alteração média da redução total de IgG observada a partir da linha de base medida na Semana 2 foi de 75%. Com a dosagem subsequente a cada 2 semanas, a mediana da alteração de redução total de IgG pré-dose observada a partir da linha de base foi de aproximadamente 70% da

Semana 4 a 24. As diminuições nos níveis de anticorpo AChR e MuSK seguiram um padrão similar. Nenhuma alteração relacionada ao **Imaavy**[®] foi observada nos níveis totais de IgM, IgA ou IgE.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do teste. Adicionalmente, a incidência observada de positividade de anticorpo (incluindo anticorpo neutralizante) em um teste pode ser influenciada por vários fatores, incluindo medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a incidência de anticorpos para nipocalimabe nos estudos descritos abaixo não deve ser comparada com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos.

Em pacientes adultos e adolescentes com MGg, 49,5% (48/97) e 20% (1/5), respectivamente, dos pacientes tratados com **Imaavy**[®] até a Semana 24 testaram positivo para o tratamento de anticorpos emergentes para nipocalimabe com um método sensível e tolerante a fármacos. Os títulos de anticorpos para nipocalimabe foram baixos com a maioria (46 de 48) sendo $\leq 1:80$ nos pacientes adultos com MGg, enquanto um paciente adolescente com MGg que foi positivo para anticorpos para nipocalimabe teve o menor título de 1:10. A incidência global de anticorpos neutralizantes para nipocalimabe em pacientes adultos com MGg foi de 17,5% (17/97) e 0% (0/5) em pacientes adolescentes. Não houve efeito clinicamente relevante identificado de anticorpos incluindo anticorpos neutralizantes para nipocalimabe sobre farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia do **Imaavy**[®].

Propriedades farmacocinéticas

Após uma única infusão intravenosa de nipocalimabe em doses na faixa de 0,3 a 60 mg/kg em participantes saudáveis, C_{\max} aumentou de uma maneira proporcional à dose enquanto ASC (área sob a curva) aumentou de uma maneira maior que o proporcional à dose.

Distribuição

O volume médio de distribuição foi de 1,1 a 2,7 L.

Metabolismo

Espera-se que nipocalimabe seja degradado por enzimas proteolíticas em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma maneira que a IgG endógena.

Eliminação

Nipocalimabe exhibe farmacocinética dependente da concentração. Após uma única administração intravenosa (IV) de 15 mg/kg de nipocalimabe, a depuração média é de 0,0627 L/h e meia-vida é de 29,3 horas. O efeito farmacodinâmico dura mais tempo em relação à eliminação relativa de um anticorpo monoclonal (vide subitem "Propriedades farmacodinâmicas").

Linearidade

Nipocalimabe exhibe farmacocinética não linear dependente da dose.

Análise farmacocinética da população

Uma análise farmacocinética populacional avaliando os efeitos da idade, sexo e raça não sugeriu qualquer impacto clinicamente significativo desses covariáveis sobre as exposições de nipocalimabe.

Populações especiais

População pediátrica (12-17 anos de idade)

Após as doses IV recomendadas de **Imaavy**[®] em indivíduos adolescentes de 12 a 17 anos de idade com MGg (n=5), as concentrações séricas de nipocalimabe em estado de equilíbrio observadas estavam dentro da faixa daquelas observadas para indivíduos adultos com MGg.

Idosos (65 anos ou mais)

Não foram observadas diferenças aparentes na depuração e no volume de distribuição em pacientes ≥ 65 anos de idade em comparação com pacientes menores de 65 anos de idade, sugerindo que nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos. Os estudos clínicos de **Imaavy**[®] não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes adultos mais jovens.

Insuficiência renal

Nenhum estudo farmacocinético dedicado foi realizado em pacientes com insuficiência renal. Não se espera que a insuficiência renal afete a farmacocinética de nivalimabe. Com base em uma análise farmacocinética da população, que incluiu participantes com insuficiência renal leve a moderada, a função renal (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] de 30 a 90 mL/min/1,73 m²) não teve efeito clinicamente significativo na depuração de nivalimabe. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo farmacocinético dedicado foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. O **Imaavy**[®] não é metabolizado por enzimas do citocromo P450 e, portanto, não se espera que a insuficiência hepática afete a farmacocinética de **Imaavy**[®]. Com base em uma análise farmacocinética da população, que incluiu participantes com insuficiência hepática leve a moderada, não houve efeito clinicamente significativo na depuração de nivalimabe. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Informações não clínicas

Os dados não clínicos revelam nenhum risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida (incluindo parâmetros de farmacologia de segurança). A administração a macacos *cynomolgus* resultou na redução esperada em IgG.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Estudos para avaliar o potencial de carcinogenicidade ou o potencial genotóxico não foram conduzidos com nivalimabe.

Por ser um anticorpo, não se espera que o nivalimabe interaja diretamente com o DNA.

Toxicologia reprodutiva

Não houve efeitos relacionados ao nivalimabe em órgãos reprodutivos machos e fêmeas em macacos *cynomolgus* que se tornaram sexualmente maduros durante um estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas em doses até 20 vezes a dose de manutenção humana recomendada para MGg em uma base de mg/kg.

Fertilidade

A administração intravenosa de nivalimabe (0, 20, 50, 100 ou 300 mg/kg) uma ou duas vezes por semana a macacos machos e fêmeas durante 26 semanas não resultou em efeitos adversos nos órgãos reprodutivos ao exame historiopatológico. A dose mais alta testada foi 20 vezes a dose de manutenção recomendada para humanos (15 mg/kg) com base em mg/kg.

Gravidez

A administração intravenosa de nivalimabe (0, 100 ou 300 mg/kg) a macacas grávidas semanalmente, a partir do final da organogênese (45º dia de gestação) até o parto, resultou em isquemia placentária, associada à perda fetal e à diminuição dos níveis de IgG na prole em ambas as doses testadas. Os níveis de IgG na prole retornaram aos níveis normais e não foram observados efeitos adversos na função imunológica 6 meses após o nascimento. As doses testadas são 6 e 20 vezes a dose de manutenção humana recomendada (15 mg/kg) com base em mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Imaavy[®] é contraindicado em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade grave ao nipocalimabe ou qualquer um dos excipientes em **Imaavy**[®]. As reações incluíram anafilaxia e angioedema (vide "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Imaavy[®] pode aumentar o risco de infecção, incluindo a ativação de infecções virais latentes, como herpes zoster (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Atrasar a administração de **Imaavy**[®] em pacientes com uma infecção ativa até que a infecção seja resolvida. Durante o tratamento com **Imaavy**[®], monitore sinais clínicos e sintomas de infecção. Se ocorrer uma infecção grave, administre o tratamento apropriado e considere suspender temporariamente o **Imaavy**[®] até que a infecção seja resolvida.

No Estudo 1, a taxa geral de infecções foi comparável entre indivíduos no grupo **Imaavy**[®] e indivíduos no grupo placebo (42 (42,9%) vs 41 (41,8%), respectivamente). A maioria dos casos foi leve a moderada em gravidade e não levou à descontinuação de **Imaavy**[®].

Infecções Virais Latentes

Pacientes tratados com **Imaavy**[®] podem apresentar risco aumentado de ativação de infecções virais latentes, como herpes zoster (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"). No período de extensão do Estudo 1, houve 2 pacientes com reações adversas graves relacionadas à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), e 1 desses pacientes apresentou complicações fatais. Os pacientes com triagem positiva para hepatite foram excluídos do Estudo 1. Siga as diretrizes padrão de vacinação (vide "8. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO").

Imunizações

Os pacientes tratados com **Imaavy**[®] podem receber vacinas não vivas, conforme necessário, de acordo com as diretrizes de imunização. O impacto de nipocalimabe em uma resposta de vacina não viva dependente de células T (Tdap) ou independente de células T (PPSV23) foi avaliado em voluntários saudáveis (n=16). A administração de nipocalimabe com qualquer uma dessas vacinas foi bem tolerada. Os participantes do estudo foram capazes de montar uma resposta de IgG adequada específica a esses agentes de vacina.

A segurança da imunização com vacinas atenuadas vivas ou vivas e a resposta à imunização com essas vacinas durante o tratamento com **Imaavy**[®] são desconhecidas. A imunização com vacinas atenuadas vivas ou vivas não é recomendada durante o tratamento com **Imaavy**[®]. Avaliar a necessidade de administrar imunizações atenuadas vivas e vivas adequadas para a idade de acordo com as diretrizes de imunização antes do início do tratamento com **Imaavy**[®].

Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de **Imaavy**[®].

Informe a seu paciente que, durante o tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Hipersensibilidade

A administração de **Imaavy**[®] pode resultar em reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária e eczema. A maioria das reações de hipersensibilidade foi não grave, leve ou moderada e não levou à descontinuação do tratamento. Através do programa de desenvolvimento clínico de **Imaavy**[®], que inclui múltiplas áreas de doença, foi relatado um caso isolado de anafilaxia.

Monitore o paciente durante 30 minutos após cada infusão (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade durante a administração, interrompa a infusão de **Imaavy**[®] e institua medidas de suporte apropriadas, se necessário. **Imaavy**[®] é contraindicado em pacientes com um histórico de hipersensibilidade grave ao nipocalimabe ou qualquer um dos excipientes de **Imaavy**[®] (vide "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Reações relacionadas à infusão

A administração de **Imaavy**[®] pode resultar em reações relacionadas à infusão, incluindo dor de cabeça, erupção cutânea, náuseas, fadiga, tontura, calafrios e eritema. A maioria das reações relacionadas à infusão foi não grave, leve a moderada e não levou à descontinuação do tratamento.

Interrompa a infusão de **Imaavy**[®] e institua medidas de suporte apropriadas se ocorrerem sinais de uma reação grave relacionada à infusão.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Imaavy[®] não tem nenhuma influência ou tem influência desprezível na capacidade de conduzir e usar máquinas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez (Categoria B)

Resumo do risco

Há dados limitados sobre o uso de **Imaavy**[®] em gestantes para fundamentar o risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos.

Não houve evidência de efeitos adversos diretos no desenvolvimento fetal após a administração de nipocalimabe em macacas grávidas; no entanto, efeitos adversos na placenta foram associados à perda fetal em ambas as doses testadas (vide subitem "Informações não clínicas").

O risco basal de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações apresentam risco basal de defeitos congênitos, perda ou outros desfechos adversos. Na população geral dos EUA, a taxa estimada de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

Há um estudo de segurança na gravidez para **Imaavy**[®]. Se o **Imaavy**[®] for administrado durante a gravidez, ou se uma paciente engravidar durante o tratamento com **Imaavy**[®], os profissionais de saúde devem relatar a exposição ao **Imaavy**[®] entrando em contato com o InfoCenter da J&J Innovative Medicine pelo telefone 08007011851 ou pelo site <https://innovativemedicine.jnj.com/brasil/>.

Considerações Clínicas

Reações Adversas Fetais/Neonatais

Os anticorpos monoclonais são cada vez mais transportados através da placenta à medida que a gravidez avança, com a maior quantidade transferida durante o terceiro trimestre. Como o **Imaavy**[®] reduz a concentração sérica de IgG materna e impede a transferência de IgG da placenta para o feto, a imunidade passiva do bebê pode ser reduzida por 6 meses ou mais; portanto:

- Monitore o desenvolvimento de infecções graves.
- A eficácia das vacinas pode ser reduzida.
- Considere os riscos e benefícios antes de administrar vacinas vivas a bebês expostos ao **Imaavy**[®] no útero.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O nipocalimabe é excretado no colostro humano e no leite materno, com base em dados limitados de um estudo experimental com 13 gestantes que receberam nipocalimabe durante a gestação, no qual o colostro e o leite materno foram avaliados nos primeiros 8 dias após o nascimento. Não há dados suficientes sobre o efeito do **Imaavy**[®] em lactentes. Não há dados sobre o efeito do nipocalimabe na produção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica da mãe de usar **Imaavy**[®] e quaisquer potenciais efeitos adversos do **Imaavy**[®] no lactente ou da condição materna subjacente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Efeito de **Imaavy**[®] em outros medicamentos

O uso concomitante de **Imaavy**[®] pode reduzir a exposição sistêmica de medicamentos que se ligam ao FcRn humano (por exemplo, produtos de imunoglobulina G [IgG], anticorpos monoclonais à base de IgG, derivados de anticorpos contendo o domínio Fc humano da subclasse de IgG ou

proteínas de fusão Fc). Em estudos clínicos de interação com medicamentos em participantes saudáveis, o nipocalimabe reduziu as exposições sistêmicas ($C_{\text{máx}}$ e ASC) de fremanezumabe e etanercepte.

Quando o uso concomitante a longo prazo de tais medicamentos é essencial para o tratamento do paciente, monitore de perto a eficácia reduzida de tais medicamentos e considere descontinuar o **Imaavy**[®] ou usar terapias alternativas (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas").

Quando coadministrado com fremanezumabe em participantes saudáveis, **Imaavy**[®] reduziu as exposições sistêmicas ($C_{\text{máx}}$ e ASCs) de fremanezumabe em 42% e 66%, respectivamente. Quando **Imaavy**[®] foi administrado 14 dias após a dosagem de fremanezumabe, a $C_{\text{máx}}$ não foi alterada, enquanto a ASC foi reduzida em 53%.

Quando coadministrado com etanercepte em participantes saudáveis, **Imaavy**[®] reduziu a $C_{\text{máx}}$ em cerca de 8% e a ASC em cerca de 28% do etanercepte.

Efeitos de outros medicamentos sobre **Imaavy**[®]

Em um estudo de interação clínica com medicamentos em participantes saudáveis avaliando o efeito da hidroxicloroquina (HCQ) na farmacodinâmica **Imaavy**[®], a redução de IgG após a administração de **Imaavy**[®] foi comparável com e sem coadministração de HCQ.

Substratos do citocromo P450

Nipocalimabe não é metabolizado por enzimas do citocromo P450; portanto, as interações com medicamentos concomitantes que são substratos, indutores ou inibidores de enzimas do citocromo P450 são improváveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Imaavy[®] deve ser armazenado em geladeira em temperatura de 2 °C a 8 °C. Não congelar. Não agitar. Proteger da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O prazo de validade de **Imaavy**[®] é de 18 meses a partir da data de sua fabricação.

A solução diluída preparada deve ser administrada imediatamente. Se não for usada imediatamente, após a preparação, manter a solução diluída em geladeira de 2 °C a 8 °C por 24 horas, com mais 12 horas de armazenamento à temperatura ambiente, incluindo tempo de infusão, de 15 °C a 30 °C. Não congelar.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Antes de usar, observe a aparência do medicamento.

Aparência física

A solução para diluição para infusão é uma solução incolor a ligeiramente acastanhada, transparente a ligeiramente opalescente fornecida em um frasco de dose única para infusão após diluição.

A solução após diluição tem de ser uma solução uniforme, sem partículas ou descoloração.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vacinação recomendada

Avalie a necessidade de administrar vacinas apropriadas para a idade, de acordo com as diretrizes de imunização, antes de iniciar o tratamento com **Imaavy**[®]. Como o **Imaavy**[®] causa redução transitória nos níveis de IgG, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante o tratamento com **Imaavy**[®] (vide "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Dosagem

Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a < 18 anos)

O tratamento com **Imaavy**[®] deve ser administrado por um profissional de saúde.

Para adultos e adolescentes com 12 anos ou mais com MGg, a dose inicial recomendada de **Imaavy**[®] é de 30 mg/kg administrada ao longo de aproximadamente 30 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 15 mg/kg administrada ao longo de aproximadamente 15 minutos a cada 2 semanas em diante.

Populações especiais

População pediátrica (abaixo de 12 anos de idade)

A segurança e eficácia de **Imaavy**[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Não podem ser feitas recomendações de dosagem (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas").

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não foram observadas diferenças aparentes na depuração e no volume de distribuição em indivíduos com ≥ 65 anos de idade em comparação com indivíduos com menos de 65 anos de idade, sugerindo que nenhum ajuste de dose é necessário para indivíduos idosos (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas"). Os estudos clínicos de **Imaavy**[®] não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes adultos mais jovens.

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de **Imaavy**[®] não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas"). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Imaavy**[®] não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas"). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Dose(s) esquecidas(s)

Se uma consulta de infusão programada for perdida, a dose de manutenção de **Imaavy**[®] deve ser administrada o mais rápido possível. Retomar a dosagem a cada 2 semanas depois disso.

Preparação/Administração

Antes da administração, os frascos de dose única **Imaavy**[®] exigem diluição com 100 mL ou 250 mL em cloreto de sódio para injeção, USP (vide subitem "Preparação"). Administrar apenas através de infusão intravenosa.

Preparação

Prepare a solução para infusão usando técnica asséptica da seguinte forma:

- Calcule a dosagem (mg), o volume total necessário do medicamento (mL) da solução de **Imaavy**[®] e o número de frascos de **Imaavy**[®] necessários com base no peso atual do paciente (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Cada frasco de dose única de **Imaavy**[®] está a uma concentração de 185 mg/mL.
- Verifique se a solução em cada frasco é incolor a levemente acastanhada e isenta de partículas visíveis. Não use se houver partículas visíveis ou se a solução estiver descolorida (qualquer coloração diferente de incolor a levemente acastanhada).
- Retire suavemente o volume calculado da solução de **Imaavy**[®] do(s) frasco(s). Descarte qualquer porção não utilizada dos frascos.
- Dilua o volume total retirado de **Imaavy**[®] adicionando-o a um recipiente de infusão de:
 - 250 mL de cloreto de sódio para injeção, USP a 0,9% para pacientes que pesam 40 kg ou mais, ou
 - 100 mL de cloreto de sódio para injeção, USP a 0,9% para pacientes que pesam menos de 40 kg.

- Use apenas recipientes de infusão feitos de poliolefina, polipropileno ou cloreto de polivinila.
- Inverta suavemente o recipiente de infusão pelo menos dez vezes para misturar a solução. Não agite.
- Verifique se uma solução uniforme foi alcançada por inspeção visual. Não use se houver partículas ou descoloração. Descarte o frasco adequadamente.

Condições de armazenamento da solução diluída

A solução diluída preparada deve ser administrada imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, vide "7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO" para informações sobre o armazenamento da solução de diluição.

Administração

- Administrar a solução diluída por infusão intravenosa usando um conjunto de infusão com um filtro estéril interno ou adicionado, não pirogênico, de baixa ligação à proteína produzido a partir de polietersulfona ou filtro de polissulfona (tamanho de poro 0,2 micrômetro ou menos). Os conjuntos de administração devem ser feitos de polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno ou cloreto de polivinila.
- Não infundir **Imaavy**[®] concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
- Administrar a infusão de **Imaavy**[®] por via intravenosa ao longo de aproximadamente 30 minutos para a dose inicial (30 mg/kg) e aproximadamente 15 minutos para doses subsequentes (15 mg/kg).
- Se ocorrer uma reação adversa durante a administração de **Imaavy**[®], a infusão pode ser retardada ou interrompida a critério do médico.
- Monitore o paciente durante 30 minutos após cada infusão quanto a sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade ou relacionada à infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, são apresentadas reações adversas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados como estando razoavelmente associados ao uso de nipocalimabe com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com nipocalimabe não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Adicionalmente, devido ao fato de que os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência em estudos clínicos em pacientes adultos

Em um estudo controlado por placebo (Estudo MGg 1) em pacientes adultos com MGg, 98 pacientes receberam **Imaavy**[®] 15 mg/kg (após 30 mg/kg de dose de ataque) (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA"). Desses pacientes, aproximadamente 67% eram do sexo feminino, 67% eram brancos. A média de idade no estudo foi de 53 anos (faixa de 20 a 81).

As reações adversas de um estudo clínico controlado por placebo duplo-cego de fase 3 em MGg estão listadas na Tabela 3 abaixo, classificadas pela *MedDRA System Organ Class*. Dentro de cada *System Organ Class*, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro.

As categorias de frequência são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $1/10$), incomum ($\geq 1/1\ 000$ a $1/100$) ou rara ($\geq 1/10\ 000$ a $1/1\ 000$). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de diminuição da gravidade.

Tabela 3: Reações adversas ($\geq 5\%$) observadas no Estudo 1 (período DB) em pacientes tratados com **Imaavy[®] e mais frequentes que no Placebo no Estudo 1 (População de Segurança)**

Grupos Sistêmicos	Reação adversa	Imaavy [®] (N=98) N (%)	Categoria de frequência	Placebo (N=98) N (%)	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia ^a	6	Comum	4	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal ^a	8	Comum	3	Comum

	Diarreia	7	Comum	3	Comum
	Náuseas	5	Comum	2	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico ^a	12	Muito comum	2	Comum
	Pirexia	7	Comum	1	Comum
	Reação de hipersensibilidade ^b	8	Comum	7	Comum
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório ^c	18	Muito comum	13	Muito comum
	Infeção do trato urinário ^a	6	Comum	3	Comum
	Herpes zoster e Herpes simplex ^d	6	Comum	2	Comum
	Infeção oral ^e	5	Comum	3	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	12	Muito comum	3	Comum
	Dor nas costas	8	Comum	5	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	5	Comum	1	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	5	Comum	2	Comum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	7	Comum	3	Comum
Vasculopatias	Hipertensão ^a	5	Comum	2	Comum

Inclui os seguintes termos reportados em pacientes tratados com **Imaavy**[®]:

^a outros termos relacionados

^b angioedema, dermatite atópica, eczema, inchaço gengival, erupção cutânea (e outros termos relacionados), urticária

^c COVID-19 (e outros termos relacionados), pneumonia, bronquite, pneumonia bacteriana

^d Herpes simplex, Herpes oral, Herpes zoster oticus, Herpes zoster

^e glossite, candidíase oral, pericoronite, pulpitis dentária, abscesso dentário, infecção dentária

Resultados laboratoriais

Lipídios aumentados

Em pacientes que receberam nipocalimabe no Estudo MGg 1, foram observados aumentos no colesterol total em jejum, HDL e LDL. A alteração média da linha de base atingiu o pico na Semana 4, então diminuiu e foi planejada pela Semana 24 para um aumento médio de 14 mg/dL, 5 mg/dL e 7 mg/dL, respectivamente.

Pacientes pediátricos com MGg

A segurança de **Imaavy**[®] foi avaliada em um estudo aberto de pacientes adolescentes (12 anos ou mais, n=7) com MGg (Estudo 2) por até 24 semanas. O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi similar ao perfil de segurança de estudos em adultos com MGg.

Aviso: Este medicamento é um novo medicamento e, embora estudos tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando indicado e usado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos através do Sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Overdose

Johnson & Johnson Innovative Medicine

Doses únicas de até 60 mg/kg foram administradas por via intravenosa em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. Não há sinais específicos conhecidos e sintomas de overdose com nipocalimabe.

Tratamento

Os pacientes devem ser monitorados quanto a reações adversas, e o tratamento sintomático e de apoio adequado deve ser iniciado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1236.3448

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg – Alemanha

Embalado (secundário) por:

Cilag AG – Schaffhausen – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos, Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

**Innovative Medicine
InfoCenter**

InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/09/2025.



CCDS 2507

VPS TV 1.0