

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyvgart 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с 20 ml съдържа 400 mg ефгартигимод алфа (efgartigimod alfa) (20 mg/ml).

Ефгартигимод алфа е Fc фрагмент на човешки рекомбинантен имуноглобулин G1 (IgG1), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон съдържа 33,2 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Безцветен до бледожълт, бистър до леко опалесцентен, pH 6.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyvgart е показан като допълваща терапия към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с генерализирана миастения гравис (ГМГ), които са положителни за антитела срещу рецептори за ацетилхолин (AChR).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ефгартигимод алфа трябва да се прилага от медицински специалист и под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с нервно-мускулни нарушения.

Дозировка

Препоръчителната доза е 10 mg/kg като 1-часова интравенозна инфузия, която да се прилага на цикли от инфузии веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Следващите цикли на лечение трябва да се прилагат съгласно клиничната оценка. Честотата на циклите на лечение може да варира в зависимост от пациента (вж. точка 5.1).

В програмата за клинично разработване най-ранният момент за започване на следващ цикъл на лечение е 7 седмици след първата инфузия от предишния цикъл.

При пациенти с тегло 120 kg или повече препоръчителната доза е 1 200 mg (3 флакона) на инфузия (вж. точка 6.6).

Пропусната доза

Ако не е възможно да се направи инфузия в планираното време, лекарството може да се приложи до 3 дни преди или след планираното време. След това първоначалната схема на прилагане трябва да бъде възобновена до завършването на цикъла на лечение. Ако е необходимо да се отложи приложението на доза за повече от 3 дни, тя не трябва да се прилага, за да се осигури интервал от най-малко 3 дни между две последователни дози.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Има много ограничени данни за безопасността и ефикасността при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефгартигимод алфа при педиатрична популация все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия. Не прилагайте чрез интравенозно струйно вливане или като болус инжекция. Преди приложение трябва да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, както е описано в точка 6.6.

Този лекарствен продукт трябва да се прилага в продължение на 1 час. Трябва да има на разположение подходящо лечение за реакции, свързани с инфузията, и реакции, свързани със свръхчувствителност, преди прилагането на ефгартигимод алфа. При поява на реакции, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прилага при по-ниска скорост, да се прекъсне, може и да се преустанови (вж. точка 4.4).

Приложение

- Преди приложение проверете визуално разтвора за наличие на видими частици.
- Вливайте в продължение на 1 час общо 125 ml разреден лекарствен продукт, като използвате филтър 0,2 µm. Приложете цялото количество разтвор и накрая промийте цялата система с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- След разреждане Vyvgart трябва да се използва незабавно, а инфузията на разрежения разтвор трябва да бъде завършена в рамките на 4 часа след разреждането.
- Химичната и физичната стабилност в периода на употребата е доказана за 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка, освен когато методът на разреждане изключва рискове от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение в периода на употреба са отговорност на потребителя. Да не се замразява. Преди приложение оставете разрежения лекарствен продукт да достигне стайна температура. Завършете инфузията в рамките на 4 часа след изваждането от хладилника. Разреженият лекарствен продукт не трябва да се затопля по друг начин, освен като се остави на стайна температура.
- Ако възникнат реакции, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прилага при по-ниска скорост, да се прекъсне или да се преустанови (вж. точка 4.4).
- Други лекарствени продукти не трябва да се инжектират в страничните портове на инфузионната система или да се смесват с Vyvgart.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти с миастения гравис клас V според клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (MGFA)

Лечението с ефгартигимод алфа при пациенти с миастения гравис клас V съгласно MGFA (т.е. миастенна криза), дефинирано като интубация със или без механична вентилация, освен в условията на рутинни следоперативни грижи, не е проучено. Трябва да се обмисли последователността на започването на терапия на установените терапии за криза на МГ и ефгартигимод алфа, както и потенциалните взаимодействия между тях (вж. точка 4.5).

Инфекции

Тъй като ефгартигимод алфа причинява преходно намаляване на нивата на IgG, рискът от инфекции може да се увеличи (вж. точки 4.8 и 5.1). Най-честите инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, са инфекции на горните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8). По време на лечението с Vyvgart пациентите трябва да бъдат наблюдавани за наличие на клинични признаци и симптоми на инфекции. При пациенти с активна инфекция трябва да се вземе предвид съотношението полза/риск при поддържане или спиране на лечението с ефгартигимод алфа, докато инфекцията отшуми. Ако се появят сериозни инфекции, трябва да се обмисли отлагане на лечението с ефгартигимод алфа, докато инфекцията отшуми.

Реакции, свързани с инфузията и реакции на свръхчувствителност

Възможно е да възникнат реакции, свързани с инфузията, като обрив или пруритус. В клиничното изпитване реакциите, свързани с инфузията, са леки до умерени по тежест и не водят до прекратяване на лечението. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на приложението и в продължение на 1 час след това за наличие на клинични признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Ако възникне реакция, в зависимост от тежестта ѝ, инфузията трябва да бъде прилагана при по-ниска скорост, да бъде прекъсната или да бъде преустановена и трябва да се предприемат подходящи поддържащи мерки. След като реакцията отшуми, приложението може да бъде възобновено внимателно въз основа на клинична оценка. Случаи на анафилактична реакция са съобщени в постмаркетинговите условия. Ако има съмнение за анафилактична реакция, прилагането на Vyvgart трябва да се прекрати незабавно и да бъде започнато подходящо медицинско лечение. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на свръхчувствителност и анафилактични реакции и да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с техния доставчик на здравни грижи, ако се появят такива.

Имунизации

Всички ваксини трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизация.

Няма известни данни относно безопасността на имунизацията с живи или живи атенюирани ваксини и отговорът към имунизацията с тези ваксини по време на лечение с ефгартигимод алфа. За пациенти, които са на лечение с ефгартигимод алфа, по принцип не се препоръчва ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза ефгартигимод алфа. Други ваксини могат да се прилагат при необходимост по всяко време на лечението с ефгартигимод алфа.

Имуногенност

В двойнослепото плацебо-контролирано проучване предварително съществуващи антитела, които се свързват с ефгартигимод алфа, са открити при 25/165 (15%) от пациентите с гМГ. Индуцирани от лечението антитела срещу ефгартигимод алфа са открити при 17/83 (21%) от пациентите. При 3 от тези 17 пациенти индуцираните от лечението антилекарствени антитела (ADA) се запазват до края на проучването. Неутрализиращи антитела са открити при 6/83 (7%) от пациентите, лекувани с Vyvgart, включително при 3-ма пациенти с персистиращи, индуцирани от лечението антилекарствени антитела. Повторното лечение не е довело до повишаване на честотата или титрите на антителата срещу ефгартигимод алфа.

Няма видимо влияние на антителата срещу ефгартигимод алфа върху клиничната ефикасност или безопасност, нито върху фармакокинетиката и фармакодинамичните показатели.

Имуносупресори и терапии с антихолинестеразни средства

При намаляване на дозата или спиране на лечението с нестероидни имуносупресори, кортикостероиди и антихолинестеразни средства пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на признаци на обостряне на заболяването.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 33,2 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 1,7% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. При приготвяне за приложение, към този лекарствен продукт ще бъде допълнително добавен разтвор, съдържащ натрий (вж. точка 6.6), и това трябва да се има предвид по отношение на общия прием на натрий от пациента от всички източници за деня.

Полисорбати

Този лекарствен продукт съдържа 8,2 mg полисорбат 80 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ефгартигимод алфа може да намали концентрациите на съединения, които се свързват с човешкия неонатален Fc рецептор (FcRn), т.е. имуноглобулинови продукти, моноклонални антитела или производни на антитела, съдържащи човешкия Fc домейн от подкласа на IgG. Ако е възможно, препоръчва се началото на лечението с тези продукти да се отложи до 2 седмици след последната доза от всеки отделен цикъл на лечение с Vyvgart. Като предпазна мярка пациентите, получаващи Vyvgart по време на лечението с тези продукти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за това дали е налице очакваният отговор за ефикасност на тези продукти.

Плазмообменът, имуноадсорбцията и плазмаферезата могат да намалят циркулиращите нива на ефгартигимод алфа.

Всички ваксини трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизация. Потенциалното взаимодействие с ваксините е проучено в неклиничен модел с помощта на хемоцианин, изолиран от Keyhole limpet (Keyhole limpet hemocyanin, KLH) като антиген. Ежеседмичното приложение на 100 mg/kg при маймуни не оказва влияние върху имунния отговор към имунизацията с KLH.

За пациенти, които са на лечение с ефгартигимод алфа, по принцип не се препоръчва ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза ефгартигимод алфа (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на ефгартигимод алфа по време на бременност. Известно е, че антителата, включително терапевтичните моноклонални антитела, се транспортират активно през плацентата (след 30 гестационна седмица) чрез свързване с FcRn.

Ефгартигимод алфа може да се предаде от майката на развиващия се плод. Тъй като се очаква ефгартигимод алфа да понижи нивата на майчините антитела и също така да инхибира преноса на майчините антитела към плода, има вероятност пасивната защита на новороденото да намалее. Затова трябва да се обмислят рисковете и ползите от прилагането на живи/живи атенюирани ваксини при кърмачета, с експозиция на ефгартигимод алфа вътреутробно (вж. точка 4.4).

Лечението на бременни жени с Vuygart трябва да се обмисля само ако клиничната полза надвишава рисковете.

Кърмене

Няма информация относно присъствието на ефгартигимод алфа в кърмата, ефектите върху кърменото дете или ефектите върху отделянето на кърма. Не са провеждани проучвания при животни във връзка с преминаването на ефгартигимод алфа в кърмата и поради това не може да се изключи екскреция в кърмата на майката. Известно е, че в кърмата има майчини IgG. Трябва да се обмисля лечение на кърмещи жени с ефгартигимод алфа само ако клиничната полза надвишава рисковете.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ефгартигимод алфа върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефгартигимод алфа да повлиява показателите на мъжката и женската фертилност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vuygart не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища (съответно 10,7% и 9,5%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на Vyvgart е оценена при 167 пациенти с гМГ в двойнослепо, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3.

Нежеланите реакции са изброени в таблица 1 по системо-органен клас и предпочитан термин. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации*	Инфекции на горните дихателни пътища	Много чести
	Инфекции на пикочните пътища	Чести
	Бронхит	Чести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция ^a	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Гадене ^a	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции*	Главоболие, свързано с процедурата	Чести

* Вижте параграф „Описание на избрани нежелани реакции“

^a От спонтанни постмаркетингови съобщения

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции, а най-многобройни от съобщаваните инфекции са инфекции на горните дихателни пътища (10,7% [$n = 9$] от пациентите, лекувани с ефгартигимод алфа, и 4,8% [$n = 4$] от пациентите на плацебо) и инфекции на пикочните пътища (9,5% [$n = 8$] от пациентите, лекувани с ефгартигимод алфа, и 4,8% [$n = 4$] от пациентите на плацебо). Тези инфекции са леки до умерени по степен на тежест при пациентите, получавали ефгартигимод алфа ($\leq$ степен 2 според Общите терминологични критерии за нежелани събития). Като цяло инфекции, възникнали в хода на лечението, са съобщени при 46,4% ($n = 39$) от пациентите, лекувани с ефгартигимод алфа, и при 37,3% ($n = 31$) от пациентите на плацебо. Медианата на времето от началото на лечението до появата на инфекции е 6 седмици. Честотата на инфекциите не се е увеличила при следващите цикли на лечение. Прекратяване на лечението или временно прекъсване на лечението поради инфекция възниква при по-малко от 2% от пациентите.

Главоболие, свързано с процедурата

Главоболие, свързано с процедурата, е съобщено при 4,8% от пациентите, лекувани с ефгартигимод алфа, и при 1,2% от пациентите на плацебо. За главоболие, свързано с процедурата, се съобщава, когато се прецени, че главоболието е временно свързано с интравенозната инфузия на ефгартигимод алфа. Всички събития са леки или умерени по степен на тежест с изключение на едно събитие, което е съобщено като тежка степен (степен 3).

Всички други нежелани реакции са леки или умерени по степен на тежест с изключение на един случай на миалгия (степен 3).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма известни специфични признаци и симптоми на предозиране с ефгартигимод алфа. В случай на предозиране не се очаква нежеланите реакции, които може да възникнат, да се различават от тези, които може да се наблюдават при използването на препоръчителната доза. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за наличие на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфичен антидот при предозиране с ефгартигимод алфа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, селективни имуносупресори,
АТС код: L04AA58

Механизъм на действие

Ефгартигимод алфа е фрагмент на човешко IgG1 антитяло, създаден да има повишен афинитет към неонаталния Fc рецептор (FcRn). Ефгартигимод алфа се свързва с FcRn, което води до намаляване на нивата на циркулиращия IgG, включително на патогенни IgG автоантитела. Ефгартигимод алфа не повлиява нивата на останалите имуноглобулини (IgA, IgD, IgE или IgM) и не намалява това на албумина.

Автоантителата срещу IgG са в основата на патогенезата на МГ. Те увреждат нервно-мускулната трансмисия чрез свързване с ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускул-специфичната тирозин киназа (MuSK) или с липопротеин-рецептор, свързан протеин 4 (LRP4).

Фармакодинамични ефекти

В двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с гМГ ефгартигимод алфа понижава серумните нива на IgG и нивата на автоантителата срещу AChR при препоръчителната доза и схема (вж. точка 4.2). Максималната средна стойност на процентното намаление на нивата на общия IgG в сравнение с изходното ниво достига 61% една седмица след последната инфузия от началния цикъл на лечение и се връща към изходните нива 9 седмици след последната инфузия. Сходни ефекти са наблюдавани и при всички останали подтипове IgG. Намаляването на нивата на автоантителата срещу AChR следва подобен ход във времето с максимална средна стойност на процентното намаление 58% една седмица след последната инфузия и връщане към изходните нива 7 седмици след последната инфузия. Сходни промени се наблюдават по време на втория цикъл от проучването.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ефгартигимод алфа при лечението на възрастни с генерализирана миастения гравис (гМГ) е проучена в 26-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване (ARGX-113-1704).

В това изпитване пациентите трябва да отговорят на следните основни критерии при скрининг:

- миастения гравис клас II, III или IV съгласно клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (MGFA);
- пациенти с положителни или отрицателни резултати от серологичните тестове за наличие на антитела срещу AChR;
- общ резултат по скалата Миастения гравис - ежедневни дейности (MG-Activities of Daily Living; MG-ADL) ≥ 5 ;
- при терапия на МГ с установени дози преди скрининга, която включва инхибитори на ацетилхолинестеразата (AChE), стероиди или нестероидна имunosупресивна терапия (NSIST), в комбинация или самостоятелно [NSIST включва, но не се ограничава до азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил и циклофосфамид];
- нива на IgG поне 6 g/l.

Пациентите с гМГ клас V съгласно класификацията на MGFA; пациентите с документирана липса на клиничен отговор към плазмообмен (PLEX); пациентите, лекувани с PLEX, интравенозни имуноглобулини (IVIg) един месец преди началото на лечението и с моноклонални антитела шест месеца преди началото на лечението, и пациентите с активна (остра или хронична) инфекция с хепатит В, серопозитивност за хепатит С и диагноза СПИН са изключени от изпитванията.

Общо 167 пациенти са включени в проучването и са рандомизирани на ефгартигимод алфа интравенозно ($n = 84$) или на плацебо ($n = 83$). Характеристиките на изходно ниво са сходни между групите на лечение, те включват медиана на възрастта при поставянето на диагнозата [45 (19 - 81) години], пол [повечето са жени; 75% (ефгартигимод алфа) спрямо 66% (плацебо)], раса [повечето пациенти са бели; 84,4%] и медиана на времето от поставянето на диагнозата [8,2 години (ефгартигимод алфа) и 6,9 години (плацебо)].

При по-голямата част от пациентите (77% във всяка група) е получен положителен резултат от теста за антитела срещу AChR (AChR-Ab), а при 23% - отрицателен резултат от теста за AChR-Ab.

По време на проучването над 80% от пациентите във всяка група получават инхибитори на AChE, над 70% във всяка група на лечение получават стероиди и приблизително 60% във всяка група на лечение получават NSIST в установени дози. При включване в проучването приблизително 30% от пациентите във всяка група на лечение нямат предишна експозиция на NSIST.

Медианата на общия скор по MG-ADL е 9,0 и в двете групи на лечение, а медианата на общия Количествен скор за миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis; QMG) е 17 и 16 съответно в групите на ефгартигимод алфа и плацебо.

Пациентите са лекувани с ефгартигимод алфа 10 mg/kg, прилаган интравенозно веднъж седмично в продължение на 4 седмици, и получават максимум 3 цикъла на лечение (вж. точка 4.2).

Ефикасността на ефгартигимод алфа е измерена с помощта на специфичната за заболяването скала Миастения гравис - ежедневни дейности (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale; MG-ADL), в която се оценява влиянието на гМГ върху ежедневните функции. Общият скор варира от 0 до 24, като по-високите резултати показват по-голямо увреждане. В това проучване респондер по скалата MG-ADL е пациент, при който намалението на общия

скор по MG-ADL в сравнение с изходното ниво на цикъла на лечение е ≥ 2 точки за най-малко 4 последователни седмици, като първото намаление настъпва не по-късно от 1 седмица след последната инфузия от цикъла.

Ефикасността на ефгартигимод алфа е измерена и с помощта на общия скор по QMG, представляващ система за оценяване на мускулната слабост с общ възможен скор от 0 до 39, където по-високите скорове показват по-тежко увреждане. В това проучване респондент по QMG е пациент, при който намалението на общия скор по QMG в сравнение с изходното ниво на цикъла на лечение е ≥ 3 точки за най-малко 4 последователни седмици, като първото намаление настъпва не по-късно от 1 седмица след последна инфузия от цикъла.

Първичната крайна точка за ефикасност е сравнението на процентната стойност на респондентите по MG-ADL по време на първия цикъл на лечение (C1) между групите на лечение в популацията на серопозитивните за AChR-Ab.

Ключова вторична крайна точка е сравнението на процентната стойност на респондентите по QMG по време на C1 между двете групи за лечение при пациентите, серопозитивни за AChR-Ab.

Таблица 2. Респондери по MG-ADL и QMG по време на цикъл 1 в популацията на серопозитивните за AChR-Ab (набор за mITT анализ)

	Популация	Ефгартигимод алфа n/N (%)	Плацебо n/N (%)	P-стойност	Разлика ефгартигимод алфа - плацебо (95% ДИ)
MG-ADL	Серопозитивни за AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Серопозитивни за AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен скор за миастения гравис; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти в набора за анализ;

ДИ = доверителен интервал;

Логистична регресия, стратифицирана по статус на AChR-Ab (ако е приложимо), от японски произход/не от японски произход и стандартно лечение, с MG-ADL като ковариата/QMG като ковариати на изходно ниво

Двустранна точна p-стойност

Анализите показват, че по време на втория цикъл на лечение процентните стойности на респондерите по MG-ADL са сходни на стойностите по време на първия цикъл на лечение (вж. таблица 3).

Таблица 3. Респондерите по MG-ADL и QMG по време на цикъл 2 в популацията на серопозитивните за AChR-Ab (набор за mITT анализ)

	Популация	Ефгартигимод алфа n/N (%)	Плацебо n/N (%)
MG-ADL	Серопозитивни за AChR-Ab	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	Серопозитивни за AChR-Ab	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен резултат за миастения гравис; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти в набора за анализ.

Експлораторните данни показват, че при респондентите на MG-ADL, които са серопозитивни за AChR-Ab, началото на отговора се наблюдава в рамките на 2 седмици след началната инфузия при 37/44 (84%) от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа.

В двойнослепото, плацебо-контролирано проучване най-ранният възможен момент за започване на следващия цикъл на лечение е 8 седмици след началната инфузия от първия цикъл на лечение. В общата популация средното време до втория цикъл на лечение в групата на ефгартигимод алфа интравенозно е 13 седмици (SD 5,5 седмици), а медианата на времето е 10 седмици (8 - 26 седмици) след началната инфузия от първия цикъл на лечение. В отвореното продължение на проучването най-ранният възможен момент за започване на следващите цикли на лечение е 7 седмици.

При пациентите, които имат отговор към лечението, продължителността на клиничното подобрене е 5 седмици при 5/44 (11%) от пациентите, 6 - 7 седмици при 14/44 (32%) от пациентите, 8 - 11 седмици при 10/44 (23%) от пациентите и 12 седмици или повече при 15/44 (34%) от пациентите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Въз основа на популационен ФК анализ при здрави участници и пациенти обемът на разпределение е 18 l.

Биотрансформация

Очаква се ефгартигимод алфа да се разгради от протеолитичните ензими до малки пептиди и аминокиселини.

Елиминиране

Терминалният полуживот е 80 до 120 часа (3 до 5 дни). Въз основа на популационния ФК анализ клирънсът е 0,128 l/h. Молекулното тегло на ефгартигимод алфа е приблизително 54 kDa - на границата на теглото на молекулите, които могат се филтрират от бъбреците.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичният профил на ефгартигимод алфа е линеен, той не зависи от дозата или времето, с незначително кумулиране. Средногеометричният индекс на кумулиране, въз основа на наблюдаваните пикови концентрации, е 1,12.

Специални популации

Възраст, пол, раса и телесно тегло

Фармакокинетиката на ефгартигимод алфа не се повлиява от възрастта (19 - 78 години), пола и расата.

При популационен фармакокинетичен анализ е установено, че ефектът на телесното тегло върху експозицията на ефгартигимод алфа е ограничен при доза 10 mg/kg при пациенти с тегло до 120 kg, както и при пациенти с тегло 120 kg и повече, които са получили доза, ограничена до 1 200 mg/инфузия. Телесното тегло не оказва влияние върху степента на намаляване на IgG. В двойнослепото, плацебо-контролирано проучване 5 (3%) от пациентите са с тегло над 120 kg. Медианата на телесното тегло на пациентите на ефгартигимод алфа в проучването е 76,5 kg (мин. 49; макс. 229).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане.

Ефектът на изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR] - маркер за бъбречната функция, използван като ковариата в популационен фармакокинетичен анализ - показва

намален клирънс, което води до ограничено нарастване на експозицията при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²). Не се препоръчва конкретна корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане.

Липсват достатъчно данни за въздействието на умерено бъбречно увреждане (eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²) и на тежка степен бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) върху фармакокинетичните показатели на ефгартигимод алфа.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Ефектът на маркерите за чернодробната функция, като ковариати в популационен фармакокинетичен анализ, не показва чернодробното увреждане да има някакво влияние върху фармакокинетиката на ефгартигимод алфа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане.

В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци интравенозното приложение на ефгартигимод алфа не води до неблагоприятни ефекти върху фертилитета и бременността, нито са наблюдавани тератогенни ефекти до нива на дозата, съответстващи на 11-кратната (при плъхове) и 56-кратната (при зайци) експозиция (AUC) при максималната препоръчителна терапевтична доза.

Канцерогенност и генотоксичност

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенния и генотоксичния потенциал на ефгартигимод алфа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
L-метионин
Натриев хлорид
Захароза
L-аргининов хидрохлорид
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Химичната и физичната стабилност в периода на употребата е доказана за 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка, освен когато методът на разреждане изключва рискове от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Концентрат в еднодозови стъклени флакони (тип I) с обем 20 ml с гумена запушалка (бутилова, силиконизирана), алуминиева обкатка и полипропиленово отчупващо се капаче.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът на ефгартигимод алфа, разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, може да се прилага с помощта на сакове от полиетилен (PE), поливинилхлорид (PVC), етилен-винил ацетат (EVA) и сакове от етилен-полипропилен съполимер (сакове от полиолефин), като се използват инфузионни системи от PE, PVC и полиуретан-полипропилен, заедно с филтри от полиуретан (PUR) или PVC с филтърна мембрана от полиетерсулфон (PES) или поливинилиден флуорид (PVDF).

С помощта на формулата в таблицата по-долу направете следните изчисления:

- необходимата доза Vyvgart въз основа на телесното тегло на пациента при препоръчителната доза 10 mg/kg. За пациенти с тегло над 120 kg при изчисляването на дозата използвайте телесно тегло 120 kg. Максималната обща доза на инфузия е 1 200 mg. Всеки флакон съдържа 400 mg ефгартигимод алфа с концентрация 20 mg/ml;
- необходимия брой флакони;
- обема на 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид. Общият обем на разредения лекарствен продукт е 125 ml.

Таблица 4. Формула

Стъпка 1 - Изчислете дозата (mg)	10 mg/kg x тегло (kg)
Стъпка 2 - Изчислете обема на концентрата (ml)	доза (mg) ÷ 20 mg/ml
Стъпка 3 - Изчислете броя на флаконите	обем на концентрата (ml) ÷ 20 ml
Стъпка 4 - Изчислете обема на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (ml) инжекционен разтвор	125 ml - обем на концентрата (ml)

Разреждане

- Проверете визуално дали съдържанието на флакона е бистро до леко опалесцентно, безцветно до бледожълто и не съдържа видими частици. Ако се забелязват видими частици и/или течността във флакона е с променен цвят, флаконът не трябва да се използва. Не разклащайте флаконите.
- Като използвате асептична техника при приготвянето на разредения разтвор:
 - Внимателно изтеглете необходимото количество Vyvgart от съответния брой флакони със стерилна спринцовка и игла (вж. таблица 4). Изхвърлете всичко, което е останало неизползвано от флаконите.
 - Прехвърлете изчислената доза от продукта в инфузионния сак.
 - Разредете изтегления продукт като добавите изчисленото количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се получи общ обем 125 ml.

- Внимателно обърнете инфузионния сак, съдържащ разределения продукт, **без да го разклащате**, за да се получи пълно смесване на продукта и разредителя.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1674/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 000 mg ефгартигимод алфа (efgartigimod alfa) в 5,6 ml (180 mg/ml).

Ефгартигимод алфа е Fc фрагмент на човешки рекомбинантен имуноглобулин G1 (IgG1), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Жълтеникав, бистър до опалесцентен, pH 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyvgart е показан като

- допълваща терапия към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с генерализирана миастения гравис (ГМГ), които са положителни за антитела срещу рецептори за ацетилхолин (AChR).
- монотерапия за лечение на възрастни пациенти с прогресираща или рецидивираща активна хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП) след първоначално лечение с кортикостероиди или имуноглобулини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на пациенти с нервно-мускулни нарушения.

Дозировка

Генерализирана миастения гравис

Първият цикъл на лечение и първото приложение на втория цикъл на лечение трябва да се осъществяват от или под наблюдението на медицински специалист. Последващите лечения трябва да се извършват от медицински специалист, но могат да се прилагат и в домашни условия от пациент или болногледач след подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране.

Препоръчителната доза е 1 000 mg, която да се прилага подкожно на цикли от инжекции веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Следващите цикли на лечение трябва да се

прилагат съгласно клиничната оценка. Честотата на циклите на лечение може да варира в зависимост от пациента (вж. точка 5.1).

В програмата за клинично разработване най-ранният момент за започване на следващ цикъл на лечение е 7 седмици след първата инфузия от предишния цикъл.

При пациенти, които понастоящем получават ефгартигимод алфа интравенозно, разтворът за подкожно инжектиране може да се използва като алтернатива. Препоръчително е лекарствените форми да се сменят в началото на всеки нов цикъл на лечение. Липсват данни за безопасност и ефикасност при пациенти, които сменят лекарствените форми по време на един и същи цикъл.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

Първите 4 инжекции трябва да се поставят от или под наблюдението на медицински специалист. Последващите инжекции трябва да се поставят от медицински специалист, но могат да се прилагат и в домашни условия от пациент или от болногледач след подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране.

Препоръчителната доза е 1 000 mg, която се прилага подкожно като инжекция веднъж седмично.

Лечението се започва със седмична схема на прилагане и може да бъде променено на всяка втора седмица въз основа на клинична оценка. В случай на влошаване на симптомите, прилагането на инжекциите веднъж седмично трябва да се възобнови.

За тези пациенти, които преминават от сегашните си терапии за ХВДП към лечение с Vyvgart, това лечение трябва да започне преди клиничният ефект на тези предишни терапии да започне да намалява.

Клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 3 месеца след започване на лечението с ефгартигимод алфа, прилаган подкожно. Клинична оценка трябва да се има предвид от 3 до 6 месеца след започване на лечението, за да се оцени ефектът от лечението, и на редовни интервали след това.

Пропусната доза

Между две последователни приложения трябва да се осигури интервал от поне 3 дни. Когато не е възможно да се извърши приложение в планирания момент, то трябва да се извърши възможно най-скоро и поне 3 дни преди следващото приложение. Ако до следващото приложение останат по-малко от 3 дни, пропуснатата доза трябва да се пропусне и следващата доза да се приложи в планирания времеви момент.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Има много ограничени данни за безопасността и ефикасността при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефгартигимод алфа при педиатрична популация все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция. Да не се прилага интравенозно.

След като извадите флакона от хладилника, изчакайте най-малко 15 минути, преди да приложите инжекцията, за да може разтворът да достигне стайна температура. По време на приготвянето и прилагането на разтвора на лекарствения продукт трябва да се използва асептична техника. Флаконът не трябва да се разклаща.

Инжекционният разтвор може да се прилага с помощта на полипропиленова спринцовка, трансферни игли от неръждаема стомана и инфузионен катетър „Бътърфлай“ от поливинилхлорид с максимален обем на пълнене 0,4 ml.

- Изгледете цялото съдържание на разтвора на ефгартигимод алфа от флакона с помощта на трансферна игла.
- Сменете иглата на спринцовката с инфузионния катетър „Бътърфлай“.
- Преди приложение обемът в спринцовката трябва да се доведе до 5,6 ml.

По време на първоначалните приложения на ефгартигимод алфа (вж. точка 4.2) трябва има на разположение подходящо лечение за реакции, свързани с инжекцията, и реакции, свързани със свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Препоръчителните места на инжектиране (корема) трябва да се редуват, като инжекциите никога не трябва да се прилагат в бенки, белези или области, където кожата е болезнена, натъртена, зачервена или твърда. Обемът 5,6 ml трябва да се инжектира в продължение на 30 до 90 секунди. Инжектирането може да бъде забавено, ако пациентът изпитва дискомфорт.

Първото самостоятелно приложение трябва винаги да се извършва под наблюдението на медицински специалист. След подходящо обучение за техника на подкожно инжектиране пациентите или болногледачите могат да инжектират лекарствения продукт у дома, ако медицинският специалист прецени, че това е подходящо. Пациентите или болногледачите трябва да бъдат инструктирани да инжектират Vyvgart според указанията, предоставени в листовката.

За изчерпателни указания относно приложението на лекарствения продукт, моля, вижте указанията за употреба в листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти с миастения гравис клас V според клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (MGFA)

Лечението с ефгартигимод алфа при пациенти с миастения гравис клас V съгласно MGFA (т.е. миастенна криза), дефинирано като интубация със или без механична вентилация,

освен в условията на рутинни следоперативни грижи, не е проучено. Трябва да се обмисли последователността на започването на терапия на установените терапии за криза на МГ и ефгартигимод алфа, както и потенциалните взаимодействия между тях (вж. точка 4.5).

Инфекции

Тъй като ефгартигимод алфа причинява преходно намаляване на нивата на IgG, рискът от инфекции може да се увеличи (вж. точки 4.8 и 5.1). Най-честите инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, са инфекции на горните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8). По време на лечението с Vyvgart пациентите трябва да бъдат наблюдавани за наличие на клинични признаци и симптоми на инфекции. При пациенти с активна инфекция трябва да се вземе предвид съотношението полза/риск при поддържане или спиране на лечението с ефгартигимод алфа, докато инфекцията отшуми. Ако се появят сериозни инфекции, трябва да се обмисли отлагане на лечението с ефгартигимод алфа, докато инфекцията отшуми.

Реакции, свързани с инжекцията, и реакции на свръхчувствителност

Реакции, свързани с инжекцията, като обрив или пруритус, са съобщени в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). Те са леки до умерени по тежест. Съобщени са случаи на анафилактична реакция при интравенозното приложение на ефгартигимод алфа през постмаркетинговия период. Първите приложения на Vyvgart трябва да се изпълняват под наблюдението на медицински специалист (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на 30 минути след приложението за наличие на клинични признаци и симптоми на реакции, свързани с инжекцията. Ако възникне реакция, в зависимост от тежестта ѝ, трябва да се предприемат подходящи поддържащи мерки. Последващите инжекции могат да се прилагат внимателно въз основа на клинична оценка.

Ако има съмнение за анафилактична реакция, прилагането на Vyvgart трябва да се прекрати незабавно и да бъде започнато подходящо медицинско лечение. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на свръхчувствителност и анафилактични реакции и да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с техния медицински специалист, ако се появят такива.

Имунизации

Всички ваксини трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизация.

Няма известни данни относно безопасността на имунизацията с живи или живи атенюирани ваксини и отговорът към имунизацията с тези ваксини по време на лечение с ефгартигимод алфа. За пациенти, които са на лечение с ефгартигимод алфа, по принцип не се препоръчва ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза ефгартигимод алфа. Други ваксини могат да се прилагат при необходимост по всяко време на лечението с ефгартигимод алфа.

Имуногенност

В активно-контролираното проучване ARGX-113-2001 предварително съществуващи антитела, които се свързват с ефгартигимод алфа, са открити при 12/110 (11%) от пациентите с гМГ. Антитела срещу ефгартигимод алфа са открити при 19/55 (35%) от пациентите, лекувани подкожно с ефгартигимод алфа, в сравнение с 11/55 (20%) от пациентите, лекувани с интравенозната форма. Неутрализиращи антитела са открити при 2 (4%) от пациентите, лекувани подкожно с ефгартигимод алфа, и 2 (4%) от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа.

В проучване ARGX-113-1802 при 13/317 (4,1%) пациенти с ХВДП са открити предварително съществуващи антитела, които се свързват с ефгартигимод алфа. Антитела срещу ефгартигимод алфа са открити при 20/317 (6,3%) от пациентите, лекувани в отворената част на проучването (Етап А), и при 2/111 (1,8%) от пациентите, лекувани в плацебо-контролираната част (Етап Б). Неутрализиращи антитела са открити само при 1 (0,3%) пациент в отворената част на проучването (вж. точка 5.1).

Влиянието на антителата срещу ефгартигимод алфа върху клиничната ефикасност или безопасност, фармакокинетиката и фармакодинамичните показатели не може да бъде оценено предвид ниската честота на поява на неутрализиращи антитела.

Имуносупресори и терапии с антихолинестеразни средства

При намаляване на дозата или спиране на лечението с нестероидни имуносупресори, кортикостероиди и антихолинестеразни средства пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на признаци на обостряне на заболяването.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбати

Този лекарствен продукт съдържа 2,7 mg полисорбат 20 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ефгартигимод алфа може да намали концентрациите на съединения, които се свързват с човешкия неонатален Fc рецептор (FcRn), т.е. имуноглобулинови продукти, моноклонални антитела или производни на антитела, съдържащи човешкия Fc домейн от подкласа на IgG. Ако е възможно, препоръчва се началото на лечението с тези продукти да се отложи до 2 седмици след последната доза Vyvgart. Като предпазна мярка пациентите, получаващи Vyvgart по време на лечението с тези продукти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за това дали е налице очакваният отговор за ефикасност на тези продукти.

Плазмообменът, имуноадсорбцията и плазмаферезата могат да намалят циркулиращите нива на ефгартигимод алфа.

Всички ваксини трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизация.

Потенциалното взаимодействие с ваксините е проучено в неклиничен модел с помощта на хемоцианин, изолиран от Keyhole limpet (Keyhole limpet hemocyanin, KLH) като антиген. Ежеседмичното приложение на 100 mg/kg при маймуни не оказва влияние върху имунния отговор към имунизацията с KLH.

За пациенти, които са на лечение с ефгартигимод алфа, по принцип не се препоръчва ваксинация с живи или живи атеноуирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атеноуирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза ефгартигимод алфа (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на ефгартигимод алфа по време на бременност. Известно е, че антителата, включително терапевтичните моноклонални антитела, се транспортират активно през плацентата (след 30 гестационна седмица) чрез свързване с FcRn.

Ефгартигимод алфа може да се предаде от майката на развиващия се плод. Тъй като се очаква ефгартигимод алфа да понижи нивата на майчините антитела и също така да инхибира преноса на майчините антитела към плода, има вероятност пасивната защита на новороденото да намалее. Затова трябва да се обмислят рисковете и ползите от прилагането на живи/живи атенюирани ваксини при кърмачета, с експозиция на ефгартигимод алфа втутреутробно (вж. точка 4.4).

Лечението на бременни жени с Vyvgart трябва да се обмисля само ако клиничната полза надвишава рисковете.

Кърмене

Няма информация относно присъствието на ефгартигимод алфа в кърмата, ефектите върху кърменото дете или ефектите върху отделянето на кърма. Не са провеждани проучвания при животни във връзка с преминаването на ефгартигимод алфа в кърмата и поради това не може да се изключи екскреция в кърмата на майката. Известно е, че в кърмата има майчини IgG. Трябва да се обмисля лечение на кърмещи жени с ефгартигимод алфа само ако клиничната полза надвишава рисковете.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ефгартигимод алфа върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефгартигимод алфа да повлиява показателите на мъжката и женската фертилност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vyvgart не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са реакции на мястото на инжектиране (33%), инфекции на горните дихателни пътища (10,7%) и инфекции на пикочните пътища (9,5%).

Общият профил на безопасност на Vyvgart, прилаган подкожно, както за циклични, така и за непрекъснати схеми на прилагане, е в съответствие с известния профил на безопасност на интравенозната форма.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са идентифицирани в клинични изпитвания и от постмаркетингови съобщения. Тези реакции са представени по системно-органен клас и предпочитан термин. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на

всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации*	Инфекции на горните дихателни пътища	Много чести
	Инфекции на пикочните пътища	Чести
	Бронхит	Чести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция ^a	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Гадене ^b	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Реакции на мястото на инжектиране ^{b, г}	Много чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции*	Главоболие, свързано с процедурата ^д	Чести

* Вижте параграф „Описание на избрани нежелани реакции“

^a От спонтанни постмаркетингови съобщения при интравенозен път на въвеждане

^b От спонтанни постмаркетингови съобщения

^в Само подкожно приложение

^г (напр. обрив на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране)

^д Само интравенозно приложение

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В сборния набор от данни от две клинични проучвания за гМГ с подкожен ефгартигимод алфа (n = 168) всички реакции на мястото на инжектиране са леки до умерени по тежест и не са довели до прекъсване на лечението. 44,0% (n = 74) от пациентите са получили реакция на мястото на инжектиране. Реакции на мястото на инжектиране са настъпили в рамките на 24 часа след приложението при 78,4% (58/74) от пациентите и са изчезнали без лечение при 85,1% (63/74) от пациентите. Честотата на реакциите на мястото на инжектиране е най-висока през първия цикъл на лечение, съобщени при 36,3% (61/168) от пациентите по време на първия цикъл на лечение и е намаляла до 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) и 12,5% (10/80) от пациентите при втория, третия и четвъртия цикъл на лечение. В сборен набор от данни от 2 клинични проучвания при пациенти с ХВДП, които са получавали продължително подкожно приложение на ефгартигимод алфа, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е 26% (61/235). Анализът по 3-месечни интервали показва, че процентът на участниците с реакции на мястото на инжектиране е най-висок през първите 3 месеца от лечението (73 [22,2%] участници) и намалява през следващите 3-месечни интервали (диапазон: от 0 до 17 [6,8%] участници).

Инфекции

В плацебо-контролираното проучване ARGX-113-1704 за гМГ с интравенозен ефгартигимод алфа най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции, а най-многобройни от съобщаваните инфекции са инфекции на горните дихателни пътища (10,7% [n = 9] от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и 4,8% [n = 4] от пациентите на плацебо) и инфекции на пикочните пътища (9,5% [n = 8] от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и 4,8% [n = 4] от пациентите на плацебо). Тези инфекции са леки до умерени по степен на тежест при пациентите, получавали ефгартигимод алфа интравенозно (≤ степен 2 според Общите терминологични критерии за нежелани събития). Като цяло

инфекции, възникнали в хода на лечението, са съобщени при 46,4% (n = 39) от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и при 37,3% (n = 31) от пациентите на плацебо. Медианата на времето от началото на лечението до появата на инфекции е 6 седмици. Честотата на инфекциите не се е увеличила при следващите цикли на лечение. Прекратяване на лечението или временно прекъсване на лечението поради инфекция възниква при по-малко от 2% от пациентите. В плацебо-контролираната част на проучването ARGX-113-1802 при пациенти с ХВДП, продължителното прилагане на ефгартигимод алфа подкожно не е свързано с повишаване на честотата на инфекциите (31,5% [35/111] в групата с прилагане на ефгартигимод алфа подкожно и 33,6% [37/110] в групата на плацебо) (вж. точка 5.1).

Главоболие, свързано с процедурата

Главоболие, свързано с процедурата, е съобщено при 4,8% от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и при 1,2% от пациентите на плацебо. За главоболие, свързано с процедурата, се съобщава, когато се прецени, че главоболието е временно свързано с интравенозната инфузия на ефгартигимод алфа. Всички събития са леки или умерени по степен на тежест с изключение на едно събитие, което е съобщено като тежка степен (степен 3).

Всички други нежелани реакции са леки или умерени по степен на тежест с изключение на един случай на мигалгия (степен 3).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма известни специфични признаци и симптоми на предозиране с ефгартигимод алфа. В случай на предозиране не се очаква нежеланите реакции, които може да възникнат, да се различават от тези, които може да се наблюдават при използването на препоръчителната доза. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за наличие на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфичен антидот при предозиране с ефгартигимод алфа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, селективни имуносупресори,
АТС код: L04AA58

Механизъм на действие

Ефгартигимод алфа е фрагмент на човешко IgG1 антияло, създаден да има повишен афинитет към неонаталния Fc рецептор (FcRn). Ефгартигимод алфа се свързва с FcRn, което води до намаляване на нивата на циркулиращия IgG, включително на патогенни IgG автоантитела. Ефгартигимод алфа не повлиява нивата на останалите имуноглобулини (IgA, IgD, IgE или IgM) и не намалява това на албумина.

IgG автоантителата са в основата на патогенезата на автоимунните заболявания, медирирани от IgG.

При МГ те увреждат нервно-мускулната трансмисия чрез свързване с ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускул-специфичната тирозин киназа (MuSK) или с липопротеин-рецептор, свързан протеин 4 (LRP4).

При ХВДП няколко линии на доказателства сочат ключовата роля на IgG автоантителата в патогенезата на това заболяване. Това включва доказването на автореактивни IgG антитела срещу компоненти на миелинизираните нервни влакна, пасивно пренасяне на симптомите на ХВДП върху животински модели, като се използват серуми или IgG от пациенти с ХВДП, както и терапевтичния ефект на плазмения обмен и имуноадсорбцията за лечение на пациенти с ХВДП.

Фармакодинамични ефекти

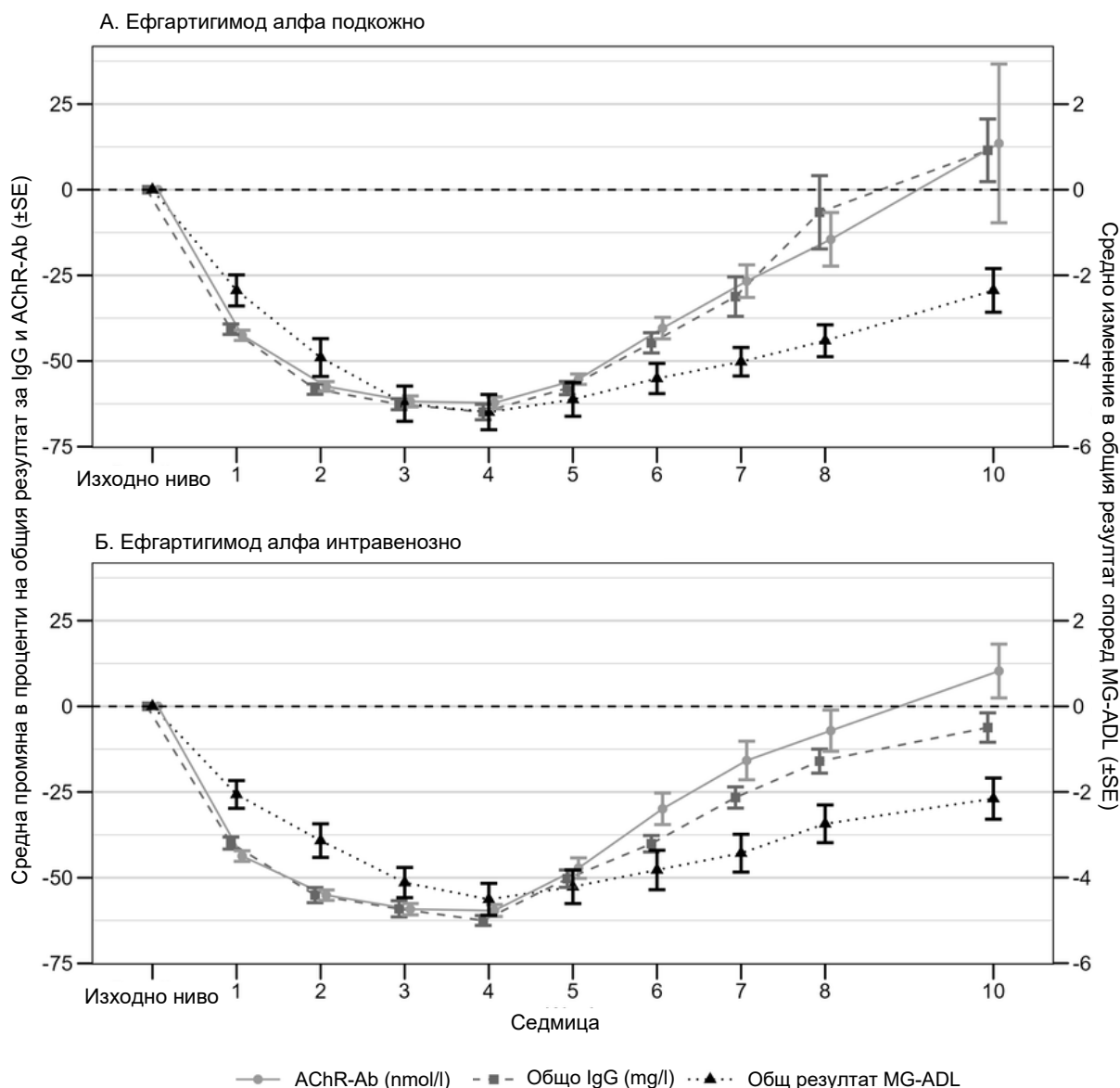
Интравенозна форма

В двойнослепото, плацебо-контролирано проучване ARGX-113-1704 при пациенти с гМГ ефгартигимод алфа 10 mg/kg, прилаган веднъж седмично в продължение на 4 седмици, понижава серумните нива на IgG и нивата на автоантителата срещу AChR (AChR-Ab). Максималната средна стойност на процентното намаление на нивата на общия IgG в сравнение с изходното ниво достига 61% една седмица след последната инфузия от началния цикъл на лечение и се връща към изходните нива 9 седмици след последната инфузия. Сходни ефекти са наблюдавани и при всички останали подтипове IgG. Намаляването на нивата на AChR-Ab следва подобен ход във времето с максимална средна стойност на процентното намаление 58% една седмица след последната инфузия и връщане към изходните нива 7 седмици след последната инфузия. Сходни промени се наблюдават по време на втория цикъл от проучването.

Подкожна форма

В проучването ARGX-113-2001 нивата на AChR-Ab намаляват с времето, съответствайки на намалението на общите нива на IgG и е сходно между групите на подкожно и интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Максимално средно процентно намаление на нивата на AChR-Ab, съответно 62,2% и 59,6%, се наблюдава една седмица след последното приложение в групите на подкожно и интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Намалението в общия IgG и в нивата на AChR-Ab както за групата с подкожно, така и за групата с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа е свързано с клиничен отговор, измерен чрез промяната спрямо изходното ниво в общия резултат на MG-ADL (вж. фигура 1).

Фигура 1. Връзка между общия IgG и AChR-Ab и общия резултат на MG-ADL при популацията, серопозитивна за AChR-Ab, лекувана подкожно с ефгартигимод алфа (1A) и интравенозно с ефгартигимод алфа (1B) (проучване ARGX-113-2001)



В проучването ARGX-113-1802 при пациенти с ХВДП с непрекъснато приложение ефгартигимод алфа веднъж седмично подкожно при доза 1 000 mg, средната процентна промяна спрямо изходното ниво на общите нива на IgG се поддържа от 4-тата седмица през целия период на лечение (средното намаление в проценти спрямо изходното ниво варира между 66,8 и 71,6%).

Клинична ефикасност и безопасност

Генерализирана миастения гравис

Интравенозна форма

Ефикасността на ефгартигимод алфа при лечението на възрастни с генерализирана миастения гравис (ГМГ) е проучена в 26-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване (ARGX-113-1704).

В това изпитване пациентите трябва да отговарят на следните основни критерии при скрининг:

- миастения гравис клас II, III или IV съгласно клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (MGFA);
- пациенти с положителни или отрицателни резултати от серологичните тестове за наличие на антитела срещу AChR;
- общ резултат по скалата Миастения гравис - ежедневни дейности (MG-Activities of Daily Living; MG-ADL) ≥ 5 ;
- при терапия на МГ с установени дози преди скрининга, която включва инхибитори на ацетилхолинестеразата (AChE), стероиди или нестероидна имуносупресивна терапия (NSIST), в комбинация или самостоятелно [NSIST включва, но не се ограничава до азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил и циклофосфамид];
- нива на IgG поне 6 g/l.

Пациентите с гМГ клас V съгласно класификацията на MGFA; пациентите с документирана липса на клиничен отговор към плазмообмен (PLEX); пациентите, лекувани с PLEX, интравенозни имуноглобулини (IVIg) един месец преди началото на лечението и с моноклонални антитела шест месеца преди началото на лечението, и пациентите с активна (остра или хронична) инфекция с хепатит В, серопозитивност за хепатит С и диагноза СПИН са изключени от изпитванията.

Общо 167 пациенти са включени в проучването и са рандомизирани на интравенозно приложение на ефгартигимод алфа ($n = 84$) или на плацебо ($n = 83$). Характеристиките на изходно ниво са сходни между групите на лечение, те включват медиана на възрастта при поставянето на диагнозата [45 (19 - 81) години], пол [повечето са жени; 75% (ефгартигимод алфа) спрямо 66% (плацебо)], раса [повечето пациенти са бели; 84,4%] и медиана на времето от поставянето на диагнозата [8,2 години (ефгартигимод алфа) и 6,9 години (плацебо)].

При по-голямата част от пациентите (77% във всяка група) е получен положителен резултат от теста за антитела срещу AChR (AChR-Ab), а при 23% - отрицателен резултат от теста за AChR-Ab.

По време на проучването над 80% от пациентите във всяка група получават инхибитори на AChE, над 70% във всяка група на лечение получават стероиди и приблизително 60% във всяка група на лечение получават NSIST в установени дози. При включване в проучването приблизително 30% от пациентите във всяка група на лечение нямат предишна експозиция на NSIST.

Медианата на общия скор по MG-ADL е 9,0 и в двете групи на лечение, а медианата на общия Количествен скор за миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis; QMG) е 17 и 16 съответно в групите на ефгартигимод алфа и плацебо.

Пациентите са лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа 10 mg/kg, прилаган веднъж седмично в продължение на 4 седмици, и получават максимум 3 цикъла на лечение.

Ефикасността на ефгартигимод алфа е измерена с помощта на специфичната за заболяването скала Миастения гравис - ежедневни дейности (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale; MG-ADL), в която се оценява влиянието на гМГ върху ежедневните функции. Общият скор варира от 0 до 24, като по-високите резултати показват по-голямо увреждане. В това проучване респондер по скалата MG-ADL е пациент, при който намалението на общия скор по MG-ADL в сравнение с изходното ниво на цикъла на лечение е ≥ 2 точки за най-малко 4 последователни седмици, като първото намаление настъпва не по-късно от 1 седмица след последната инфузия от цикъла.

Ефикасността на ефгартигимод алфа е измерена и с помощта на общия скор по QMG, представляващ система за оценяване на мускулната слабост с общ възможен скор от 0 до 39, където по-високите скорове показват по-тежко увреждане. В това проучване респондент по

QMG е пациент, при който намалението на общия скор по QMG в сравнение с изходното ниво на цикъла на лечение е ≥ 3 точки за най-малко 4 последователни седмици, като първото намаление настъпва не по-късно от 1 седмица след последна инфузия от цикъла.

Първичната крайна точка за ефикасност е сравнението на процентната стойност на респондентите по MG-ADL по време на първия цикъл на лечение (C1) между групите на лечение в популацията на серопозитивните за AChR-Ab.

Ключова вторична крайна точка е сравнението на процентната стойност на респондентите по QMG по време на C1 между двете групи за лечение при пациентите, серопозитивни за AChR-Ab.

Таблица 2. Респондери по MG-ADL и QMG по време на цикъл 1 в популацията на серопозитивните за AChR-Ab (набор за mITT анализ)

	Популация	Ефгартигимод алфа n/N (%)	Плацебо n/N (%)	P-стойност	Разлика ефгартигимод алфа - плацебо (95% ДИ)
MG-ADL	Серопозитивни за AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Серопозитивни за AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен скор за миастения гравис; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти в набора за анализ;

ДИ = доверителен интервал;

Логистична регресия, стратифицирана по статус на AChR-Ab (ако е приложимо), от японски произход/не от японски произход и стандартно лечение, с MG-ADL като ковариата/QMG като ковариати на изходно ниво

Двустранна точна p-стойност

Анализите показват, че по време на втория цикъл на лечение процентните стойности на респондентите по MG-ADL са сходни на стойностите по време на първия цикъл на лечение (вж. таблица 3).

Таблица 3. Респондентите по MG-ADL и QMG по време на цикъл 2 в популацията на серопозитивните за AChR-Ab (набор за mITT анализ)

	Популация	Ефгартигимод алфа n/N (%)	Плацебо n/N (%)
MG-ADL	Серопозитивни за AChR-Ab	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	Серопозитивни за AChR-Ab	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен резултат за миастения гравис; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти в набора за анализ.

Експлораторните данни показват, че при респондентите на MG-ADL, които са серопозитивни за AChR-Ab, началото на отговора се наблюдава в рамките на 2 седмици след началната инфузия при 37/44 (84%) от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа.

В двойнослепото, плацебо-контролирано проучване (ARGX-113-1704) най-ранният възможен момент за започване на следващия цикъл на лечение е 8 седмици след началната инфузия от първия цикъл на лечение. В общата популация средното време до втория цикъл на лечение в групата с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа е 13 седмици (SD 5,5 седмици), а медианата на времето е 10 седмици (8 - 26 седмици) след началната инфузия от първия цикъл на лечение. В отвореното продължение на проучването (ARGX-113-1705) най-ранният възможен момент за започване на следващите цикли на лечение е 7 седмици.

При пациентите, които имат отговор към лечението, продължителността на клиничното подобрене е 5 седмици при 5/44 (11%) от пациентите, 6 - 7 седмици при 14/44 (32%) от пациентите, 8 - 11 седмици при 10/44 (23%) от пациентите и 12 седмици или повече при 15/44 (34%) от пациентите.

Подкожна форма

Проведено е 10-седмично, рандомизирано, отворено, паралелно-групово, многоцентрово проучване (ARGX-113-2001) при възрастни пациенти с гМГ за оценка на не по-малка ефикасност по отношение на фармакодинамичния ефект на подкожно приложение на ефгартигимод алфа в сравнение с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Основните включващи и изключващи критерии са същите като в проучването ARGX-113-1704.

Рандомизирани са общо 110 пациенти, които са получили един цикъл на приложение веднъж седмично в продължение на 4 седмици ефгартигимод алфа 1 000 mg подкожно (n = 55) или ефгартигимод алфа 10 mg/kg интравенозно (n = 55). По-голямата част от пациентите са дали положителен резултат за антитела срещу AChR (AChR-Ab): 45 пациенти (82%) в групата с подкожно приложение на ефгартигимод алфа и 46 пациенти (84%) в групата с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Преди скрининга всички пациенти са на установени дози терапия с MG, която включва AChE инхибитори, стероиди или NSIST - в комбинация, или самостоятелно.

Исходните характеристики са сходни между групите на лечение.

По време на проучването над 80% от пациентите във всяка група са получили инхибитори на AChE, над 60% от пациентите във всяка група са получили стероиди и около 40% във всяка група на лечение са получили NSIST със установени дози. При влизане в проучването близо 56% от пациентите във всяка група на лечение не са имали предишна експозиция на NSIST.

Първичната крайна точка е сравнението на процентното намаление на общите нива на IgG спрямо изходното ниво в ден 29 между групите на лечение в цялата популация. Резултатите при популацията, серопозитивна за AChR-Ab, показват не по-малка ефикасност на ефгартигимод алфа, прилаган подкожно, спрямо ефгартигимод алфа, прилаган интравенозно (вж. таблица 4).

Таблица 4. Анализ на ANCOVA на процентната промяна спрямо изходното ниво на общото ниво на IgG в ден 29 в популацията, серопозитивна за AChR-Ab (mITT анализирана група)

Ефгартигимод алфа s.c.			Ефгартигимод алфа i.v.			Разлика Ефгартигимод алфа s.c.- Ефгартигимод алфа i.v.		
N	Средно LS	95% CI	N	Средно LS	95% CI	LS на средната разлика	95% CI	p-стойност
41	-66,9	-69,78, -64,02	43	-62,4	-65,22, -59,59	-4,5	-8,53, -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; ANCOVA = анализ на ковариацията; CI = доверителен интервал; s.c. = подкожно; i.v. = интравенозно; LS = най-малки квадрати; mITT = модифицирана група за анализ с намерение за лечение; N = брой пациенти на група, включени в анализа на ANCOVA

Вторичните крайни точки за ефикасност са сравнението на процента на респондерите според MG-ADL и QMG, както е определено в проучване ARGX-113-1704, между двете групи на лечение. Резултатите при популацията, серопозитивна за AChR-Ab са представени в таблица 5.

Таблица 5. Респондери по скалите MG-ADL и QMG в ден 29 в популацията, серопозитивна за AChR-Ab (mITT анализирана група)

	Ефгартигимод алфа s.c. n/N (%)	Ефгартигимод алфа i.v. n/N (%)	Разлика Ефгартигимод алфа s.c.- Ефгартигимод алфа i.v. (95% CI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 до 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 до 35,4)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен скор за миастения гравис; s.c. = подкожно; i.v. = интравенозно; mITT = модифицирана група за анализ с намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти на група, включени в анализа на ANCOVA; CI = доверителен интервал

При респондери по скалата MG-ADL, серопозитивни за AChR-Ab, експлораторните данни показват, че начало на отговор се наблюдава в рамките на 2 седмици от първоначалното приложение при 28/32 (88%) пациенти, лекувани подкожно с ефгартигимод алфа, и при 27/33 (82%) пациенти, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

Ефикасността на ефгартигимод алфа, прилаган подкожно за лечение на възрастни с ХВДП, е проучена в проспективно, многоцентрово проучване ARGX-113-1802, проведено на два етапа на лечение: отворен Етап А и рандомизиран, двойнослеп, плацебо-контролиран Етап Б.

Пациентите са били на лечение или без лечение за ХВДП през последните 6 месеца преди влизане в проучването. Пациентите, които са получавали предишно лечение за ХВДП, както и тези, които не са получавали лечение за ХВДП и нямат документирани данни за скорошно влошаване на ХВДП, влизат във въвеждащ период без лечение, а пациентите, които показват данни за клинично значимо влошаване, след това влизат в Етап А на проучването. Тези, които не са били лекувани за ХВДП, но имат скорошни документирани данни за влошаване на ХВДП, прескачат въвеждащия период и влизат направо в Етап А.

Общо 322 пациенти са включени в Етап А. Пациентите са получили до 12 подкожни инжекции по 1 000 mg ефгартигимод алфа веднъж седмично до появата на данни за клинично подобрене (evidence of clinical improvement, ECI) при 2 последователни посещения в рамките на проучването. Впоследствие пациентите с потвърдени ECI са включени в Етап Б на проучването и са рандомизирани да получават седмично приложение на ефгартигимод алфа подкожно (111 пациенти) или плацебо (110 пациенти). ECI са дефинирани като клинично подобрене по коригираната скала за етиология и лечение на възпалителна невропатия (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, aINCAT) или подобрене по скалата за оценка на инвалидизацията при възпалителни заболявания, изградена по метода на Rasch (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS)/сила на захват при пациенти, които са се влошили само по тези скали преди Етап А.

В Етап А пациентите са на възраст с медиана 54 години (диапазон: от 20 до 82 години), медианата на времето от поставяне на диагнозата ХВДП е 2,8 години, а медианата на скората по INCAT е 4,0. Шестдесет и пет процента от пациентите са мъже и 66% са бели. В Етап Б пациентите са на възраст с медиана 55 години (диапазон: от 20 до 82 години), медианата на времето от поставяне на диагнозата ХВДП е 2,2 години, а медианата на скората по INCAT е 3,0. Шестдесет и четири процента от пациентите са мъже и 65% са бели. Изходните характеристики на Етап Б са сходни за отделните групи за лечение.

Първичната крайна точка в Етап А е процентът на респондерите, определени като пациенти, при които са потвърдени ECI. Първичната крайна точка е постигната при 66,5% от пациентите; допълнителни подробности са представени в таблица 6.

Вторична крайна точка в Етап А е времето до първите потвърдени ЕСІ. Седмица 4 е най-ранната времева точка, в която могат да бъдат изпълнени критериите за ЕСІ. В тази времева точка до 40% от пациентите постигат ЕСІ. Въз основа на допълнителен предварително определен анализ 25% от пациентите показват клинично значимо подобрене след 9 дни в поне един от 3-те параметъра (aINCAT, I-RODS или сила на захват).

По-голямата част от пациентите са постигнали потвърдени ЕСІ във всички групи с предишно лечение за ХВДП.

Таблица 6. Данни за клинично подобрене при пациенти с ХВДП в ARGX-113-1802, Етап А

Респондери по ЕСІ и време до първоначално потвърдени ЕСІ	Етап А
	Ефгартигимод алфа s.c. (N = 322)
Респондери по ЕСІ (пациенти с потвърдено клинично подобрене) n/N (%) (95% CI)	214/322 (66,5%) (61,0; 71,6)
Време до първите потвърдени ЕСІ в дни медиана (95% CI)	43,0 (31,0; 51,0)

n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдението; N = брой пациенти в групата за анализ

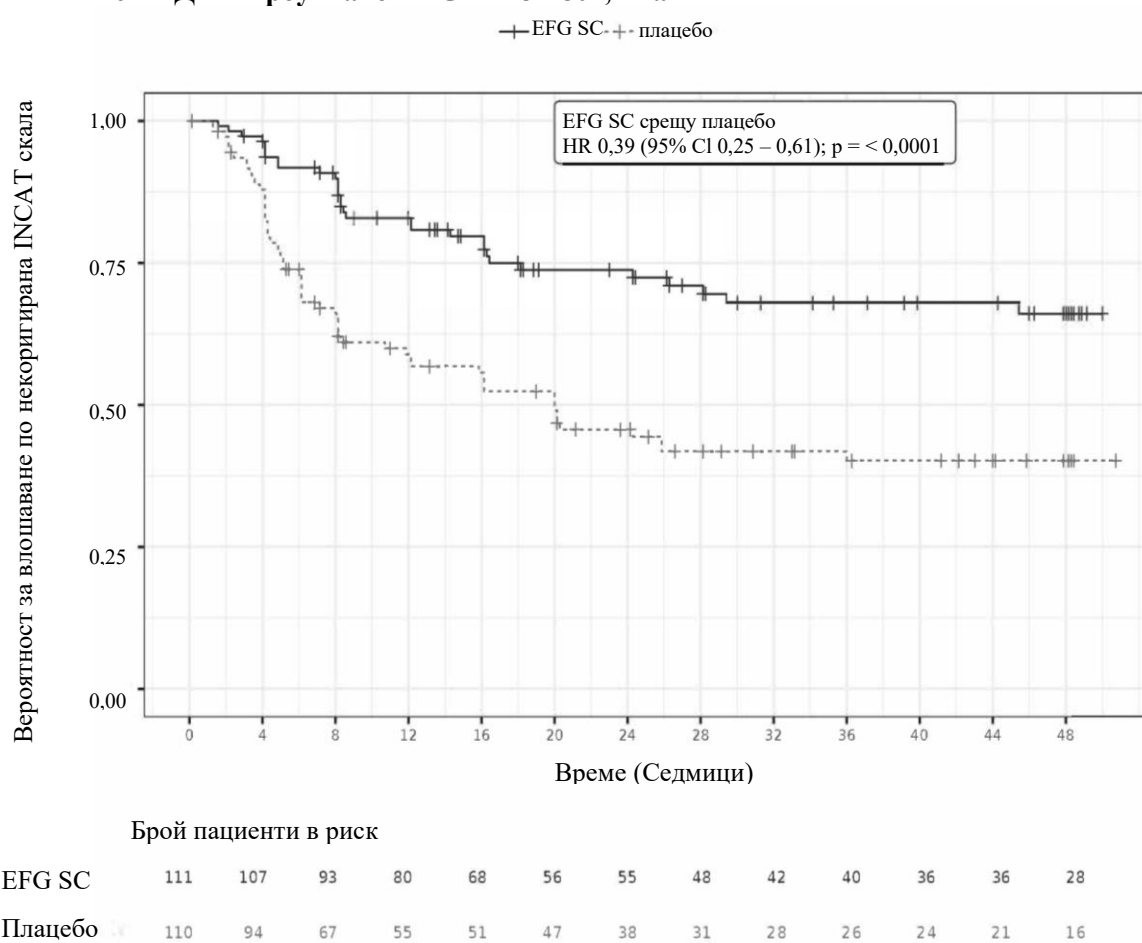
В Етап Б първичната крайна точка е определена като времето до появата на първите данни за клинично влошаване (повишение с 1 точка по aINCAT в сравнение с изходното ниво на Етап Б, което е потвърдено при следващо посещение след първото увеличение с 1 точка по aINCAT, или повишение с ≥ 2 точки по aINCAT в сравнение с изходното ниво на Етап Б). Пациентите, които са получавали ефгартигимод алфа подкожно, са останали без рецидив (т.е. без клинично влошаване) значително по-дълго в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо, както показва коефициентът на риск 0,394 [95% CI (0,253; 0,614)]. При 31/111 (27,9%) от пациентите, които са получавали ефгартигимод алфа подкожно по време на Етап Б на проучването, е настъпил рецидив в сравнение с 59/110 (53,6%) от пациентите, които са получавали плацебо. Резултатите са представени в таблица 7 и на фигура 2.

Таблица 7. Първи данни за клинично влошаване при пациенти с ХВДП в проучване ARGX-113-1802, Етап Б

Време до първото повишение по aINCAT (клинично влошаване)	Етап Б	
	Ефгартигимод алфа s.c. (N = 111)	Плацебо (N = 110)
Коефициент на риск (95% CI)	0,394 (0,253; 0,614) p-стойност < 0,0001	
Медиана на времето в дни (95% CI)	NC (NC; NC)	140,0 (75,0; NC)

NC = не е изчислено; N = брой пациенти в групата за анализ; aINCAT = коригирана скала за етиология и лечение на възпалителна невропатия

Фигура 2. Време до първото влошаване по aINCAT (криви на Kaplan-Meier) при пациенти с ХВДП в проучване ARGX-113-1802, Етап Б



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vyvgart в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на миастения гравис (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vyvgart във всички подгрупи на педиатричната популация при ХВДП (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Въз основа на популационен ФК анализ на данни, изчислената бионаличност след подкожно приложение на ефгартигимод алфа 1 000 mg е 77%.

Средната C_{trough} след 4 приложения веднъж седмично на ефгартигимод алфа 1 000 mg подкожно, и на ефгартигимод алфа 10 mg/kg интравенозно, е съответно 22,0 µg/ml (37% CV) и 14,9 µg/ml (43% CV). AUC_{0-168h} на ефгартигимод алфа след приложение на един цикъл на лечение с 1 000 mg подкожно и 10 mg/kg интравенозно са сравними.

При пациенти, получаващи непрекъснато подкожно приложение на ефгартигимод алфа 1 000 mg веднъж седмично, средната стойност на C_{trough} варира от 14,9 до 20,1 µg/ml.

Разпределение

Въз основа на популационния ФК анализ при здрави участници и пациенти обемът на разпределение е 18 l.

Биотрансформация

Очаква се ефгартигимод алфа да се разгради от протеолитичните ензими до малки пептиди и аминокиселини.

Елиминиране

Терминалният полуживот е 80 до 120 часа (3 до 5 дни). Въз основа на популационния ФК анализ клирънсът е 0,128 l/h. Молекулното тегло на ефгартигимод алфа е приблизително 54 kDa - на границата на теглото на молекулите, които могат се филтрират от бъбреците.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичният профил на ефгартигимод алфа е линеен, той не зависи от дозата или времето, с минимално кумулиране.

Специални популации

Възраст, пол, раса и телесно тегло

Фармакокинетиката на ефгартигимод алфа не се повлиява от възрастта (19 - 84 години), пола, расата и телесното тегло.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане.

Ефектът на изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR] - маркер за бъбречната функция, използван като ковариата в популационен фармакокинетичен анализ - показва нарастване на експозицията (от 11% до 21%) при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²). Не се препоръчва конкретна корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане.

Липсват достатъчно данни за въздействието на умерено бъбречно увреждане (eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²) и тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) върху фармакокинетичните параметри на ефгартигимод алфа.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Ефектът на маркерите за чернодробната функция, като ковариати в популационен фармакокинетичен анализ, не показва чернодробното увреждане да има някакво влияние върху фармакокинетиката на ефгартигимод алфа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане.

В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци интравенозното приложение на ефгартигимод алфа не води до неблагоприятни ефекти върху фертилитета и бременността,

нито са наблюдавани тератогенни ефекти до нива на дозата, съответстващи на 11-кратната (при плъхове) и 56-кратната (при зайци) 10 mg/kg експозиция при хора въз основа на AUC.

Канцерогенност и генотоксичност

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенния и генотоксичния потенциал на ефгартигимод алфа.

Хиалуронидазата присъства в повечето тъкани на човешкото тяло. Неклиничните данни за рекомбинантна човешка хиалуронидаза не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включително крайни точки за фармакологична безопасност. Проучванията за репродуктивна токсичност с гHuRH20 показват наличие на ембриофетална токсичност при мишки при висока системна експозиция, но не показват тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuRH20)

L-хистидин

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат

L-метионин

Полисорбат 20 (E432)

Натриев хлорид

Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца

Ако е необходимо, неотворените флакони могат да се съхраняват при стайна температура (до 30 °C) до 3 дни. След съхранение при стайна температура неотворените флакони могат да се върнат в хладилника. Ако се съхраняват извън хладилника и след това се върнат обратно, общото комбинирано време на съхранение извън хладилник не трябва да надвишава 3 дни.

От микробиологична гледна точка, освен когато методът на приготвяне на спринцовката изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5,6 ml разтвор в стъклен флакон тип I с обем 6 ml с гумена запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленово отчупващо се капаче.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Vyvgart се доставя като готов за употреба разтвор във флакон за еднократна употреба. Лекарственият продукт не е необходимо да се разрежда.

Проверете визуално дали съдържанието на флакона е жълтеникав, бистър до опалесцентен разтвор и не съдържа видими частици. Ако се забелязват видими частици, флаконът не трябва да се използва.

След като извадите флакона от хладилника, изчакайте най-малко 15 минути, преди да инжектирате, за да може разтворът да достигне стайна температура (вж. точка 6.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1674/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 000 mg ефгартигимод алфа (efgartigimod alfa) в 5 ml (200 mg/ml).

Ефгартигимод алфа е Fc фрагмент на човешки рекомбинантен имуноглобулин G1 (IgG1), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Жълтеникав, бистър до опалесцентен, pH 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyvgart е показан като

- допълваща терапия към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с генерализирана миастения гравис (ГМГ), които са положителни за антитела срещу рецептори за ацетилхолин (AChR).
- монотерапия за лечение на възрастни пациенти с прогресираща или рецидивираща активна хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП) след първоначално лечение с кортикостероиди или имуноглобулини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на пациенти с нервно-мускулни нарушения.

Дозировка

Генерализирана миастения гравис

Първият цикъл на лечение и първото приложение на втория цикъл на лечение трябва да се осъществяват от или под наблюдението на медицински специалист. Последващите лечения трябва да се извършват от медицински специалист, но могат да се прилагат и в домашни условия от пациент или болногледач след подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране.

Препоръчителната доза е 1 000 mg, която да се прилага подкожно на цикли от инжекции веднъж седмично в продължение на 4 седмици. Следващите цикли на лечение трябва да се прилагат съгласно клиничната оценка. Честотата на циклите на лечение може да варира в зависимост от пациента (вж. точка 5.1).

В програмата за клинично разработване най-ранният момент за започване на следващ цикъл на лечение е 7 седмици след първата инфузия от предишния цикъл.

При пациенти, които понастоящем получават ефгартигимод алфа интравенозно, разтворът за подкожно инжектиране може да се използва като алтернатива. Препоръчително е лекарствените форми да се сменят в началото на всеки нов цикъл на лечение. Липсват данни за безопасност и ефикасност при пациенти, които сменят лекарствените форми по време на един и същи цикъл.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

Първите 4 инжекции трябва да се поставят от или под наблюдението на медицински специалист. Последващите инжекции трябва да се поставят от медицински специалист, но могат да се прилагат и в домашни условия от пациент или от болногледач след подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране.

Препоръчителната доза е 1 000 mg, която се прилага подкожно като инжекция веднъж седмично.

Лечението се започва със седмична схема на прилагане и може да бъде променено на всяка втора седмица въз основа на клинична оценка. В случай на влошаване на симптомите, прилагането на инжекциите веднъж седмично трябва да се възобнови.

За тези пациенти, които преминават от сегашните си терапии за ХВДП към лечение с Vyvgart, това лечение трябва да започне преди клиничният ефект на тези предишни терапии да започне да намалява.

Клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 3 месеца след започване на лечението с ефгартигимод алфа, прилаган подкожно. Клинична оценка трябва да се има предвид от 3 до 6 месеца след започване на лечението, за да се оцени ефектът от лечението, и на редовни интервали след това.

Пропуснатата доза

Между две последователни приложения трябва да се осигури интервал от поне 3 дни. Когато не е възможно да се извърши приложение в планирания момент, то трябва да се извърши възможно най-скоро и поне 3 дни преди следващото приложение. Ако до следващото приложение остават по-малко от 3 дни, пропуснатата доза трябва да се пропусне и следващата доза да се приложи в планирания времеви момент.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Има много ограничени данни за безопасността и ефикасността при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефгартигимод алфа при педиатрична популация все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция. Да не се прилага интравенозно.

След като извадите предварително напълнената спринцовка от хладилника, изчакайте най-малко 30 минути, преди да приложите инжекцията, за да може разтворът да достигне стайна температура. Към предварително напълнената спринцовка трябва да се свърже игла с предпазител, която не е включена в опаковката. Използвайте асептична техника при работа с предварително напълнената спринцовка и по време на приложение. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.

По време на първоначалните приложения на ефгартигимод алфа (вж. точка 4.2) трябва има на разположение подходящо лечение за реакции, свързани с инжекцията, и реакции, свързани със свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Препоръчителните места на инжектиране (корема) трябва да се редуват, като инжекциите никога не трябва да се прилагат в бенки, белези или области, където кожата е болезнена, натъртена, зачервена или твърда. Лекарственият продукт трябва да се инжектира в продължение на приблизително 20 до 30 секунди. Инжектирането може да бъде забавено, ако пациентът изпитва дискомфорт.

Първото самостоятелно приложение трябва винаги да се извършва под наблюдението на медицински специалист. След подходящо обучение за техника на подкожно инжектиране пациентите или болногледачите могат да инжектират лекарствения продукт у дома, ако медицинският специалист прецени, че това е подходящо. Пациентите или болногледачите трябва да бъдат инструктирани да инжектират Vyvgart според указанията, предоставени в листовката.

За изчерпателни указания относно приложението на лекарствения продукт, моля, вижте указанията за употреба в листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти с миастения гравис клас V според клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (MGFA)

Лечението с ефгартигимод алфа при пациенти с миастения гравис клас V съгласно MGFA (т.е. миастенна криза), дефинирано като интубация със или без механична вентилация, освен в условията на рутинни следоперативни грижи, не е проучено. Трябва да се обмисли последователността на започването на терапия на установените терапии за криза на МГ и ефгартигимод алфа, както и потенциалните взаимодействия между тях (вж. точка 4.5).

Инфекции

Тъй като ефгартигимод алфа причинява преходно намаляване на нивата на IgG, рискът от инфекции може да се увеличи (вж. точки 4.8 и 5.1). Най-честите инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, са инфекции на горните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8). По време на лечението с Vyvgart пациентите трябва да бъдат наблюдавани за наличие на клинични признаци и симптоми на инфекции. При пациенти с активна инфекция трябва да се вземе предвид съотношението полза/риск при поддържане или спиране на лечението с ефгартигимод алфа, докато инфекцията отшуми. Ако се появят сериозни инфекции, трябва да се обмисли отлагане на лечението с ефгартигимод алфа, докато инфекцията отшуми.

Реакции, свързани с инжекцията, и реакции на свръхчувствителност

Реакции, свързани с инжекцията, като обрив или пруритус, са съобщени в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). Те са леки до умерени по тежест. Съобщени са случаи на анафилактична реакция при интравенозното приложение на ефгартигимод алфа през постмаркетинговия период. Първите приложения на Vyvgart трябва да се изпълняват под наблюдението на медицински специалист (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на 30 минути след приложението за наличие на клинични признаци и симптоми на реакции, свързани с инжекцията. Ако възникне реакция, в зависимост от тежестта ѝ, трябва да се предприемат подходящи поддържащи мерки. Последващите инжекции могат да се прилагат внимателно въз основа на клинична оценка. Ако има съмнение за анафилактична реакция, прилагането на Vyvgart трябва да се прекрати незабавно и да бъде започнато подходящо медицинско лечение. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на свръхчувствителност и анафилактични реакции и да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с техния медицински специалист, ако се появят такива.

Имунизации

Всички ваксини трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизация.

Няма известни данни относно безопасността на имунизацията с живи или живи атенюирани ваксини и отговорът към имунизацията с тези ваксини по време на лечение с ефгартигимод алфа. За пациенти, които са на лечение с ефгартигимод алфа, по принцип не се препоръчва ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза ефгартигимод алфа. Други ваксини могат да се прилагат при необходимост по всяко време на лечението с ефгартигимод алфа.

Имуногенност

В активно-контролираното проучване ARGX-113-2001 предварително съществуващи антитела, които се свързват с ефгартигимод алфа, са открити при 12/110 (11%) от пациентите с гМГ. Антитела срещу ефгартигимод алфа са открити при 19/55 (35%) от пациентите, лекувани подкожно с ефгартигимод алфа, в сравнение с 11/55 (20%) от пациентите, лекувани с интравенозната форма. Неутрализиращи антитела са открити при 2 (4%) от пациентите, лекувани подкожно с ефгартигимод алфа, и 2 (4%) от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа.

В проучване ARGX-113-1802 при 13/317 (4,1%) пациенти с ХВДП са открити предварително съществуващи антитела, които се свързват с ефгартигимод алфа. Антитела срещу ефгартигимод алфа са открити при 20/317 (6,3%) от пациентите, лекувани в отворената част на проучването (Етап А), и при 2/111 (1,8%) от пациентите, лекувани в плацебо-контролираната

част (Етап Б). Неутрализиращи антитела са открити само при 1 (0,3%) пациент в отворената част на проучването (вж. точка 5.1).

Влиянието на антителата срещу ефгартигимод алфа върху клиничната ефикасност или безопасност, фармакокинетиката и фармакодинамичните показатели не може да бъде оценено предвид ниската честота на поява на неутрализиращи антитела.

Имуносупресори и терапии с антихолинестеразни средства

При намаляване на дозата или спиране на лечението с нестероидни имуносупресори, кортикостероиди и антихолинестеразни средства пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на признаци на обостряне на заболяването.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбати

Този лекарствен продукт съдържа 2,1 mg полисорбат 80 във всяка спринцовка, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ефгартигимод алфа може да намали концентрациите на съединения, които се свързват с човешкия неонатален Fc рецептор (FcRn), т.е. имуноглобулинови продукти, моноклонални антитела или производни на антитела, съдържащи човешкия Fc домейн от подкласа на IgG. Ако е възможно, препоръчва се началото на лечението с тези продукти да се отложи до 2 седмици след последната доза Vyvgart. Като предпазна мярка пациентите, получаващи Vyvgart по време на лечението с тези продукти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за това дали е налице очакваният отговор за ефикасност на тези продукти.

Плазмообменът, имуноадсорбцията и плазмаферезата могат да намалят циркулиращите нива на ефгартигимод алфа.

Всички ваксини трябва да се прилагат в съответствие с указанията за имунизация.

Потенциалното взаимодействие с ваксините е проучено в неклиничен модел с помощта на хемоцианин, изолиран от Keyhole limpet (Keyhole limpet hemocyanin, KLH) като антиген. Ежеседмичното приложение на 100 mg/kg при маймуни не оказва влияние върху имунния отговор към имунизацията с KLH.

За пациенти, които са на лечение с ефгартигимод алфа, по принцип не се препоръчва ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини. Ако е необходима ваксинация с живи или живи атенюирани ваксини, тези ваксини трябва да се прилагат най-малко 4 седмици преди започване на лечението и най-малко 2 седмици след последната доза ефгартигимод алфа (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на ефгартигимод алфа по време на бременност. Известно е, че антителата, включително терапевтичните моноклонални антитела, се транспортират активно през плацентата (след 30 гестационна седмица) чрез свързване с FcRn.

Ефгартигимод алфа може да се предаде от майката на развиващия се плод. Тъй като се очаква ефгартигимод алфа да понижи нивата на майчините антитела и също така да инхибира преноса на майчините антитела към плода, има вероятност пасивната защита на новороденото да намалее. Затова трябва да се обмислят рисковете и ползите от прилагането на живи/живи атенюирани ваксини при кърмачета, с експозиция на ефгартигимод алфа вътреутробно (вж. точка 4.4).

Лечението на бременни жени с Vuygart трябва да се обмисля само ако клиничната полза надвишава рисковете.

Кърмене

Няма информация относно присъствието на ефгартигимод алфа в кърмата, ефектите върху кърменото дете или ефектите върху отделянето на кърма. Не са провеждани проучвания при животни във връзка с преминаването на ефгартигимод алфа в кърмата и поради това не може да се изключи екскреция в кърмата на майката. Известно е, че в кърмата има майчини IgG. Трябва да се обмисля лечение на кърмещи жени с ефгартигимод алфа само ако клиничната полза надвишава рисковете.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ефгартигимод алфа върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефгартигимод алфа да повлиява показателите на мъжката и женската фертилност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vuygart не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са реакции на мястото на инжектиране (33%), инфекции на горните дихателни пътища (10,7%) и инфекции на пикочните пътища (9,5%).

Общият профил на безопасност на Vuygart, прилаган подкожно, както за циклични, така и за непрекъснати схеми на прилагане, е в съответствие с известния профил на безопасност на интравенозната форма.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са идентифицирани в клинични изпитвания и от постмаркетингови съобщения. Тези реакции са представени по системо-органен клас и предпочитан термин. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации*	Инфекции на горните дихателни пътища	Много чести
	Инфекции на пикочните пътища	Чести
	Бронхит	Чести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция ^a	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Гадене ^b	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Реакции на мястото на инжектиране ^{b, г}	Много чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции*	Главоболие, свързано с процедурата ^д	Чести

* Вижте параграф „Описание на избрани нежелани реакции“

^a От спонтанни постмаркетингови съобщения при интравенозен път на въвеждане

^b От спонтанни постмаркетингови съобщения

^в Само подкожно приложение

^г (напр. обрив на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране)

^д Само интравенозно приложение

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В сборния набор от данни от две клинични проучвания за гМГ с подкожен ефгартигимод алфа (n = 168) всички реакции на мястото на инжектиране са леки до умерени по тежест и не са довели до прекъсване на лечението. 44,0% (n = 74) от пациентите са получили реакция на мястото на инжектиране. Реакции на мястото на инжектиране са настъпили в рамките на 24 часа след приложението при 78,4% (58/74) от пациентите и са изчезнали без лечение при 85,1% (63/74) от пациентите. Честотата на реакциите на мястото на инжектиране е най-висока през първия цикъл на лечение, съобщени при 36,3% (61/168) от пациентите по време на първия цикъл на лечение и е намаляла до 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) и 12,5% (10/80) от пациентите при втория, третия и четвъртия цикъл на лечение. В сборен набор от данни от 2 клинични проучвания при пациенти с ХВДП, които са получавали продължително подкожно приложение на ефгартигимод алфа, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е 26% (61/235). Анализът по 3-месечни интервали показва, че процентът на участниците с реакции на мястото на инжектиране е най-висок през първите 3 месеца от лечението (73 [22,2%] участници) и намалява през следващите 3-месечни интервали (диапазон: от 0 до 17 [6,8%] участници).

Инфекции

В плацебо-контролираното проучване ARGX-113-1704 за гМГ с интравенозен ефгартигимод алфа най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции, а най-многобройни от съобщаваните инфекции са инфекции на горните дихателни пътища (10,7% [n = 9] от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и 4,8% [n = 4] от пациентите на плацебо) и инфекции на пикочните пътища (9,5% [n = 8] от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и 4,8% [n = 4] от пациентите на плацебо). Тези инфекции са леки до умерени по степен на тежест при пациентите, получавали ефгартигимод алфа интравенозно (≤ степен 2 според Общите терминологични критерии за нежелани събития). Като цяло инфекции, възникнали в хода на лечението, са съобщени при 46,4% (n = 39) от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и при 37,3% (n = 31) от пациентите на плацебо.

Медианата на времето от началото на лечението до появата на инфекции е 6 седмици. Честотата на инфекциите не се е увеличила при следващите цикли на лечение. Прекратяване на лечението или временно прекъсване на лечението поради инфекция възниква при по-малко от 2% от пациентите. В плацебо-контролираната част на проучването ARGX-113-1802 при пациенти с ХВДП, продължителното прилагане на ефгартигимод алфа подкожно не е свързано с повишаване на честотата на инфекциите (31,5% [35/111] в групата с прилагане на ефгартигимод алфа подкожно и 33,6% [37/110] в групата на плацебо) (вж. точка 5.1).

Главоболие, свързано с процедурата

Главоболие, свързано с процедурата, е съобщено при 4,8% от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа, и при 1,2% от пациентите на плацебо. За главоболие, свързано с процедурата, се съобщава, когато се прецени, че главоболието е временно свързано с интравенозната инфузия на ефгартигимод алфа. Всички събития са леки или умерени по степен на тежест с изключение на едно събитие, което е съобщено като тежка степен (степен 3).

Всички други нежелани реакции са леки или умерени по степен на тежест с изключение на един случай на миалгия (степен 3).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма известни специфични признаци и симптоми на предозиране с ефгартигимод алфа. В случай на предозиране не се очаква нежеланите реакции, които може да възникнат, да се различават от тези, които може да се наблюдават при използването на препоръчителната доза. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за наличие на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфичен антидот при предозиране с ефгартигимод алфа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, селективни имуносупресори,
АТС код: L04AA58

Механизъм на действие

Ефгартигимод алфа е фрагмент на човешко IgG1 антитяло, създаден да има повишен афинитет към неонаталния Fc рецептор (FcRn). Ефгартигимод алфа се свързва с FcRn, което води до намаляване на нивата на циркулиращия IgG, включително на патогенни IgG автоантитела. Ефгартигимод алфа не повлиява нивата на останалите имуноглобулини (IgA, IgD, IgE или IgM) и не намалява това на албумина.

IgG автоантителата са в основата на патогенезата на автоимунните заболявания, медирирани от IgG.

При МГ те увреждат нервно-мускулната трансмисия чрез свързване с ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускул-специфичната тирозин киназа (MuSK) или с липопротеин-рецептор, свързан протеин 4 (LRP4).

При ХВДП няколко линии на доказателства сочат ключовата роля на IgG автоантителата в патогенезата на това заболяване. Това включва доказването на автореактивни IgG антитела срещу компоненти на миелинизираните нервни влакна, пасивно пренасяне на симптомите на ХВДП върху животински модели, като се използват серуми или IgG от пациенти с ХВДП, както и терапевтичният ефект на плазмения обмен и имуноадсорбцията за лечение на пациенти с ХВДП.

Фармакодинамични ефекти

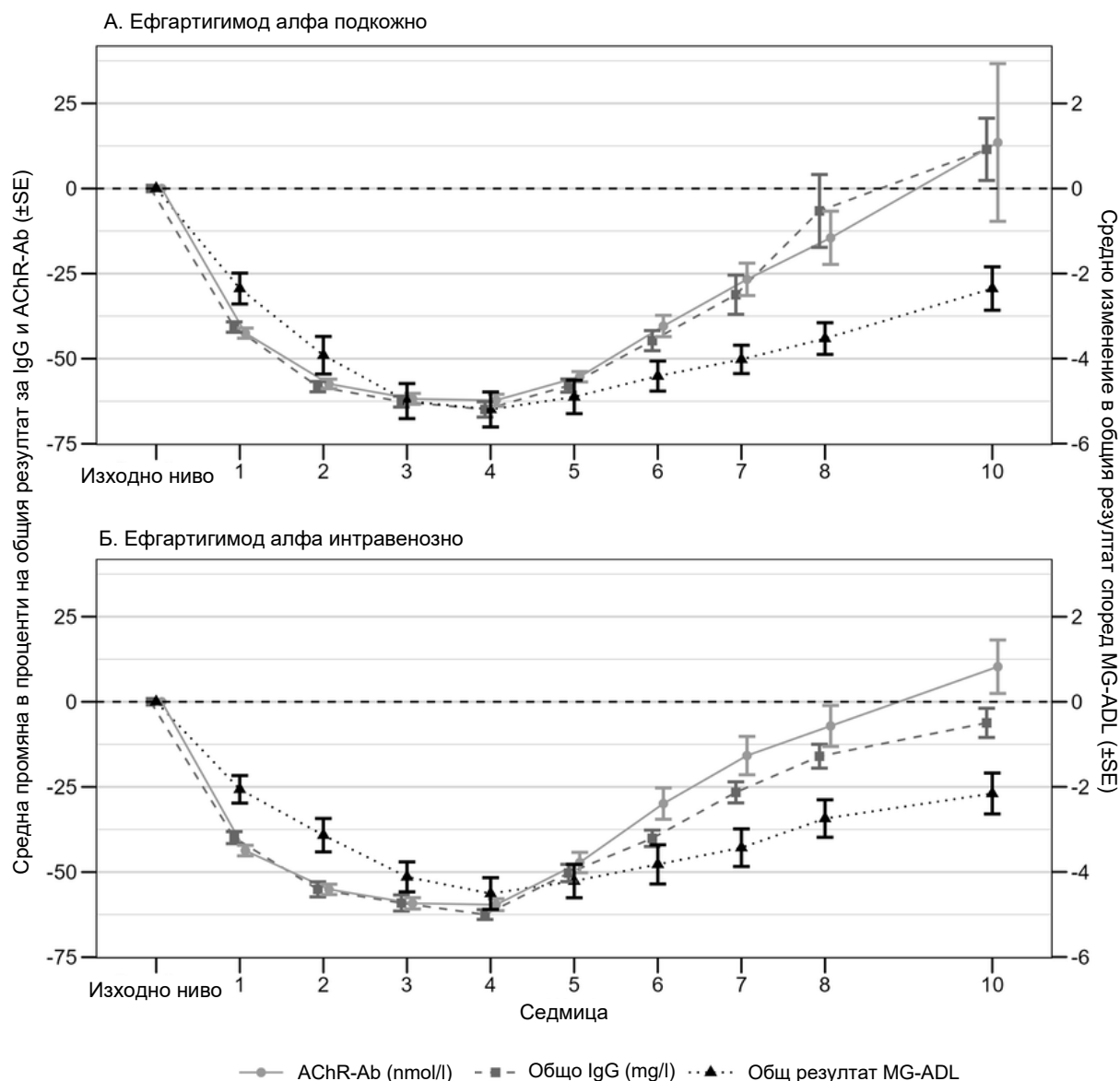
Интравенозна форма

В двойнослепото, плацебо-контролирано проучване ARGX-113-1704 при пациенти с гМГ ефгартигимод алфа 10 mg/kg, прилаган веднъж седмично в продължение на 4 седмици, понижава серумните нива на IgG и нивата на автоантителата срещу AChR (AChR-Ab). Максималната средна стойност на процентното намаление на нивата на общия IgG в сравнение с изходното ниво достига 61% една седмица след последната инфузия от началния цикъл на лечение и се връща към изходните нива 9 седмици след последната инфузия. Сходни ефекти са наблюдавани и при всички останали подтипове IgG. Намаляването на нивата на AChR-Ab следва подобен ход във времето с максимална средна стойност на процентното намаление 58% една седмица след последната инфузия и връщане към изходните нива 7 седмици след последната инфузия. Сходни промени се наблюдават по време на втория цикъл от проучването.

Подкожна форма

В проучването ARGX-113-2001 нивата на AChR-Ab намаляват с времето, съответствайки на намалението на общите нива на IgG и е сходно между групите на подкожно и интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Максимално средно процентно намаление на нивата на AChR-Ab, съответно 62,2% и 59,6%, се наблюдава една седмица след последното приложение в групите на подкожно и интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Намалението в общия IgG и в нивата на AChR-Ab както за групата с подкожно, така и за групата с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа е свързано с клиничен отговор, измерен чрез промяната спрямо изходното ниво в общия резултат на MG-ADL (вж. фигура 1).

Фигура 1. Връзка между общия IgG и AChR-Ab и общия резултат на MG-ADL при популацията, серопозитивна за AChR-Ab, лекувана подкожно с ефгартигимод алфа (1A) и интравенозно с ефгартигимод алфа (1B) (проучване ARGX-113-2001)



В проучването ARGX-113-1802 при пациенти с ХВДП с непрекъснато приложение ефгартигимод алфа веднъж седмично подкожно при доза 1 000 mg, средната процентна промяна спрямо изходното ниво на общите нива на IgG се поддържа от 4-тата седмица през целия период на лечение (средното намаление в проценти спрямо изходното ниво варира между 66,8 и 71,6%).

Клинична ефикасност и безопасност

Генерализирана миастения гравис

Интравенозна форма

Ефикасността на ефгартигимод алфа при лечението на възрастни с генерализирана миастения гравис (ГМГ) е проучена в 26-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване (ARGX-113-1704).

В това изпитване пациентите трябва да отговарят на следните основни критерии при скрининг:

- миастения гравис клас II, III или IV съгласно клиничната класификация на Американската фондация за миастения гравис (MGFA);
- пациенти с положителни или отрицателни резултати от серологичните тестове за наличие на антитела срещу AChR;
- общ резултат по скалата Миастения гравис - ежедневни дейности (MG-Activities of Daily Living; MG-ADL) ≥ 5 ;
- при терапия на МГ с установени дози преди скрининга, която включва инхибитори на ацетилхолинестеразата (AChE), стероиди или нестероидна имуносупресивна терапия (NSIST), в комбинация или самостоятелно [NSIST включва, но не се ограничава до азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил и циклофосфамид];
- нива на IgG поне 6 g/l.

Пациентите с гМГ клас V съгласно класификацията на MGFA; пациентите с документирана липса на клиничен отговор към плазмообмен (PLEX); пациентите, лекувани с PLEX, интравенозни имуноглобулини (IVIg) един месец преди началото на лечението и с моноклонални антитела шест месеца преди началото на лечението, и пациентите с активна (остра или хронична) инфекция с хепатит В, серопозитивност за хепатит С и диагноза СПИН са изключени от изпитванията.

Общо 167 пациенти са включени в проучването и са рандомизирани на интравенозно приложение на ефгартигимод алфа ($n = 84$) или на плацебо ($n = 83$). Характеристиките на изходно ниво са сходни между групите на лечение, те включват медиана на възрастта при поставянето на диагнозата [45 (19 - 81) години], пол [повечето са жени; 75% (ефгартигимод алфа) спрямо 66% (плацебо)], раса [повечето пациенти са бели; 84,4%] и медиана на времето от поставянето на диагнозата [8,2 години (ефгартигимод алфа) и 6,9 години (плацебо)].

При по-голямата част от пациентите (77% във всяка група) е получен положителен резултат от теста за антитела срещу AChR (AChR-Ab), а при 23% - отрицателен резултат от теста за AChR-Ab.

По време на проучването над 80% от пациентите във всяка група получават инхибитори на AChE, над 70% във всяка група на лечение получават стероиди и приблизително 60% във всяка група на лечение получават NSIST в установени дози. При включване в проучването приблизително 30% от пациентите във всяка група на лечение нямат предишна експозиция на NSIST.

Медианата на общия скор по MG-ADL е 9,0 и в двете групи на лечение, а медианата на общия Количествен скор за миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis; QMG) е 17 и 16 съответно в групите на ефгартигимод алфа и плацебо.

Пациентите са лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа 10 mg/kg, прилаган веднъж седмично в продължение на 4 седмици, и получават максимум 3 цикъла на лечение.

Ефикасността на ефгартигимод алфа е измерена с помощта на специфичната за заболяването скала Миастения гравис - ежедневни дейности (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale; MG-ADL), в която се оценява влиянието на гМГ върху ежедневните функции. Общият скор варира от 0 до 24, като по-високите резултати показват по-голямо увреждане. В това проучване респондер по скалата MG-ADL е пациент, при който намалението на общия скор по MG-ADL в сравнение с изходното ниво на цикъла на лечение е ≥ 2 точки за най-малко 4 последователни седмици, като първото намаление настъпва не по-късно от 1 седмица след последната инфузия от цикъла.

Ефикасността на ефгартигимод алфа е измерена и с помощта на общия скор по QMG, представляващ система за оценяване на мускулната слабост с общ възможен скор от 0 до 39, където по-високите скорове показват по-тежко увреждане. В това проучване респондент по

QMG е пациент, при който намалението на общия скор по QMG в сравнение с изходното ниво на цикъла на лечение е ≥ 3 точки за най-малко 4 последователни седмици, като първото намаление настъпва не по-късно от 1 седмица след последна инфузия от цикъла.

Първичната крайна точка за ефикасност е сравнението на процентната стойност на респондентите по MG-ADL по време на първия цикъл на лечение (C1) между групите на лечение в популацията на серопозитивните за AChR-Ab.

Ключова вторична крайна точка е сравнението на процентната стойност на респондентите по QMG по време на C1 между двете групи за лечение при пациентите, серопозитивни за AChR-Ab.

Таблица 2. Респондери по MG-ADL и QMG по време на цикъл 1 в популацията на серопозитивните за AChR-Ab (набор за mITT анализ)

	Популация	Ефгартигимод алфа n/N (%)	Плацебо n/N (%)	Р-стойност	Разлика ефгартигимод алфа - плацебо (95% ДИ)
MG-ADL	Серопозитивни за AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Серопозитивни за AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен скор за миастения гравис; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти в набора за анализ;

ДИ = доверителен интервал;

Логистична регресия, стратифицирана по статус на AChR-Ab (ако е приложимо), от японски произход/не от японски произход и стандартно лечение, с MG-ADL като ковариата/QMG като ковариати на изходно ниво

Двустранна точна р-стойност

Анализите показват, че по време на втория цикъл на лечение процентните стойности на респондентите по MG-ADL са сходни на стойностите по време на първия цикъл на лечение (вж. таблица 3).

Таблица 3. Респондентите по MG-ADL и QMG по време на цикъл 2 в популацията на серопозитивните за AChR-Ab (набор за mITT анализ)

	Популация	Ефгартигимод алфа n/N (%)	Плацебо n/N (%)
MG-ADL	Серопозитивни за AChR-Ab	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	Серопозитивни за AChR-Ab	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен резултат за миастения гравис; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти в набора за анализ.

Експлораторните данни показват, че при респондентите на MG-ADL, които са серопозитивни за AChR-Ab, началото на отговора се наблюдава в рамките на 2 седмици след началната инфузия при 37/44 (84%) от пациентите, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа.

В двойнослепото, плацебо-контролирано проучване (ARGX-113-1704) най-ранният възможен момент за започване на следващия цикъл на лечение е 8 седмици след началната инфузия от първия цикъл на лечение. В общата популация средното време до втория цикъл на лечение в групата с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа е 13 седмици (SD 5,5 седмици), а медианата на времето е 10 седмици (8 - 26 седмици) след началната инфузия от първия цикъл на лечение. В отвореното продължение на проучването (ARGX-113-1705) най-ранният възможен момент за започване на следващите цикли на лечение е 7 седмици.

При пациентите, които имат отговор към лечението, продължителността на клиничното подобрене е 5 седмици при 5/44 (11%) от пациентите, 6 - 7 седмици при 14/44 (32%) от пациентите, 8 - 11 седмици при 10/44 (23%) от пациентите и 12 седмици или повече при 15/44 (34%) от пациентите.

Подкожна форма

Проведено е 10-седмично, рандомизирано, отворено, паралелно-групово, многоцентрово проучване (ARGX-113-2001) при възрастни пациенти с гМГ за оценка на не по-малка ефикасност по отношение на фармакодинамичния ефект на подкожно приложение на ефгартигимод алфа в сравнение с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Основните включващи и изключващи критерии са същите като в проучването ARGX-113-1704.

Рандомизирани са общо 110 пациенти, които са получили един цикъл на приложение веднъж седмично в продължение на 4 седмици ефгартигимод алфа 1 000 mg подкожно (n = 55) или ефгартигимод алфа 10 mg/kg интравенозно (n = 55). По-голямата част от пациентите са дали положителен резултат за антитела срещу AChR (AChR-Ab): 45 пациенти (82%) в групата с подкожно приложение на ефгартигимод алфа и 46 пациенти (84%) в групата с интравенозно приложение на ефгартигимод алфа. Преди скрининга всички пациенти са на установени дози терапия с MG, която включва AChE инхибитори, стероиди или NSIST - в комбинация, или самостоятелно.

Исходните характеристики са сходни между групите на лечение.

По време на проучването над 80% от пациентите във всяка група са получили инхибитори на AChE, над 60% от пациентите във всяка група са получили стероиди и около 40% във всяка група на лечение са получили NSIST със установени дози. При влизане в проучването близо 56% от пациентите във всяка група на лечение не са имали предишна експозиция на NSIST.

Първичната крайна точка е сравнението на процентното намаление на общите нива на IgG спрямо изходното ниво в ден 29 между групите на лечение в цялата популация. Резултатите при популацията, серопозитивна за AChR-Ab, показват не по-малка ефикасност на ефгартигимод алфа, прилаган подкожно, спрямо ефгартигимод алфа, прилаган интравенозно (вж. таблица 4).

Таблица 4. Анализ на ANCOVA на процентната промяна спрямо изходното ниво на общото ниво на IgG в ден 29 в популацията, серопозитивна за AChR-Ab (mITT анализирана група)

Ефгартигимод алфа s.c.			Ефгартигимод алфа i.v.			Разлика Ефгартигимод алфа s.c.- Ефгартигимод алфа i.v.		
N	Средно LS	95% CI	N	Средно LS	95% CI	LS на средната разлика	95% CI	p-стойност
41	-66,9	-69,78, -64,02	43	-62,4	-65,22, -59,59	-4,5	-8,53, -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; ANCOVA = анализ на ковариацията; CI = доверителен интервал; s.c. = подкожно; i.v. = интравенозно; LS = най-малки квадрати; mITT = модифицирана група за анализ с намерение за лечение; N = брой пациенти на група, включени в анализа на ANCOVA

Вторичните крайни точки за ефикасност са сравнението на процента на респондерите според MG-ADL и QMG, както е определено в проучване ARGX-113-1704, между двете групи на лечение. Резултатите при популацията, серопозитивна за AChR-Ab са представени в таблица 5.

Таблица 5. Респондери по скалите MG-ADL и QMG в ден 29 в популацията, серопозитивна за AChR-Ab (mITT анализирана група)

	Ефгартигимод алфа s.c. n/N (%)	Ефгартигимод алфа i.v. n/N (%)	Разлика Ефгартигимод алфа s.c.- Ефгартигимод алфа i.v. (95% CI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 до 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 до 35,4)

AChR-Ab = антитела срещу ацетилхолиновите рецептори; MG-ADL = Миастения гравис - ежедневни дейности; QMG = Количествен скор за миастения гравис; s.c. = подкожно; i.v. = интравенозно; mITT = модифицирана група за анализ с намерение за лечение; n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдение; N = брой пациенти на група, включени в анализа на ANCOVA; CI = доверителен интервал

При респондери по скалата MG-ADL, серопозитивни за AChR-Ab, експлораторните данни показват, че начало на отговор се наблюдава в рамките на 2 седмици от първоначалното приложение при 28/32 (88%) пациенти, лекувани подкожно с ефгартигимод алфа, и при 27/33 (82%) пациенти, лекувани интравенозно с ефгартигимод алфа.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

Ефикасността на ефгартигимод алфа, прилаган подкожно за лечение на възрастни с ХВДП, е проучена в проспективно, многоцентрово проучване ARGX-113-1802, проведено на два етапа на лечение: отворен Етап А и рандомизиран, двойносляп, плацебо-контролиран Етап Б.

Пациентите са били на лечение или без лечение за ХВДП през последните 6 месеца преди влизане в проучването. Пациентите, които са получавали предишно лечение за ХВДП, както и тези, които не са получавали лечение за ХВДП и нямат документиран данни за скорошно влошаване на ХВДП, влизат във въвеждащ период без лечение, а пациентите, които показват данни за клинично значимо влошаване, след това влизат в Етап А на проучването. Тези, които не са били лекувани за ХВДП, но имат скорошни документиран данни за влошаване на ХВДП, прескачат въвеждащия период и влизат направо в Етап А.

Общо 322 пациенти са включени в Етап А. Пациентите са получили до 12 подкожни инжекции по 1 000 mg ефгартигимод алфа веднъж седмично до появата на данни за клинично подобрене (evidence of clinical improvement, ECI) при 2 последователни посещения в рамките на проучването. Впоследствие пациентите с потвърдени ECI са включени в Етап Б на проучването и са рандомизирани да получават седмично приложение на ефгартигимод алфа подкожно (111 пациенти) или плацебо (110 пациенти). ECI са дефинирани като клинично подобрене по коригираната скала за етиология и лечение на възпалителна невропатия (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, aINCAT) или подобрене по скалата за оценка на инвалидизацията при възпалителни заболявания, изградена по метода на Rasch (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS)/сила на захват при пациенти, които са се влошили само по тези скали преди Етап А.

В Етап А пациентите са на възраст с медиана 54 години (диапазон: от 20 до 82 години), медианата на времето от поставяне на диагнозата ХВДП е 2,8 години, а медианата на скората по INCAT е 4,0. Шестдесет и пет процента от пациентите са мъже и 66% са бели. В Етап Б пациентите са на възраст с медиана 55 години (диапазон: от 20 до 82 години), медианата на времето от поставяне на диагнозата ХВДП е 2,2 години, а медианата на скората по INCAT е 3,0. Шестдесет и четири процента от пациентите са мъже и 65% са бели. Изходните характеристики на Етап Б са сходни за отделните групи за лечение.

Първичната крайна точка в Етап А е процентът на респондерите, определени като пациенти, при които са потвърдени ECI. Първичната крайна точка е постигната при 66,5% от пациентите; допълнителни подробности са представени в таблица 6.

Вторична крайна точка в Етап А е времето до първите потвърдени ECI. Седмица 4 е най-ранната времева точка, в която могат да бъдат изпълнени критериите за ECI. В тази времева

точка до 40% от пациентите постигат ЕСІ. Въз основа на допълнителен предварително определен анализ 25% от пациентите показват клинично значимо подобрене след 9 дни в поне един от 3-те параметъра (aINCAT, I-RODS или сила на захват).

По-голямата част от пациентите са постигнали потвърдени ЕСІ във всички групи с предишно лечение за ХВДП.

Таблица 6. Данни за клинично подобрене при пациенти с ХВДП в ARGX-113-1802, Етап А

Респондери по ЕСІ и време до първоначално потвърдени ЕСІ	Етап А
	Ефгартигимод алфа s.c. (N = 322)
Респондери по ЕСІ (пациенти с потвърдено клинично подобрене) n/N (%) (95% CI)	214/322 (66,5%) (61,0; 71,6)
Време до първите потвърдени ЕСІ в дни медиана (95% CI)	43,0 (31,0; 51,0)

n = брой пациенти, за които е съобщено наблюдението; N = брой пациенти в групата за анализ

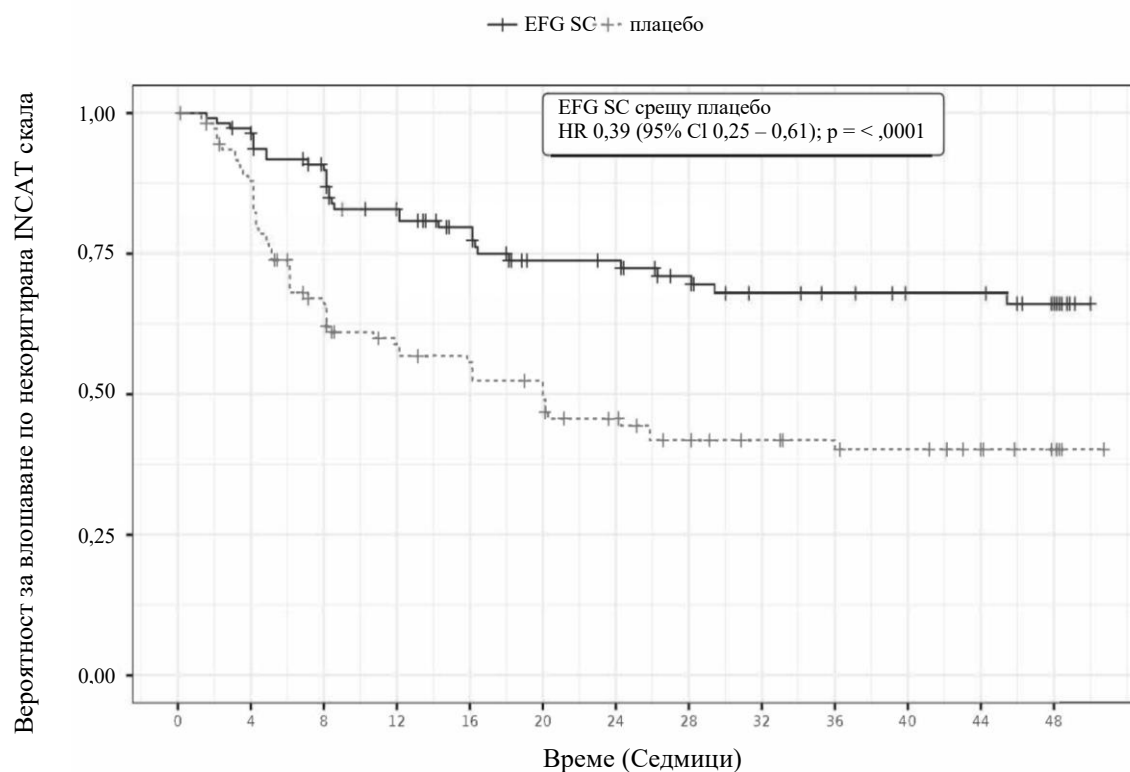
В Етап Б първичната крайна точка е определена като времето до появата на първите данни за клинично влошаване (повишение с 1 точка по aINCAT в сравнение с изходното ниво на Етап Б, което е потвърдено при следващо посещение след първото увеличение с 1 точка по aINCAT, или повишение с ≥ 2 точки по aINCAT в сравнение с изходното ниво на Етап Б). Пациентите, които са получавали ефгартигимод алфа подкожно, са останали без рецидив (т.е. без клинично влошаване) значително по-дълго в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо, както показва коефициентът на риск 0,394 [95% CI (0,253; 0,614)]. При 31/111 (27,9%) от пациентите, които са получавали ефгартигимод алфа подкожно по време на Етап Б на проучването, е настъпил рецидив в сравнение с 59/110 (53,6%) от пациентите, които са получавали плацебо. Резултатите са представени в таблица 7 и на фигура 2.

Таблица 7. Първи данни за клинично влошаване при пациенти с ХВДП в проучване ARGX-113-1802, Етап Б

Време до първото повишение по aINCAT (клинично влошаване)	Етап Б	
	Ефгартигимод алфа s.c. (N = 111)	Плацебо (N = 110)
Коефициент на риск (95% CI)	0,394 (0,253; 0,614) p-стойност < 0,0001	
Медиана на времето в дни (95% CI)	NC (NC; NC)	140,0 (75,0; NC)

NC = не е изчислено; N = брой пациенти в групата за анализ; aINCAT = коригирана скала за етиология и лечение на възпалителна невропатия

Фигура 2. Време до първото влошаване по aINCAT (криви на Kaplan-Meier) при пациенти с ХВДП в проучване ARGX-113-1802, Етап Б



Брой пациенти в риск

EFG SC	111	107	93	80	68	56	55	48	42	40	36	36	28
Плацебо	110	94	67	55	51	47	38	31	28	26	24	21	16

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vyvgart в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на миастения гравис (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vyvgart във всички подгрупи на педиатричната популация при ХВДП (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Въз основа на популяционен ФК анализ на данни, изчислената бионаличност след подкожно приложение на ефгартигимод алфа 1 000 mg е 77%.

Средната C_{trough} след 4 приложения веднъж седмично на ефгартигимод алфа 1 000 mg подкожно, и на ефгартигимод алфа 10 mg/kg интравенозно, е съответно 22,0 µg/ml (37% CV) и 14,9 µg/ml (43% CV). AUC_{0-168h} на ефгартигимод алфа след приложение на един цикъл на лечение с 1 000 mg подкожно и 10 mg/kg интравенозно са сравними.

При пациенти, получаващи непрекъснато подкожно приложение на ефгартигимод алфа 1 000 mg веднъж седмично, средната стойност на C_{trough} варира от 14,9 до 20,1 µg/ml.

Разпределение

Въз основа на популационния ФК анализ при здрави участници и пациенти обемът на разпределение е 18 l.

Биотрансформация

Очаква се ефгартигимод алфа да се разгради от протеолитичните ензими до малки пептиди и аминокиселини.

Елиминиране

Терминалният полуживот е 80 до 120 часа (3 до 5 дни). Въз основа на популационния ФК анализ клирънсът е 0,128 l/h. Молекулното тегло на ефгартигимод алфа е приблизително 54 kDa - на границата на теглото на молекулите, които могат се филтрират от бъбреците.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичният профил на ефгартигимод алфа е линеен, той не зависи от дозата или времето, с минимално кумулиране.

Специални популации

Възраст, пол, раса и телесно тегло

Фармакокинетиката на ефгартигимод алфа не се повлиява от възрастта (19 - 84 години), пола, расата и телесното тегло.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане.

Ефектът на изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR] - маркер за бъбречната функция, използван като ковариата в популационен фармакокинетичен анализ - показва нарастване на експозицията (от 11% до 21%) при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²). Не се препоръчва конкретна корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане.

Липсват достатъчно данни за въздействието на умерено бъбречно увреждане (eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²) и тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) върху фармакокинетичните параметри на ефгартигимод алфа.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Ефектът на маркерите за чернодробната функция, като ковариати в популационен фармакокинетичен анализ, не показва чернодробното увреждане да има някакво влияние върху фармакокинетиката на ефгартигимод алфа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане.

В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци интравенозното приложение на ефгартигимод алфа не води до неблагоприятни ефекти върху фертилитета и бременността,

ните са наблюдавани тератогенни ефекти до нива на дозата, съответстващи на 11-кратната (при плъхове) и 56-кратната (при зайци) 10 mg/kg експозиция при хора въз основа на AUC.

Канцерогенност и генотоксичност

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенния и генотоксичния потенциал на ефгартигимод алфа.

Хиалуронидазата присъства в повечето тъкани на човешкото тяло. Неклиничните данни за рекомбинантна човешка хиалуронидаза не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включително крайни точки за фармакологична безопасност. Проучванията за репродуктивна токсичност с гHuPH20 показват наличие на ембриофетална токсичност при мишки при висока системна експозиция, но не показват тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuPH20)
L-аргининов хидрохлорид
L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
L-метионин
Полисорбат 80 (E433)
Натриев хлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

Пациентите могат да съхраняват неотворената предварително напълнена спринцовка при стайна температура в оригиналната опаковка до 30 °C за еднократен период до 1 месец след изваждането ѝ от хладилника или до изтичане на срока на годност в зависимост от това кое настъпи първо.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло от тип I) с гумена запушалка и капачка с гумен връх.

Вид опаковка:

1 предварително напълнена спринцовка.

4 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Vyvgart се доставя като готов за употреба разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Лекарственият продукт не е необходимо да се разрежда.

Проверете визуално дали съдържанието на предварително напълнената спринцовка има жълтеникав, бистър до опалесцентен цвят и не съдържа видими частици. Ако се забелязват видими частици, предварително напълнената спринцовка не трябва да се използва.

След като извадите предварително напълнената спринцовка от хладилника, изчакайте най-малко 30 минути, преди да инжектирате, за да може разтворът да достигне стайна температура (вж. точка 4.2). След подготовка за инжектиране той трябва да се приложи незабавно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1674/003

EU/1/22/1674/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
Сингапур 637377

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Съединени американски щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyvgart 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
ефгартигимод алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

400 mg/20 ml
Всеки флакон с 20 ml съдържа 400 mg ефгартигимод алфа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин; L-хистидинов хидрохлорид монохидрат; L-метионин; натриев хлорид; захароза; L-аргининов хидрохлорид; полисорбат 80; вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1674/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vyvgart 20 mg/ml стерилен концентрат
ефгартигимод алфа
За i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

400 mg/20 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да не се разклаща.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор
ефгартигимод алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 1 000 mg/5,6 ml ефгартигимод алфа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза; L-хистидин; L-хистидинов хидрохлорид монохидрат; L-метионин; полисорбат 20; натриев хлорид; захароза; вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1674/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

vyvgart 1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vyvgart 1 000 mg инжекция
ефгартигимод алфа
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разклаща.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5,6 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ефгартигимод алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 1 000 mg ефгартигимод алфа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза; L-аргининов хидрохлорид;
L-хистидин; L-хистидинов хидрохлорид монохидрат; L-метионин; полисорбат 80; натриев
хлорид; захароза; вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1674/003 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/22/1674/004 4 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

vyvgart 1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ ЗАЩИТНОТО ПОКРИТИЕ НА ГНЕЗДОТО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ефгартигимод алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

argenx (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

За информация относно съхранение, моля, вижте листовката.
Да не се разклаща.
Само за еднократна употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vyvgart 1 000 mg инжекция
ефгартигимод алфа
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vyvgart 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор ефгартигимод алфа (efgartigimod alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vyvgart и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vyvgart
3. Как да използвате Vyvgart
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vyvgart
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vyvgart и за какво се използва

Какво представлява Vyvgart

Vyvgart съдържа активното вещество ефгартигимод алфа. Ефгартигимод алфа се свързва с протеин в организма, наречен „неонатален Fc рецептор“, и го блокира. Чрез блокирането на този рецептор ефгартигимод алфа намалява нивото на определени протеини на имунната система (автоантитела срещу IgG), които по погрешка атакуват части от собствения организъм на даден човек.

За какво се използва Vyvgart

Vyvgart се използва заедно със стандартна терапия за лечение на възрастни с генерализирана миастения гравис (гМГ) - автоимунно заболяване, което причинява мускулна слабост. Заболяването гМГ може да засегне множество мускулни групи в целия организъм, което може да доведе и до задух, силна умора и затруднено преглъщане.

При пациенти с гМГ автоантителата срещу IgG атакуват и увреждат протеини, наречени ацетилхолинови рецептори, които се намират върху нервните влакна. Поради това увреждане нервните влакна не са в състояние да предизвикат съкращение на мускулите, както обикновено, което води до мускулна слабост и затруднено движение. Чрез свързване с протеина неонатален Fc рецептор и намаляване на нивата на автоантителата Vyvgart може да подобри способността на мускулите да се съкращават и да намали симптомите на заболяването и влиянието им върху ежедневните дейности.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vyvgart

Не използвайте Vyvgart

- ако сте алергични към ефгартигимод алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Vyvgart.

Миастения гравис клас V съгласно MGFA

Вашият лекар не може да Ви предпише това лекарство, ако сте на апаратна вентилация поради мускулна слабост, дължаща се на гМГ (миастенна криза).

Инфекции

Лечението с Vyvgart може да намали естествената Ви устойчивост към инфекции. Ето защо преди да започнете лечение с Vyvgart, информирайте Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Реакции, свързани с инфузията и алергични реакции

Vyvgart съдържа протеин, който може да причини реакции като обрив или сърбеж при някои хора. Vyvgart може да причини анафилактична реакция (сериозна алергична реакция). Ако получите алергични реакции, като подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух, имате чувство, че ще припаднете или получите кожен обрив, незабавно уведомете Вашия лекар. Ще бъдете наблюдавани за наличие на признаци на реакция, свързана с инфузията, или алергична реакция по време на лечението и 1 час след това.

Имунизации (ваксинации)

Моля, информирайте Вашия лекар, ако Ви е била поставена ваксина през последните 4 седмици или ако планирате да се ваксинирате в близко бъдеще.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността на Vyvgart не са установени при тази популация.

Старческа възраст

Не са необходими специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст над 65 години.

Други лекарства и Vyvgart

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Vyvgart да окаже влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

Vyvgart съдържа натрий

Това лекарство съдържа 33,2 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,7% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. При приготвяне за приложение, към този лекарствен продукт ще бъде допълнително добавен разтвор, съдържащ натрий, и това трябва да се има предвид по отношение на общия прием на натрий от пациента от всички източници за деня.

Vyvgart съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 8,2 mg полисорбат 80 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Vyvgart

Лечението ще се провежда от Вашия лекар или от друго медицинско лице. Вашият доставчик на медицински грижи първо ще разрежи продукта. Разреженият разтвор се съдържа в сак, от който чрез система за вливане ще Ви бъде приложен директно в една от вените, вливането ще продължи 1 час.

Каква доза Vyvgart ще получавате и колко често

Дозата, която ще получавате, зависи от телесното Ви тегло и ще се прилага на цикли от една инфузия седмично в продължение на 4 седмици. Вашият лекар ще определи кога ще са необходими допълнителни цикли на лечение. В края на този документ са дадени указания, предназначени за доставчика на медицински грижи относно правилната употреба на това лекарство.

Ако сте получили повече от необходимата доза Vyvgart

Ако подозирате, че случайно Ви е била приложена по-висока доза Vyvgart от предписаната, моля, свържете се и се посъветвайте с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали планирано посещение за получаване на Vyvgart

Ако сте пропуснали планирано посещение, моля, свържете се незабавно и се посъветвайте с Вашия лекар и вижте раздела по-долу „Ако сте спрели употребата на Vyvgart“.

Ако сте спрели употребата на Vyvgart

Прекъсването или спирането на лечението с Vyvgart може да доведе до повторна поява на симптомите на гМГ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете употребата на Vyvgart. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Освен това Вашият лекар ще иска да Ви наблюдава внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползите от Vyvgart преди лечението.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите:

Признаци на сериозна алергична реакция (анафилактична реакция), като подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух, имате чувство, че ще припаднете или получите кожен обрив, по време на или след инфузията. Ако не сте сигурни какво представляват нежеланите реакции по-долу, помолете Вашия лекар да Ви ги обясни.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на носа и гърлото (инфекции на горните дихателни пътища).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка или усещане за парене по време на уриниране, което може да е признак на инфекция на пикочните пътища;
- възпаление на дихателните пътища (бронхит);
- мускулна болка (миалгия);
- главоболие по време на прилагането на Vyvgart или след това;
- гадене.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Алергични реакции по време на или след инфузия:
 - подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух;
 - бледа кожа, слаб или учестен пулс или чувство, че ще припаднете;
 - внезапен обрив, сърбеж или уртикария.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vyvgart

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако се забелязват видими частици и/или течността във флакона е с променен цвят.

След разреждане продуктът трябва да се използва незабавно, а инфузията (капковото вливане) трябва да бъде завършена в рамките на 4 часа след разреждането. Преди приложение оставете разрежения лекарствен продукт да достигне стайна температура. Инфузията трябва да бъде завършена в рамките на 4 часа след изваждането от хладилника.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vyvgart

Активно вещество: ефгартигимод алфа.

- Всеки флакон с 20 ml съдържа 400 mg ефгартигимод алфа (20 mg/ml).

Други съставки:

- L-хистидин;
- L-хистидинов хидрохлорид монохидрат;

- L-метионин;
- натриев хлорид;
- захароза;
- L-аргининов хидрохлорид;
- полисорбат 80 (E433);
- вода за инжекции.

Как изглежда Vuygart и какво съдържа опаковката

Vuygart се предлага като стерилен концентрат за интравенозна (i.v.) инфузия (20 ml във флакон - опаковка с 1 флакон).

Vuygart е течност. Той е безцветен до бледожълт, бистър до почти бистър.

Притежател на разрешението за употреба и производител

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0)9 39 69 394/+32 (0)800 54 477
medinfobe@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: +370 (0)800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: +359 (0)800 46 273
medinfobg@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

argenx BV
Tél/Tel: +352 800 25 233
medinfo.lu@argenx.com

Česká republika

argenx BV
Tel: +420 800 040 854
medinfocz@argenx.com

Magyarország

argenx BV
Tel.: +36 800 88 578
medinfohu@argenx.com

Danmark

argenx BV
Tlf.: +45 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

Malta

argenx BV
Tel: +356 800 65 101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: +49 (0)800 180 3963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: +31 (0)800 023 2882
medinfo.nl@argenx.com

Eesti

argenx BV
Tel: +372 800 010 0919
medinfoee@argenx.com

Norge

argenx BV
Tlf: +47 800 62 225
medinfo.no@argenx.com

Ελλάδα

Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme
Τηλ: +30 210 0100 188
medinfo.gr@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: +43 (0)800 017936
medinfo.at@argenx.com

España

argenx Spain S.L.
Tel: +34 900 876 188
medinfoes@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0)1 88 89 89 92
medinfofr@argenx.com

Hrvatska

argenx BV
Tel: +385 (0)800 806 524
medinfohr@argenx.com

Ireland

argenx BV
Tel: +353 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

Ísland

argenx BV
Sími: +354 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

argenx Italia s.r.l
Tel: +39 800 729 052
medinfoit@argenx.com

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: +357 800 77 122
medinfocy@argenx.com

Latvija

argenx BV
Tel: +371 80 205 267
medinfolv@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: +48 800 005 155
medinfopl@argenx.com

Portugal

argenx Spain S.L. Sucursal Em Portugal
Tel: +351 800 180 844
medinfopt@argenx.com

România

argenx BV
Tel: +40 (0)800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija

argenx BV
Tel: +386 (0)80 688 955
medinfosi@argenx.com

Slovenská republika

argenx BV
Tel: +421 (0)800 002 646
medinfosk@argenx.com

Suomi/Finland

argenx BV
Puh/Tel: +358 (0)800 412 838
medinfofi@argenx.com

Sverige

argenx BV
Tel: +46 (0)20 12 74 56
medinfose@argenx.com

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба за медицински специалисти, работещи с Vyvgart

1. Как се доставя Vyvgart

Всеки флакон съдържа 400 mg ефгартигимод алфа с концентрация 20 mg/ml, който трябва да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

2. Преди приложение

Реконституирането и разреждането трябва да се извършват в съответствие с правилата за добри практики, особено по отношение на спазването на асептиката.

Vyvgart трябва да бъде приготвен за приложение от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

С помощта на формулата в таблицата по-долу направете следните изчисления:

- необходимата доза Vyvgart въз основа на телесното тегло на пациента при препоръчителната доза от 10 mg/kg. За пациенти с тегло над 120 kg при изчисляването на дозата използвайте телесно тегло 120 kg. Максималната обща доза на инфузия е 1 200 mg. Всеки флакон съдържа 400 mg ефгартигимод алфа с концентрация 20 mg/ml;
- необходимия брой флакони;
- обема на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Общият обем на разрежения лекарствен продукт е 125 ml.

Таблица 1. Формула

Стъпка 1 - Изчислете дозата (mg)	10 mg/kg x тегло (kg)
Стъпка 2 - Изчислете обема на концентрата (ml)	доза (mg) ÷ 20 mg/ml
Стъпка 3 - Изчислете броя на флаконите	обем на концентрата (ml) ÷ 20 ml
Стъпка 4 - Изчислете обема на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (ml)	125 ml - обем на концентрата (ml)

3. Подготовка и приложение

- Не прилагайте Vyvgart като инжекция за интравенозно струйно вливане или болус инжекция.
- Vyvgart трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия, както е описано по-долу.

Подготовка

- Проверете визуално дали съдържанието на флакона е бистро до леко опалесцентно, безцветно до бледожълто и без частици. Ако се забелязват видими частици и/или течността във флакона е с променен цвят, флаконът трябва да се изхвърли. Не разклащайте флаконите.
- С помощта на асептична техника по време на приготвянето на разрежения разтвор:
 - Внимателно изтеглете необходимото количество Vyvgart от съответния брой флакони със стерилна спринцовка и игла. Изхвърлете всички частично използвани или празни флакони.
 - Прехвърлете изчислената доза от продукта в инфузионна торбичка.

- Разрежете изтегления продукт чрез добавяне на изчисленото количество инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се получи общ обем от 125 ml.
- Внимателно обърнете инфузионната торбичка, съдържаща разредения продукт, **без да я разклащате**, за да осигурите пълно смесване на продукта и разреждателя.
- Разтворът на ефгартигимод алфа, разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, може да се прилага с помощта на сакове от полиетилен (PE), поливинилхлоридни (PVC), етилен-винил ацетатни (EVA) сакове и сакове от етилен-полипропилен съполимер (сакове от полиолефин), като се използват инфузионни системи от PE, PVC и полиуретан-полипропилен, заедно с филтри от полиуретан (PUR) или PVC с филтърна мембрана от полиетерсулфон (PES) или поливинилиден флуорид (PVDF).

Приложение

- Vyvgart трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия от медицински специалист. Не прилагайте под формата на инжекция за струйно вливане или болус инжекция.
- Преди приложение проверете визуално разтвора за наличие на видими частици.
- Вливайте в продължение на 1 час общо 125 ml от разреденото лекарство, като използвате филтър 0,2 µm. Приложете цялото количество разтвор. След прилагане на продукта линията трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Приложете веднага след разреждането и завършете инфузията на разредения разтвор в рамките на 4 часа след разреждането.
- Химичната и физичната стабилност в периода на употребата е доказана за 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка, освен когато методът на разреждане не изключва рисковете от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение в периода на употреба са отговорност на потребителя. Да не се замразява. Преди приложение оставете разредения лекарствен продукт да достигне стайна температура. Завършете инфузията в рамките на 4 часа след изваждането от хладилника. Разреденото лекарство не трябва да се затопля по никакъв друг начин, освен като се остави на стайна температура.
- Ако възникнат реакции, свързани с инфузията, инфузията трябва да се прилага при по-ниска скорост, да се прекъсне или да се преустанови.
- Други лекарства не трябва да се инжектират в страничните отвори за инфузия или да се смесват с Vyvgart.

4. Специална обработка и съхранение

Съхранявайте флаконите в хладилник (2 °C - 8 °C) до момента на употреба. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Листовка: информация за пациента

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор

ефгартигимод алфа
(efgartigimod alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vyvgart и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vyvgart
3. Как да използвате Vyvgart
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vyvgart
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vyvgart и за какво се използва

Какво представлява Vyvgart

Vyvgart съдържа активното вещество ефгартигимод алфа. Ефгартигимод алфа се свързва с протеин в организма, наречен „неонатален Fc рецептор“, и го блокира. Чрез блокирането на този рецептор ефгартигимод алфа намалява нивото на определени протеини на имунната система (автоантитела срещу имуноглобулин G (IgG)), които по погрешка атакуват части от собствения организъм на даден човек.

За какво се използва Vyvgart

Vyvgart се използва заедно със стандартна терапия за лечение на възрастни с генерализирана миастения гравис (гМГ) - автоимунно заболяване, което причинява мускулна слабост. Заболяването гМГ може да засегне множество мускулни групи в целия организъм, което може да доведе и до задух, силна умора и затруднено преглъщане.

При пациенти с гМГ автоантителата срещу IgG атакуват и увреждат протеини, наречени ацетилхолинови рецептори, които се намират върху нервните влакна. Поради това увреждане нервните влакна не са в състояние да предизвикат съкращение на мускулите, както обикновено, което води до мускулна слабост и затруднено движение. Чрез свързване с протеина неонатален Fc рецептор и намаляване на нивата на автоантителата Vyvgart може да подобри способността на мускулите да се съкращават и да намали симптомите на заболяването и влиянието им върху ежедневните дейности.

Също така Vyvgart се използва и за лечение на възрастни с хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП), форма на автоимунно заболяване. ХВДП

причинява мускулна слабост и/или изтръпване главно в краката и ръцете. Vyvgart може да предпази нервните от засягане и да намали симптомите на заболяването и влиянието им върху ежедневните дейности.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vyvgart

Не използвайте Vyvgart

- ако сте алергични към ефгартигимод алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Vyvgart.

Миастения гравис клас V съгласно MGFA

Вашият лекар не може да Ви предпише това лекарство, ако сте на апаратна вентилация поради мускулна слабост, дължаща се на гМГ (миастенна криза).

Инфекции

Лечението с Vyvgart може да намали естествената Ви устойчивост към инфекции. Ето защо преди да започнете лечение с Vyvgart, информирайте Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Реакции, свързани с инжекцията, и алергични реакции

Vyvgart съдържа протеин, който може да причини реакции като обрив или сърбеж при някои хора. Vyvgart може да причини анафилактична реакция (сериозна алергична реакция). Ако по време или след инжектирането получите алергични реакции, като подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух, имате чувство, че ще припаднете или получите кожен обрив, незабавно уведомете Вашия лекар.

Имунизации (ваксинации)

Моля, информирайте Вашия лекар, ако Ви е била поставена ваксина през последните 4 седмици или ако планирате да се ваксинирате в близко бъдеще.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността на Vyvgart не са установени при тази популация.

Старческа възраст

Не са необходими специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст над 65 години.

Други лекарства и Vyvgart

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Vyvgart да окаже влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

Vyvgart съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Vyvgart съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 2,7 mg полисорбат 20 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на своя лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как да използвате Vyvgart

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза Vyvgart ще получавате и колко често

Генерализирана миастения гравис

Препоръчителната доза е 1 000 mg, прилагани на цикли от една инжекция седмично в продължение на 4 седмици. Вашият лекар ще определи кога ще са необходими допълнителни цикли на лечение.

Ако вече сте на интравенозно лечение с Vyvgart и искате да преминете към подкожно приложение на Vyvgart, трябва да Ви бъде направена подкожна инжекция вместо интравенозна инфузия в началото на следващия цикъл на лечение.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

Препоръчителната доза е 1 000 mg, една инжекция на седмица. В зависимост от Вашия отговор на лечението, Вашият лекар може да промени тази схема на 1 инжекция на всеки 2 седмици.

Инжектиране на Vyvgart

Vyvgart се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожно*). Вие и Вашият лекар трябва да прецените дали, след подходящо обучение, Вие или Вашият болногледач можете да инжектирате Vyvgart. Първото самоинжектиране трябва да се извърши пред Вашия доставчик на медицински грижи. Важно е да не се опитвате да инжектирате Vyvgart, преди да бъдете обучени от медицински специалист.

Ако Вие или Вашият болногледач ще инжектирате Vyvgart, преди това трябва внимателно да прочетете и следвате указанията за приложение в края на тази листовка (вж. „**Важни указания за употреба**“). Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Vyvgart

Тъй като Vyvgart се предоставя във флакон за еднократна употреба, малко вероятно е да инжектирате твърде голямо количество. Въпреки това, ако имате някакви опасения, моля, свържете се и се посъветвайте с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали доза или сте забравили за планирано посещение за получаване на Vyvgart

Следете кога трябва да поставите следващата си доза. Важно е да използвате Vyvgart точно както е предписано от Вашия лекар.

- Ако сте пропуснали дозата си в рамките на три дни след датата, в която е трябвало да я поставите, направете инжекцията веднага щом се сетите и след това следвайте първоначалната си схема на прилагане.
- Ако сте пропуснали дозата си с повече от три дни, попитайте Вашия лекар кога да поставите следващата доза.
- Ако сте пропуснали планирано посещение, моля, свържете се незабавно и се посъветвайте с Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Vyvgart

Прекъсването или спирането на лечението с Vyvgart може да доведе до повторна поява на симптомите Ви. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете употребата на Vyvgart. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Освен това Вашият лекар ще иска да Ви наблюдава внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползите от Vyvgart преди лечението.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите:

Признаци на сериозна алергична реакция (анафилактична реакция), като подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух, имате чувство, че ще припаднете или получите кожен обрив, по време на или след инжектирането.

Ако не сте сигурни какво представляват нежеланите реакции по-долу, помолете Вашия лекар да Ви ги обясни.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на носа и гърлото (инфекции на горните дихателни пътища);
- реакции на мястото на инжектиране, които могат да включват зачервяване, сърбеж, болка. Тези реакции на мястото на инжектиране обикновено са леки до умерени и обикновено се появяват в рамките на един ден след инжектирането.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка или усещане за парене по време на уриниране, което може да е признак на инфекция на пикочните пътища;
- възпаление на дихателните пътища (бронхит);
- мускулна болка (миалгия);
- гадене.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

- алергични реакции по време на или след инжектирането:
 - подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух;
 - бледа кожа, слаб или учестен пулс или чувство, че ще припаднете;
 - внезапен обрив, сърбеж или уртикария.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vyvgart

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Ако е необходимо, неотворените флакони могат да се съхраняват при стайна температура (до 30 °C) до 3 дни. След съхранение при стайна температура неотворените флакони могат да се върнат в хладилника. Общото комбинирано време извън хладилник не трябва да надвишава 3 дни.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vyvgart

- Активно вещество: ефгартигимод алфа. Всеки флакон съдържа 1 000 mg ефгартигимод алфа в 5,6 ml. Всеки ml съдържа 180 mg ефгартигимод алфа.
- Други съставки: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20); L-хистидин; L-хистидинов хидрохлорид монохидрат; L-метионин; полисорбат 20 (E432); натриев хлорид; захароза; вода за инжекции. Вижте точка 2 „Vyvgart съдържа натрий“.

Как изглежда Vyvgart и какво съдържа опаковката

Vyvgart е готов за употреба, бледожълт, бистър до леко мътен разтвор, който се доставя като разтвор за подкожно инжектиране.

Притежател на разрешението за употреба и производител

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0)9 39 69 394/+32 (0)800 54 477
medinfo@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: +370 (0)800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: +359 (0)800 46 273
medinfobg@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

argenx BV
Tél/Tel: +352 800 25 233
medinfo@argenx.com

Česká republika

argenx BV
Tel: +420 800 040 854
medinfocz@argenx.com

Danmark

argenx BV
Tlf.: +45 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: +49 (0)800 180 3963
medinfode@argenx.com

Eesti

argenx BV
Tel: +372 800 010 0919
medinfoee@argenx.com

Ελλάδα

Medison Pharma Greece Single Member Societe
Anonyme
Τηλ: +30 210 0100 188
medinfoгр@argenx.com

España

argenx Spain S.L.
Tel: +34 900 876 188
medinfoes@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0)1 88 89 89 92
medinfofr@argenx.com

Hrvatska

argenx BV
Tel: +385 (0)800 806 524
medinfohr@argenx.com

Ireland

argenx BV
Tel: +353 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

Ísland

argenx BV
Sími: +354 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

argenx Italia s.r.l
Tel: +39 800 729 052
medinfoit@argenx.com

Magyarország

argenx BV
Tel.: +36 800 88 578
medinfohu@argenx.com

Malta

argenx BV
Tel: +356 800 65 101
medinfomt@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: +31 (0)800 023 2882
medinfonl@argenx.com

Norge

argenx BV
Tlf: +47 800 62 225
medinfofo@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: +43 (0)800 017936
medinfoat@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: +48 800 005 155
medinfopl@argenx.com

Portugal

argenx Spain S.L. Sucursal Em Portugal
Tel: +351 800 180 844
medinfopt@argenx.com

România

argenx BV
Tel: +40 (0)800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija

argenx BV
Tel: +386 (0)80 688 955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

argenx BV
Tel: +421 (0)800 002 646
medinfosk@argenx.com

Suomi/Finland

argenx BV
Puh/Tel: +358 (0)800 412 838
medinfofi@argenx.com

Κύπρος
argenx BV
Τηλ: +357 800 77 122
medinfocy@argenx.com

Sverige
argenx BV
Tel: +46 (0)20 12 74 56
medinfose@argenx.com

Latvija
argenx BV
Tel: +371 80 205 267
medinfoLv@argenx.com

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Важни указания за употреба

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор
ефгартигимод алфа
Подкожно приложение

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Важно е да прочетете и разберете тези указания за употреба преди да инжектирате Vyvgart. Ако Вие или Вашият болногледач желаете да приложите Vyvgart, Вашият медицински специалист ще Ви обучи как да инжектирате Vyvgart. Вашият медицински специалист трябва да покаже на Вас или на Вашия болногледач как да подготвите и инжектирате Vyvgart правилно, преди да го използвате за първи път. Необходимо е да се демонстрира правилно самостоятелно приложение под наблюдението на медицински специалист. Важно е да не се опитвате да инжектирате лекарствения продукт самостоятелно, докато не бъдете обучени как да го правите и докато Вие или Вашият болногледач не сте сигурни, че разбирате как да използвате Vyvgart. Обърнете се към Вашия медицински специалист, ако имате въпроси.

Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Vyvgart подкожно

- **Само за подкожно приложение.**
- Флаконът е само за еднократна употреба. **Не** запазвайте използвани флакони дори да не са празни.
- **Не** използвайте флакон, ако забележите необичайна мътност или видими частици. Лекарството трябва да изглежда бледожълто, бистро до леко мътно.
- **Не** разклащайте флакона, докато работите с него.
- **Не** използвайте повредени флакони или флакони без предпазна капачка. Съобщете и върнете в аптеката флакони, които са повредени или са без капачка.

Съхранение на Vyvgart

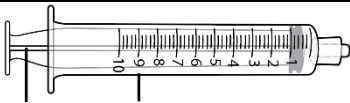
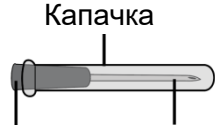
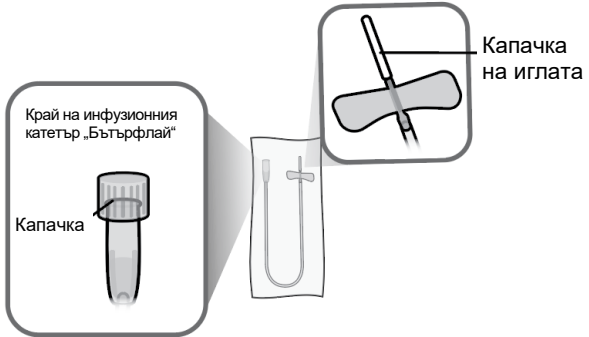
- Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).
- **Да не се** замразява.
- Ако е необходимо, неотворените флакони могат да се съхраняват на стайна температура (до 30 °C) до 3 дни. След като са съхранявани на стайна температура, неотворените флакони могат да бъдат върнати в хладилника. Общо времето извън хладилника и на стайна температура не трябва да надвишава 3 дни.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съдържание на опаковката

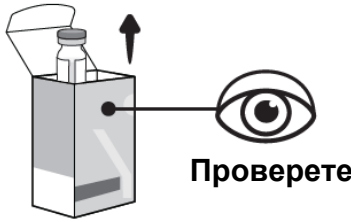
1 флакон, съдържащ Vyvgart	
Листовка и указания за употреба за Vyvgart	

Не са включени допълнителни консумативи

Допълнителните консумативи трябва да се съхраняват на стайна температура на сухо място

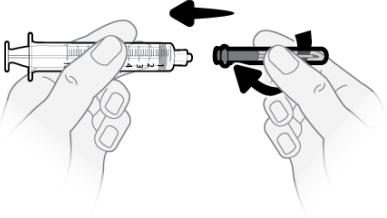
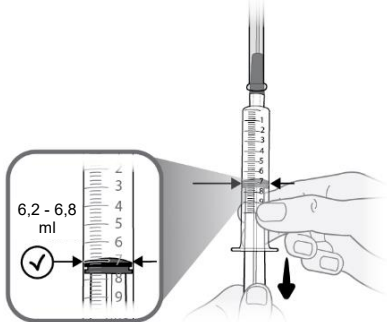
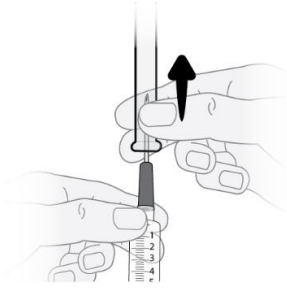
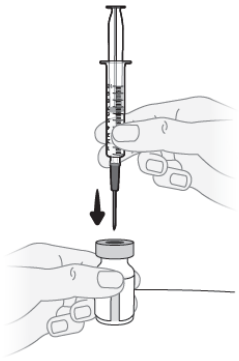
Тампони, напоени със спирт	
Спринцовка 10 ml	 Бутало Цилиндър
Трансферна игла с размер 18, дължина ≥ 38 mm	 Капачка Накрайник на иглата Игла (в капачката)
Инфузионен катетър „Бътърфлай“ с размер 25, дължина на тръбичката 30 cm, максимален обем на пълнене 0,4 ml	 Край на инфузионния катетър „Бътърфлай“ Капачка Капачка на иглата
Стерилна марля	
Пластир	
Контейнер за остри предмети	

Подготовка на консумативите

Стъпка 1 Извадете картонената опаковка с флакона от хладилника.	
Стъпка 2 Извадете флакона от картонената опаковка и проверете дали: • флаконът не е спукан, счупен, с липсваща предпазна капачка и дали по него няма признаци на повреда; • срокът на годност не е изтекъл. Ако някое от горепосочените условия не е изпълнено, не инжектирайте и съобщете тази информация на аптеката.	
Стъпка 3 Изчакайте поне 15 минути, докато флаконът не се temperира естествено до стайна температура. Проверете дали лекарството във флакона е бледожълто, бистро до леко мътно и дали няма видими частици. • Не се опитвайте да затопляте флакона по никакъв начин, освен да го оставите да се temperира до стайна температура. • Не разклащайте флакона.	
Стъпка 4 Пригответе всички от следните допълнителни консумативи: • 2 тампона, напоени със спирт • 1 спринцовка от 10 ml • 1 трансферна игла с размер 18 • 1 инфузионен катетър „Бътърфлай“ 25 размер x 30 cm • 1 стерилна марля • 1 пластир • 1 контейнер за остри предмети (вижте Стъпка 28)	
Стъпка 5 5а. Почистете работното пространство. 5б. Измийте ръцете си със сапун и ги подсушете добре.	

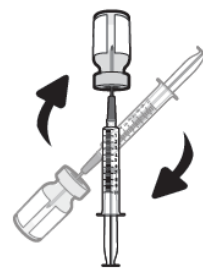
Подготовка на спринцовката

Стъпка 6 Отстранете пластмасовата отчупваща се предпазна капачка от флакона. Алуминиевият протектор трябва да остане на мястото си.	Капачка 
--	--

Стъпка 7 Почистете гумената запушалка с нов тампон, напоен със спирт. Оставете да изсъхне естествено на въздух за поне 30 секунди. Не духайте върху гумената запушалка.	
Стъпка 8 Разопаковайте спринцовката и трансферната игла. Натиснете трансферната игла върху спринцовката и я завъртете по посока на часовниковата стрелка, докато иглата не се закрепи здраво към спринцовката. Не докосвайте върха на спринцовката или конектора на иглата, за да се избегне рискът от замърсяване с микроби и развитие на инфекция.	Натиснете и завъртете 
Стъпка 9 Бавно дръпнете буталото назад и изтеглете въздух в спринцовката между 6,2 и 6,8 ml.	
Стъпка 10 10а. Хванете спринцовката за конектора на иглата, където спринцовката се свързва с иглата. 10б. Хванете капачката на трансферната игла и внимателно издърпайте капачката директно от иглата, далеч от тялото Ви. 10в. Поставете капачката на трансферната игла върху чиста, равна повърхност. • Не изхвърляйте капачката. Ще трябва да сложите отново капачката и да премахнете трансферната игла след употреба. Пазете иглата стерилна: • Не докосвайте иглата или върха на иглата. • Не оставяйте никъде иглата, след като капачката ѝ е отстранена.	10б)  10в) 
Стъпка 11 Дръжте флакона изправен върху равна повърхност и въведете трансферната игла през центъра на дезинфекцираната гумена запушалка. Не пробивайте гумената запушалка на флакона повече от веднъж, за да се избегне изтичане.	

Стъпка 12

Обърнете флакона обратно, като държите трансферната игла във флакона.

**Стъпка 13**

13а. Уверете се, че трансферната игла във флакона сочи нагоре, като върхът на иглата е над нивото на лекарствения разтвор.

13б. Внимателно натиснете буталото, за да инжектирате целия въздух от спринцовката в празното пространство над лекарствения разтвор във флакона.

13в. Дръжте буталото на спринцовката натиснато с пръста си.

Не инжектирайте въздух в лекарствения разтвор, тъй като това може да създаде въздушни мехурчета или пяна.

**Стъпка 14**

Напълнете спринцовката, както следва:

14а. Дръжте буталото на спринцовката натиснато с пръст и плъзнете върха на трансферната игла в лекарствения разтвор в гърлото на флакона (близо до капачката на флакона), така че върхът на иглата да остане напълно покрит от разтвора.

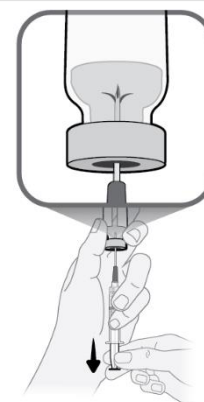
14б. Бавно издърпайте буталото назад, като държите върха на трансферната игла в разтвора, за да избегнете образуването на въздушни мехурчета и пяна в спринцовката.

Напълнете спринцовката с цялото съдържание на флакона.

14а)



14б)



Стъпка 15

Отстранете големите въздушни мехурчета, ако има такива.

15а. Дръжте трансферната игла във флакона и проверете спринцовката за големи въздушни мехурчета.

15б. Отстранете големите въздушни мехурчета, като леко почукате с пръсти по цилиндъра на спринцовката, докато въздушните мехурчета се издигнат до върха на спринцовката.

15в. Преместете върха на трансферната игла над лекарствения разтвор и бавно натиснете буталото нагоре, за да изтласкате въздушните мехурчета от спринцовката.

15г. За да изтеглите останалия лекарствен разтвор от флакона, преместете върха на трансферната игла отново в разтвора и бавно издърпайте буталото назад, докато не изтеглите цялото съдържание на флакона в спринцовката.

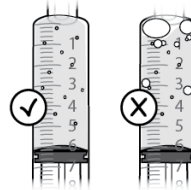
15д. Повторете горните стъпки, докато не отстраните големите въздушни мехурчета.

Ако не можете да изтеглите цялото количество течност от флакона, върнете флакона в изправено положение, за да достигнете останалото количество.

15в)



15д)



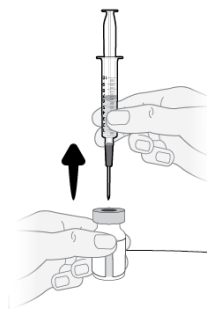
Стъпка 16

16а. Върнете флакона в изправено положение и извадете спринцовката и трансферната игла от флакона.

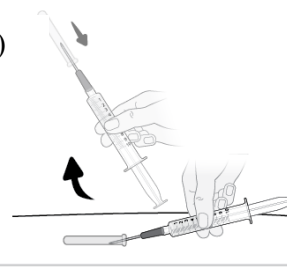
16б. С една ръка плъзнете трансферната игла в капачката и я загребете нагоре, за да покриете иглата.

16в. След като покриете трансферната игла, завъртете капачката на трансферната игла върху спринцовката, за да я прикрепите плътно.

16а)



16б)



16в)



Стъпка 17

17а. Внимателно издърпайте и завъртете трансферната игла обратно на часовниковата стрелка, за да я извадите от спринцовката.

17б. Изхвърлете трансферната игла в контейнера за остри предмети.

17а)



17б)



Подготовка за инжектиране на Vyvgart

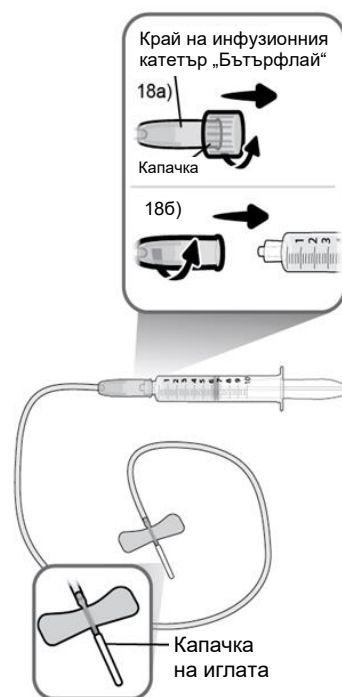
Стъпка 18

18a. Отстранете капачката от края на инфузионния катетър „Бътърфлай“.

18б. Внимателно натиснете и завъртете края на инфузионния катетър „Бътърфлай“ по посока на часовниковата стрелка върху спринцовката, докато не се закрепи здраво.

Накрая спринцовката трябва да изглежда като на фигурата вдясно.

- **Не** докосвайте върха на спринцовката.
- **Не** отстранявайте капачката на иглата.

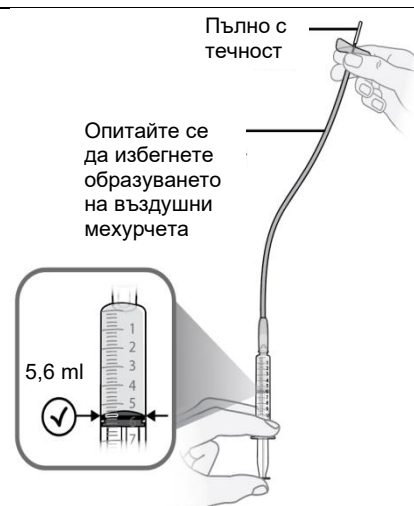


Стъпка 19

19a. Напълнете тръбичката на инфузионния катетър „Бътърфлай“, като внимателно натиснете буталото на спринцовката, докато буталото не достигне делението 5,6 ml. В края на иглата трябва да видите малко количество течност.

19б. Поставете спринцовката и прикрепения инфузионен катетър „Бътърфлай“ върху чиста, равна повърхност.

Не забърсвайте излишния лекарствен разтвор, изтекъл от инфузионния катетър, докато пълните тръбичката.



Стъпка 20

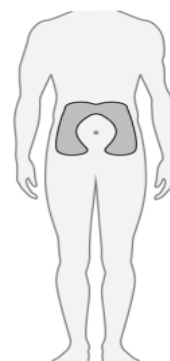
Изберете място на инжектиране

- върху корема (коремна област), което е на най-малко на 5 cm от пъпа

При всяко инжектиране избирайте различно място на инжектиране (редувайте местата), за да се намали дискомфортът.

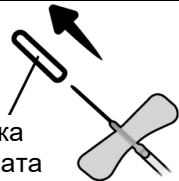
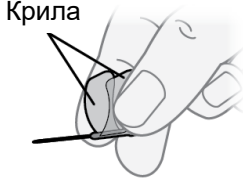
Забележка:

Не инжектирайте в участъци, където кожата е зачервена, натъртена, болезнена, твърда или в участъци, където има бенки или белези.



Стъпка 21 Дезинфекцирайте мястото на инжектиране с нов тампон, напоен със спирт. Използвайте кръгови движения и бършете отвътре навън. Оставете мястото да изсъхне на въздух за поне 30 секунди. Не докосвайте мястото на инжектиране след дезинфекция.	
--	--

Инжектиране на Vyvgart

Стъпка 22 22а. Отстранете внимателно капачката на иглата от инфузионния катетър „Бътърфлай“. 22б. Сгънете крилцата на инфузионния комплект нагоре и ги задръжте между палеца и показалеца си така, че иглата да е под тях. Забележка: За да се избегне инфекция, иглата не трябва да влиза в контакт с никакви повърхности преди въвеждането в кожата.	22а)  Капачка на иглата 22б)  Крила
Стъпка 23 Със свободната си ръка захванете кожата около дезинфекцираното място на инжектиране и повдигнете нагоре. Захванете достатъчно кожа така, че да се образува кожна гънка, в която да въведете иглата. Не стискайте кожата твърде силно, за да избегнете посиняване.	
Стъпка 24 Въведете иглата в основата на кожната гънка под ъгъл около 45 градуса. Забележка: Иглата трябва да бъде въведена плавно в кожата. Ако почувствате съпротивление, издърпайте иглата леко назад.	
Стъпка 25 Проверете инфузионния катетър. Уверете се, че няма кръв. Важно: Ако видите кръв, издърпайте иглата леко назад, без да я изваждате от кожата.	 НЯМА кръв

Стъпка 26

Инжектирайте, като плавно натискате буталото на спринцовката, докато в спринцовката не остане лекарство. Така се инжектира препоръчителната доза 5,6 ml. Инжектирането обикновено отнема от 30 до 90 секунди.

Забележка:

- Ако изпитвате дискомфорт или ако част от лекарството се върне обратно в инфузионната тръбичка, можете да започнете да инжектирате по-бавно.
- В инфузионната тръбичка ще остане малко течност, която не е била инжектирана. Това е нормално и останалото лекарство може да се изхвърли.

Стъпка 27

27а. След като инжектирате целия разтвор, извадете иглата от кожата.

27б. Покрийте мястото на инжектиране със стерилна превръзка, като пластир.

Забележка:

Ако след изваждането на иглата има малка капка кръв, **не** се притеснявайте. Това може да се случи, ако иглата пробие кожата по време на изваждане. Попийте кръвта със стерилна марля и приложете лек натиск. Не трябва да има повече кръвене. Покрийте мястото със стерилна превръзка.

Изхвърляне на Vyvgart

Стъпка 28

Изхвърлете инфузионния катетър „Бътърфлай“ (с прикрепените към него игла и спринцовка) и флакона в контейнера за остри предмети.

Ако **нямате** контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, ако е:

- изработен от устойчива на пробиване пластмаса;
- може да се затвори с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, през който не могат да изпаднат остри предмети;
- изправен и стабилен;
- устойчив на протичане;
- надлежно етиктиран с предупреждение, че вътре в контейнера има опасни отпадъци.

Изхвърлете пълния контейнер, според указанията на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт.

Забележка:

Контейнерът за остри предмети винаги трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.



Листовка: информация за пациента

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка ефгартигимод алфа (efgartigimod alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vyvgart и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vyvgart
3. Как да използвате Vyvgart
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vyvgart
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vyvgart и за какво се използва

Какво представлява Vyvgart

Vyvgart съдържа активното вещество ефгартигимод алфа. Ефгартигимод алфа се свързва с протеин в организма, наречен „неонатален Fc рецептор“, и го блокира. Чрез блокирането на този рецептор ефгартигимод алфа намалява нивото на определени протеини на имунната система (автоантитела срещу имуноглобулин G (IgG)), които по погрешка атакуват части от собствения организъм на даден човек.

За какво се използва Vyvgart

Vyvgart се използва заедно със стандартна терапия за лечение на възрастни с генерализирана миастения гравис (гМГ) - автоимунно заболяване, което причинява мускулна слабост. Заболяването гМГ може да засегне множество мускулни групи в целия организъм, което може да доведе и до задух, силна умора и затруднено преглъщане.

При пациенти с гМГ автоантителата срещу IgG атакуват и увреждат протеини, наречени ацетилхолинови рецептори, които се намират върху нервните влакна. Поради това увреждане нервните влакна не са в състояние да предизвикат съкращение на мускулите, както обикновено, което води до мускулна слабост и затруднено движение. Чрез свързване с протеина неонатален Fc рецептор и намаляване на нивата на автоантителата Vyvgart може да подобри способността на мускулите да се съкращават и да намали симптомите на заболяването и влиянието им върху ежедневните дейности.

Също така Vyvgart се използва и за лечение на възрастни с хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП), форма на автоимунно заболяване. ХВДП причинява мускулна слабост и/или изтръпване главно в краката и ръцете. Vyvgart може да предпази нервите от засягане и да намали симптомите на заболяването и влиянието им върху ежедневните дейности.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vyvgart

Не използвайте Vyvgart

- ако сте алергични към ефгартигимод алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Vyvgart.

Миастения гравис клас V съгласно MGFA

Вашият лекар не може да Ви предпише това лекарство, ако сте на апаратна вентилация поради мускулна слабост, дължаща се на гМГ (миастенна криза).

Инфекции

Лечението с Vyvgart може да намали естествената Ви устойчивост към инфекции. Ето защо преди да започнете лечение с Vyvgart, информирайте Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Реакции, свързани с инжекцията, и алергични реакции

Vyvgart съдържа протеин, който може да причини реакции като обрив или сърбеж при някои хора. Vyvgart може да причини анафилактична реакция (сериозна алергична реакция). Ако по време или след инжектирането получите алергични реакции, като подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух, имате чувство, че ще припаднете или получите кожен обрив, незабавно уведомете Вашия лекар.

Имунизации (ваксинации)

Моля, информирайте Вашия лекар, ако Ви е била поставена ваксина през последните 4 седмици или ако планирате да се ваксинирате в близко бъдеще.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността на Vyvgart не са установени при тази популация.

Старческа възраст

Не са необходими специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст над 65 години.

Други лекарства и Vyvgart

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Vyvgart да окаже влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

Vyvgart съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Vyvgart съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 2,1 mg полисорбат 80 във всеки спринцовка, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на своя лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как да използвате Vyvgart

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза Vyvgart ще получавате и колко често

Генерализирана миастения гравис

Препоръчителната доза е 1 000 mg, прилагани на цикли от една инжекция седмично в продължение на 4 седмици. Вашият лекар ще определи кога ще са необходими допълнителни цикли на лечение.

Ако вече сте на интравенозно лечение с Vyvgart и искате да преминете към подкожно приложение на Vyvgart, трябва да Ви бъде направена подкожна инжекция вместо интравенозна инфузия в началото на следващия цикъл на лечение.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

Препоръчителната доза е 1 000 mg, една инжекция на седмица. В зависимост от Вашия отговор на лечението, Вашият лекар може да промени този режим на 1 инжекция на всеки 2 седмици.

Инжектиране на Vyvgart

Vyvgart се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожно*). Вие и Вашият лекар трябва да прецените дали, след подходящо обучение, Вие или Вашият болногледач можете да инжектирате Vyvgart. Първото самоинжектиране трябва да се извърши пред Вашия доставчик на медицински грижи. Важно е да не се опитвате да инжектирате Vyvgart, преди да бъдете обучени от медицински специалист.

Ако Вие или Вашият болногледач ще инжектирате Vyvgart, преди това трябва внимателно да прочетете и следвате указанията за приложение в края на тази листовка (вж. „**Важни указания за употреба**“). Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Vyvgart

Тъй като Vyvgart се предоставя във предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, малко вероятно е да инжектирате твърде голямо количество. Въпреки това, ако имате някакви опасения, моля, свържете се и се посъветвайте с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали доза или сте забравили за планирано посещение за получаване на Vyvgart

Следете кога трябва да поставите следващата си доза. Важно е да използвате Vyvgart точно както е предписано от Вашия лекар.

- Ако сте пропуснали дозата си в рамките на три дни след датата, в която е трябвало да я поставите, направете инжекцията веднага щом се сетите и след това следвайте първоначалната си схема на прилагане.

- Ако сте пропуснали дозата си с повече от три дни, попитайте Вашия лекар кога да поставите следващата доза.
- Ако сте пропуснали планирано посещение, моля, свържете се незабавно и се посъветвайте с Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Vyvgart

Прекъсването или спирането на лечението с Vyvgart може да доведе до повторна поява на симптомите Ви. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете употребата на Vyvgart. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Освен това Вашият лекар ще иска да Ви наблюдава внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползите от Vyvgart преди лечението.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите:

Признаци на сериозна алергична реакция (анафилактична реакция), като подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух, имате чувство, че ще припаднете или получите кожен обрив, по време на или след инжектирането.

Ако не сте сигурни какво представляват нежеланите реакции по-долу, помолете Вашия лекар да Ви ги обясни.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на носа и гърлото (инфекции на горните дихателни пътища);
- реакции на мястото на инжектиране, които могат да включват зачервяване, сърбеж, болка. Тези реакции на мястото на инжектиране обикновено са леки до умерени и обикновено се появяват в рамките на един ден след инжектирането.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка или усещане за парене по време на уриниране, което може да е признак на инфекция на пикочните пътища;
- възпаление на дихателните пътища (бронхит);
- мускулна болка (миалгия);
- гадене.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

- алергични реакции по време на или след инжектирането:
 - подуване на лицето, устните, гърлото или езика, което затруднява дишането или преглъщането, недостиг на въздух;
 - бледа кожа, слаб или учестен пулс или чувство, че ще припаднете;
 - внезапен обрив, сърбеж или уртикария.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vyvgart

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Можете също да съхранявате неотворената предварително напълнена спринцовка при стайна температура в оригиналната опаковка до 30 °C за еднократен период до 1 месец след изваждането ѝ от хладилника. Изхвърлете я, ако не е била използвана в рамките на 1 месец или до изтичане на срока на годност в зависимост от това кое настъпи първо.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vyvgart

- Активно вещество: ефгартигимод алфа. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 000 mg ефгартигимод алфа в 5,0 ml. Всеки ml съдържа 200 mg ефгартигимод алфа.
- Други съставки: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20); L-аргининов хидрохлорид; L-хистидин; L-хистидинов хидрохлорид монохидрат; L-метионин; полисорбат 80 (E433); натриев хлорид; захароза; вода за инжекции. Вижте точка 2 „Vyvgart съдържа натрий“.

Как изглежда Vyvgart и какво съдържа опаковката

Vyvgart е готов за употреба, бледожълт, бистър до леко мътен разтвор, който се доставя като разтвор за подкожно инжектиране в предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0)9 39 69 394/+32 (0)800 54 477
medinfobe@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: +370 (0)800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: +359 (0)800 46 273
medinfobg@argenx.com

Česká republika

argenx BV
Tel: +420 800 040 854
medinfocz@argenx.com

Danmark

argenx BV
Tlf.: +45 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: +49 (0)800 180 3963
medinfode@argenx.com

Eesti

argenx BV
Tel: +372 800 010 0919
medinfoee@argenx.com

Ελλάδα

Medison Pharma Greece Single Member Societe
Anonyme
Τηλ: +30 210 0100 188
medinfoгр@argenx.com

España

argenx Spain S.L.
Tel: +34 900 876 188
medinfoes@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0)1 88 89 89 92
medinfofr@argenx.com

Hrvatska

argenx BV
Tel: +385 (0)800 806 524
medinfohr@argenx.com

Ireland

argenx BV
Tel: +353 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

Ísland

argenx BV
Sími: +354 800 4422
medinfois@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

argenx BV
Tél/Tel: +352 800 25 233
medinfoлу@argenx.com

Magyarország

argenx BV
Tel.: +36 800 88 578
medinfohu@argenx.com

Malta

argenx BV
Tel: +356 800 65 101
medinfomt@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: +31 (0)800 023 2882
medinfonl@argenx.com

Norge

argenx BV
Tlf: +47 800 62 225
medinfoно@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: +43 (0)800 017936
medinfoat@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: +48 800 005 155
medinfopl@argenx.com

Portugal

argenx Spain S.L. Sucursal Em Portugal
Tel: +351 800 180 844
medinfopt@argenx.com

România

argenx BV
Tel: +40 (0)800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija

argenx BV
Tel: +386 (0)80 688 955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

argenx BV
Tel: +421 (0)800 002 646
medinfofk@argenx.com

Italia

argenx Italia s.r.l
Tel: +39 800 729 052
medinfoit@argenx.com

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: +357 800 77 122
medinfocy@argenx.com

Latvija

argenx BV
Tel: +371 80 205 267
medinfoiv@argenx.com

Suomi/Finland

argenx BV
Puh/Tel: +358 (0)800 412 838
medinfofi@argenx.com

Sverige

argenx BV
Tel: +46 (0)20 12 74 56
medinfose@argenx.com

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Важни указания за употреба

Vyvgart 1 000 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ефгартигимод алфа
Подкожно приложение

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Важно е да прочетете и разберете тези указания за употреба преди да инжектирате Vyvgart. Ако Вие или Вашият болногледач желаете да приложите Vyvgart, Вашият медицински специалист ще Ви обучи как да инжектирате Vyvgart. Вашият медицински специалист трябва да покаже на Вас или на Вашия болногледач как да подготвите и инжектирате Vyvgart правилно, преди да го използвате за първи път. Необходимо е да се демонстрира правилно самостоятелно приложение под наблюдението на медицински специалист. Важно е да не се опитвате да инжектирате лекарствения продукт самостоятелно, докато не бъдете обучени как да го правите и докато Вие или Вашият болногледач не сте сигурни, че разбирате как да използвате Vyvgart. Обърнете се към Вашия медицински специалист, ако имате въпроси.

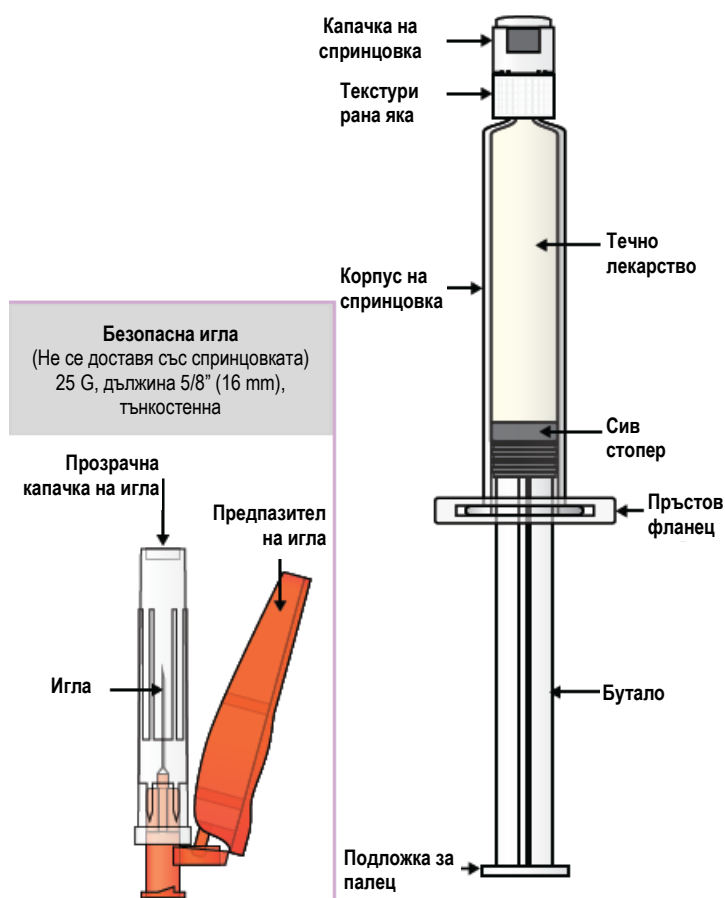
Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Vyvgart подкожно

- **Само за подкожно приложение.**
- Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба и не може да се използва повторно.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била на стайна температура за повече от 1 месец.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е напукана, счупена, повредена или капачката липсва. Съобщете и върнете в аптеката тези повредени предварително напълнени спринцовки.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако лекарството е с променен цвят или съдържа частици. Лекарството трябва да изглежда бистро до бледожълто. Нормално е да бъде леко мътно.
- **Не** разклащайте предварително напълнената спринцовка.

Съхранение на предварително напълнените спринцовки с Vyvgart

- Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).
- **Да не се замразява.**
- Можете също да съхранявате неотворената предварително напълнена спринцовка при стайна температура в оригиналната опаковка до 30 °C за еднократен период до 1 месец след изваждането ѝ от хладилника. Изхвърлете я, ако не е била използвана в рамките на 1 месец или до изтичане на срока на годност в зависимост от това кое настъпи първо.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Части на предварително напълнената спринцовка



Подсигуряване и проверка на консумативите

1. Изваждане на картонената опаковка от хладилника

- 1.1 Извадете картонената опаковка с предварително напълнени спринцовки от хладилника.
- 1.2 Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от картонената опаковка и върнете всички останали предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника за по-късна употреба.
- 1.3 Извадете предварително напълнената спринцовка от гнездото.

2. Проверка на предварително напълнената спринцовка преди употреба

- 2.1 Проверете срока на годност на предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл.



2.2 Проверете състоянието на предварително напълнената спринцовка и капачката на предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е напукана, счупена, повредена или ако капачката липсва.

2.3 Проверете външния вид на лекарството в предварително напълнената спринцовка. Лекарството трябва да изглежда прозрачно до светложълто на цвят. Наличието на слаба мътност е нормално.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако лекарството е с променен цвят или съдържа частици.

Подготовка за инжектиране

3. Оставяне на предварително напълнената спринцовка да се затопли до стайна температура

Поставете предварително напълнената спринцовка върху чиста равна повърхност и я оставете да престои поне 30 минути, за да се затопли до стайна температура.

Не опитвайте да затоплите предварително напълнената спринцовка по друг начин.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е престояла на стайна температура повече от 1 месец.



4. Подсигуряване на консумативите и измиване на ръцете

4.1 Подсигурете следните консумативи, които **не** са предоставени с предварително напълнената спринцовка.

- Безопасна игла



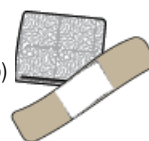
- Тампон, напоен със спирт



- Контейнер за остри предмети



- Стерилна марля и/или лепенка (ако е необходимо)



4.2 Измийте ръцете си със сапун и вода.

5. Свалете капачката на предварително напълнената спринцовка и прикрепете иглата

5.1 Внимателно отворете опаковката на иглата, извадете иглата. Изхвърлете опаковките в контейнера за битови отпадъци.

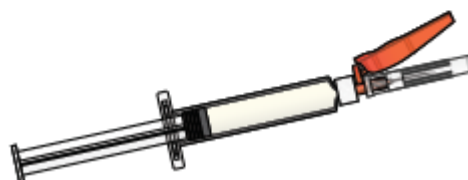
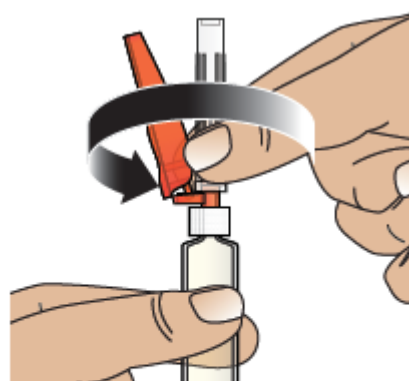
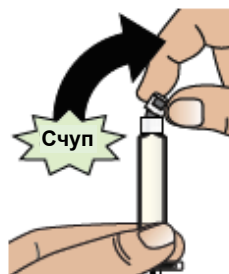
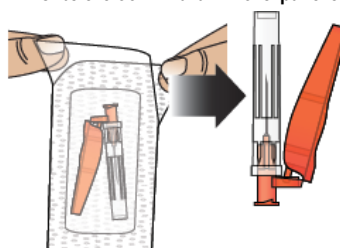
5.2 Огънете капачката на предварително напълнената спринцовка на една страна, за да я счупите, и я свалете от предварително напълнената спринцовка. Изхвърлете капачката на спринцовката в контейнера за битови отпадъци и поставете предварително напълнената спринцовка на чиста и равна повърхност.

Не докосвайте върха на предварително напълнената спринцовка, след като капачката бъде свалена.

5.3 Дръжте предварително напълнената спринцовка в едната си ръка и прикрепете иглата към предварително напълнената спринцовка, като я завъртите (по часовниковата стрелка/надясно), докато почувствате съпротивление.

Така иглата се прикрепя към предварително напълнената спринцовка.

Свалете обвивката и я отстранете



6. Избор и почистване на мястото на инжектиране в областта на корема

6.1 Изберете място за инжектиране върху корема (областта на корема) на разстояние най-малко 5 cm от пъпа. Сменяйте мястото на инжектиране за всяка инжекция.

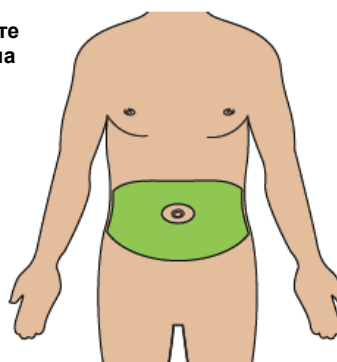
Не инжектирайте в кожа, която е раздразнена, зачервена, натъртена, инфектирана или с белези.

Не инжектирайте във вена. Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за инжектиране (под кожата).

6.2 Почистете избраното място за инжектиране с тампон, напоен със спирт, и го оставете да изсъхне на въздух.

Не духайте и не докосвайте мястото на инжектиране, след като е почистено.

Изберете място на корема



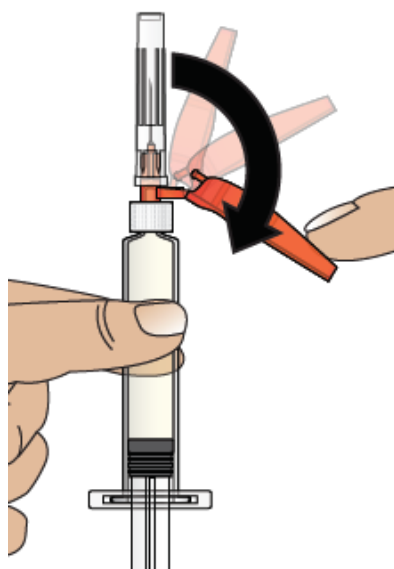
Инжектиране на Vyvgart

7. Издърпване назад на предпазителя на иглата и премахване на капачката на иглата

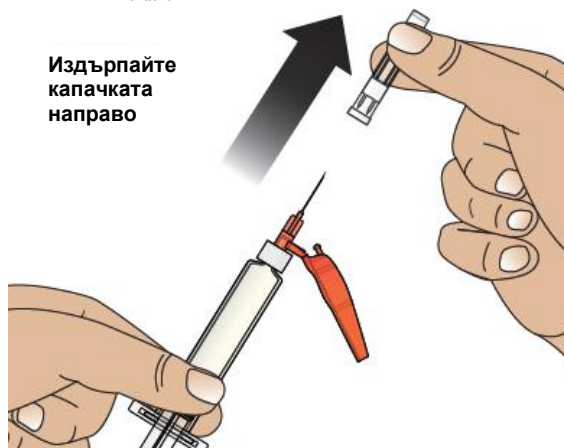
7.1 Издърпайте предпазителя на иглата назад.

Забележка: Предпазителят на иглата ще се използва след инжектирането, за да покрие иглата и да предпази от наранявания с игла.

7.2 Хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка и отстранете прозрачната капачка на иглата, като я издърпате на право от иглата.



Издърпайте капачката на право



Изхвърлете капачката на иглата в контейнера за домашни отпадъци.

Не поставяйте капачката на иглата обратно върху иглата.

8. Поставяне на инжекцията

8.1 Захванете гънка върху почистеното място на инжектиране.

Докато държите така кожата, вкарайте иглата под ъгъл от 45 до 90 градуса в кожната гънка. След това освободете кожата.

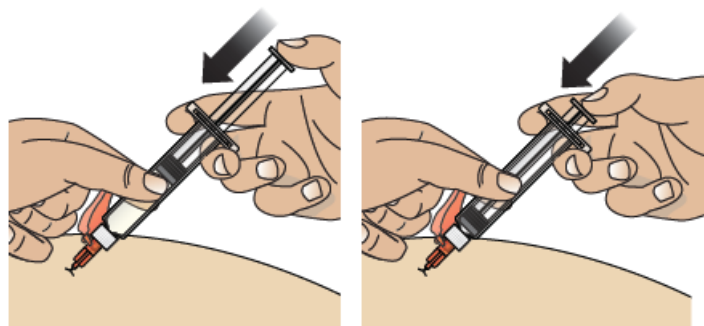
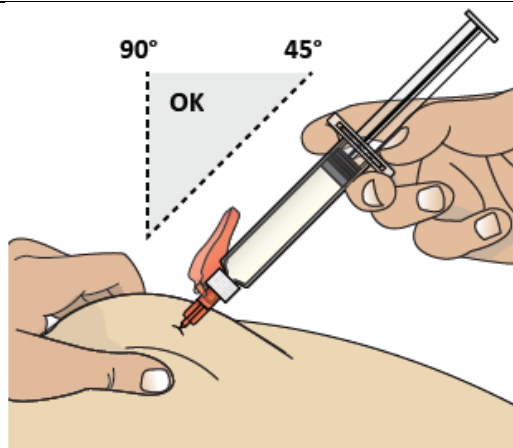
Не захващайте кожата прекалено силно, тъй като това може да причини синини.

8.2 Бавно натиснете буталото надолу докрай докато спре, за да инжектирате лекарството. Инжектирането на цялото количество лекарство ще отнеме приблизително 20-30 секунди. Ще почувствате съпротивление, докато натискате надолу. В случай на дискомфорт инжектирайте по-бавно.

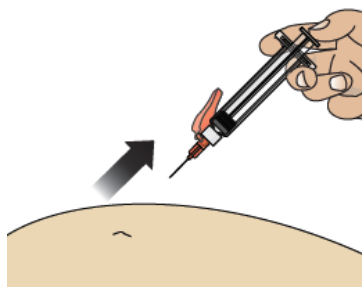
Можете да направите пауза или да промените захвата си по време на инжектирането.

Не опитвайте да натискате буталото бързо надолу, тъй като това ще затрудни натиска на буталото.

8.3 След инжектиране на цялото количество течное лекарство извадете иглата от кожата, като я издърпате на право, без да променяте ъгъла.



Инжектирайте бавно и равномерно в продължение на приблизително 20-30 секунди



Изхвърляне на използваната спринцовка

9. Покриване на иглата и изхвърляне на използваната спринцовка

9.1 Внимателно натиснете предпазителя на иглата върху иглата, докато щракне на място и покрие иглата.

Това помага за предотвратяване на наранявания с игла.

Не поставяйте отново капачката на иглата; използвайте само предпазителя на иглата, за да покриете иглата.

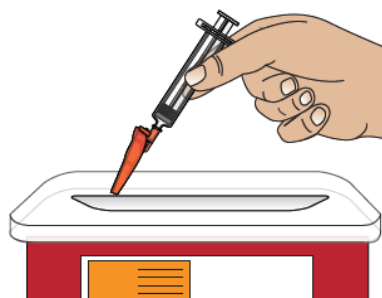
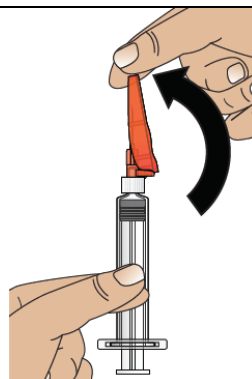
9.2 Изхвърлете използваната спринцовка с все още прикрепената игла в контейнера за остри предмети веднага след употреба.

Не изхвърляйте небезопасни игли и спринцовки в контейнера за домашни отпадъци.

Ако **нямате** контейнер за остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, ако е:

- изработен от здрава пластмаса;
- може да се затвори с плътно прилепващ, устойчив на пробиване капак, без острите предмети да се разпилеят;
- изправен и стабилен;
- устойчив на протичане;
- надлежно етикетирован с предупреждение, че вътре в контейнера има опасни отпадъци.

Изхвърлете пълния контейнер, както Ви е казал Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт.



10. Третиране на мястото на инжектиране

Ако има малко количество кръв или течност на мястото на инжектиране, притиснете го с марля, докато кръвенето спре.

Ако е необходимо, можете да поставите малък лейкопласт.

