

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyvgart 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 20 ml viaal sisaldab 400 mg alfaefgartigimoodi (20 mg/ml).

Alfaefgartigimood on inimese rekombinantsest immunoglobuliinist G1 (IgG1) tuletatud Fc-fragment, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil Hiina hamstri munasarjarakkudes (CHO).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks viaal sisaldab 67,2 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon

Värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni kergelt pärlelv, pH 6,7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vyvgart on näidustatud lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanud patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Alfaefgartigimoodi peab manustama tervishoiutöötaja neuromuskulaarsete häiretega patsientide raviks kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Soovitav annus on 10 mg/kg 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mida manustatakse tsükliks üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Järgnevad ravitsükliks tuleb manustada kliinilise hinnangu järgi. Ravitsükliks sagedus võib olla patsienditi erinev (vt lõik 5.1).

Kliinilises arenguprogrammis oli järgneva ravitsükli alustamise varaseim aeg 7 nädalat pärast eelmise tsükli esimest infusiooni. Järgmiste ravitsükliks alustamise ohutus varem kui 7 nädalat pärast eelmise ravitsükli algust ei ole tõestatud.

120 kg või rohkem kaaluvatele patsientidele on soovitatav annus 1200 mg (3 viaali) infusiooni kohta (vt lõik 6.6).

Vahelejäänud annus

Kui plaaniline infusioon ei ole võimalik, võib ravimit manustada kuni 3 päeva enne või pärast plaanitud aega. Seejärel tuleb jätkata esialgse annustamisskeemiga, kuni ravitsükkel on lõppenud. Kui annustamist on vaja rohkem kui 3 päeva võrra edasi lükata, ei tohi annust manustada, et tagada kahe järjestikuse annuse manustamine vähemalt 3-päevase intervalliga.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmeid vähe; kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmeid väga vähe (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alfaefgartigimoodi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Seda ravimpreparaati tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina. Mitte manustada intravenoosse kiir- või boolussüstina. Enne manustamist tuleb seda lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, nagu on kirjeldatud lõigus 6.6.

Ravim tuleb manustada 1 tunni jooksul. Infusiooni- ja ülitundlikkuse reaktsioonide riski tõttu peab sobiv ravi olema käepärast enne alfaefgartigimoodi manustamist. Infusioonireaktsioonide korral tuleb infusioon manustada aeglasema kiirusega, katkestada või lõpetada (vt lõik 4.4).

Manustamine

- Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste suhtes.
- Infundeerige kokku 125 ml lahjendatud ravimit 1 tunni jooksul 0,2 µm filtri abil. Manustage kogu lahus terve vooliku loputamise teel 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.
- Vyvgart tuleb manustada kohe pärast lahjendamist ja lahjendatud lahus tuleb infundeerida 4 tunni jooksul pärast lahjendamist.
- Ravimi kasutusaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.
Mitte lasta külmuda. Enne manustamist tuleb lahjendatud ravimil lasta toatemperatuurini soojeneda. Infundeerimine tuleb lõpetada 4 tunni jooksul pärast külmkapist väljavõtmist. Lahjendatud ravimpreparaati ei tohi soojendada muul viisil kui ümbritseva õhu abil.
- Infusioonireaktsioonide esinemise korral tuleb infusioon manustada aeglasema kiirusega, katkestada või lõpetada (vt lõik 4.4).
- Teisi ravimeid ei tohi infusiooni kõrvalportidesse süstida ega Vyvgartiga segada.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

V klassi raskusastmega patsiendid Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) hindamissüsteemi alusel

Ravi alfaefgartigimoodiga ei ole uuritud patsientidel, kes kuuluvad Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse hindamissüsteemi alusel V klassi (st müasteeniline kriis), mida määratletakse intubeerimisena koos mehaanilise ventileerimisega või ilma selleta, välja arvatud rutiinse postoperatiivse ravi korral. Kaaluda tuleb ravi alustamist *myasthenia gravis*'e kriisi jaoks väljakujunenud ravi ja alfaefgartigimoodiga ravimise vahel ning nende võimalikke koostoimeid (vt lõik 4.5).

Infektsioonid

Kuna alfaefgartigimood põhjustab IgG kontsentratsiooni ajutist vähenemist, võib infektsioonide risk suureneda (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes täheldatud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb ravi ajal Vyvgartiga jälgida infektsioonide kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda ravi alfaefgartigimoodiga jätkamise või katkestamise kasu ja riski suhet kuni infektsiooni taandumiseni. Raskete infektsioonide tekkimisel tuleb kaaluda alfaefgartigimoodiga ravimise edasilükkamist kuni infektsiooni taandumiseni.

Infusiooni- ja ülitundlikkuse reaktsioonid

Esineda võivad infusioonireaktsioonid, nagu lööve ja kihelus. Kliinilises uuringus olid infusioonireaktsioonid kerged kuni mõõdukad ega viinud ravi lõpetamiseni. Patsiente tuleb jälgida manustamise ajal ja 1 tunni jooksul pärast seda infusioonireaktsioonide kliiniliste nähtude ning sümptomite suhtes. Reaktsiooni tekkimisel tuleb olenevalt reaktsiooni raskusastmest infusioon manustada aeglasema kiirusega, katkestada või lõpetada ja rakendada sobivaid toetavaid meetmeid. Kui olukord on lahenenud, võib kliinilise hinnangu alusel manustamist ettevaatlikult jätkata. Turuletulekujärgselt on teatatud anafülaktilise reaktsiooni juhtudest. Anafülaktilise reaktsiooni kahtluse korral tuleb Vyvgarti manustamine otsekohe katkestada ja alustada sobiva raviga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkuse ja anafülaktiliste reaktsioonide nähtude ning sümptomite tunnustest ja soovitada nende ilmnemisel otsekohe ühendust võtta oma tervishoiuteenuse osutajaga.

Immuniseerimine

Kõik vaktsiinid tuleb manustada immuniseerimisjuhiste järgi.

Immuniseerimise ohutus elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega ja reaktsioon nende vaktsiinidega immuniseerimisele ravi ajal alfaefgartigimoodiga ei ole teada. Alfaefgartigimoodiga ravitavaid patsiente ei soovitata üldiselt vaksineerida elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga. Kui vaksineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase alfaefgartigimoodi annuse manustamist.

Teised vaktsiinid võib manustada vajadust mööda ükskõik millal alfaefgartigimoodiga ravimise ajal.

Immunogeensus

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus tuvastati olemasolevad alfaefgartigimoodiga seonduvad antikehad 25 patsiendil 165-st (15%) generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsiendist. Ravist tingitud alfaefgartigimoodi vastaseid antikehi leiti 17 patsiendil 83-st (21%). Neist 17 patsiendist 3-l

püsisid ravist tingitud ravimivastased antikehad uuringu lõpuni. Neutraliseerivaid antikehi leiti 83-st Vyvgartiga ravitud patsiendist 6-l (7%), sealhulgas 3 patsiendil, kellel esinesid püsivad ravist tingitud ravimivastased antikehad. Korduv ravi ei põhjustanud alfaefgartigimoodi vastaste antikehade esinemissageduse ega tiitrite suurenemist.

Alfaefgartigimoodi vastastel antikehadel ei ilmnenud mõju kliinilisele efektiivsusele või ohutusele, farmakokineetikale ega farmakodünaamilistele parameetritele.

Immunosupressant- ja antikoliinesteraasravi

Kui ravi mittesteroidsete immunosupressantidega, kortikosteroididega ja antikoliinesteraasi vastu vähendatakse või lõpetatakse, tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse ägenemise nähtude suhtes.

Teadaoleva toimega abiained

Natrium

See ravimpreparaat sisaldab 67,2 mg naatriumi viaali kohta, mis on võrdne 3,4% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. See ravim muudetakse manustamiskõlblikuks naatriumi sisaldava lahusega (vt lõik 6.6) ning seda tuleb patsiendi ööpäevase naatriumiannuse arvestamisel arvesse võtta.

Polüsorbaadid

See ravimpreparaat sisaldab 4,1 mg polüsorbaat 80-t igas viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Alfaefgartigimood võib vähendada inimese neonataalse Fc-retseptoriga seonduvate ühendite, st immunoglobuliinide, monoklonaalsete antikehade või IgG alamklassi kuuluvate inimese Fc-domeeni sisaldavate antikehade derivaatide kontsentratsioone. Võimaluse korral soovitatakse nende ravimitega ravi alustamine edasi lükata 2 nädalani pärast Vyvgarti mis tahes ravitsükli viimast annust. Ettevaatusabinõuna tuleb nende preparaatidega ravi ajal Vyvgarti saavaid patsiente hoolikalt jälgida nende preparaatide soovitud efektiivsuse suhtes.

Plasmavahetus, immunoabsorptsioon ja plasmaferees võivad vähendada alfaefgartigimoodi kontsentratsiooni vereringes.

Kõik vaktsiinid tuleb manustada immuniseerimisjuhiste järgi.

Võimalikku koostoimet vaktsiinidega uuriti mittekliinilises mudelis, kasutades antigeenina *keyhole limpet* hemotsüaniini. Iganädalane 100 mg/kg manustamine ahvidele ei mõjutanud immuunvastust *keyhole limpet* hemotsüaniini vastu immuniseerimise suhtes.

Alfaefgartigimoodiga ravitavaid patsiente ei soovitata üldiselt vaksineerida elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga. Kui vaksineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase alfaefgartigimoodi annuse manustamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfaefgartigimoodi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Antikehad, sealhulgas terapeutilised monoklonaalsed antikehad, transporditakse teadaolevalt läbi platsenta (pärast 30. rasedusnädalat) neonataalse Fc-retseptoriga aktiivse seondumise teel.

Alfaefgartigimood võib kanduda emalt arenevale lootele. Kuna alfaefgartigimood vähendab eeldatavasti ema antikehade taset ja pärsib eeldatavasti ka ema antikehade ülekandumist lootele, on oodata vastsündinu passiivse kaitse vähenemist. Seetõttu tuleb kaaluda elusvaktsiinide/nõrgestatud elusvaktsiinide manustamisega seotud riske ja kasu imikutele, kes on *in utero* kokku puutunud alfaefgartigimoodiga (vt lõik 4.4).

Rasedate naiste ravi Vyvgartiga võib kaaluda ainult juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Imetamine

Puuduvad andmed alfaefgartigimoodi eritumise kohta inimese rinnapiima, toime kohta rinnaga toidetavale lapsele või toime kohta piimatootmisele. Loomkatseid alfaefgartigimoodi kandumise kohta rinnapiima ei ole läbi viidud ning seetõttu ei saa välistada eritumist rinnapiima. Ema IgG eritub teadaolevalt rinnapiima. Imetavate naiste ravi alfaefgartigimoodiga võib kaaluda ainult juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Fertiilsus

Puuduvad andmed alfaefgartigimoodi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenud alfaefgartigimoodil toimet isas- ja emasloomade fertiilsuse parameetritele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vyvgart ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid (vastavalt 10,7% ja 9,5%).

Kõrvaltoimete tabel

Vyvgarti ohutust hinnati III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus 167 generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsiendil.

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 1 organsüsteemi klasside ja eelistatud terminite kaupa. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduskategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Väga sage
	Kuseteede infektsioonid	Sage
	Bronhiit	Sage
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon ^a	Teadmata
Seedetrakti häired	Iiveldus ^a	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused*	Protseduurijärgne peavalu	Sage

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

^a Spontaansetest turustamisjärgsetest aruannetest

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid infektsioonid ja kõige sagedamini esinenud infektsioonid ülemiste hingamisteede infektsioonid (10,7% [n = 9] alfaefgartigimoodiga ravitud patsientidest ja 4,8% [n = 4] platseeboga ravitud patsientidest) ning kuseteede infektsioonid (9,5% [n = 8] alfaefgartigimoodiga ravitud patsientidest ja 4,8% [n = 4] platseeboga ravitud patsientidest). Need infektsioonid alfaefgartigimoodi saanud patsientidel olid kerge kuni mõõduka raskusastmega (≤ 2 . raskusaste kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide järgi). Üldiselt teatati ravist tingitud infektsioonidest 46,4% (n = 39) alfaefgartigimoodiga ravitud patsientidest ja 37,3% (n = 31) platseeboga ravitud patsientidest. Mediaanaeg ravi alustamisest infektsioonide tekkeni oli 6 nädalat. Infektsioonide esinemissagedus järgnevat ravitsükli ajal ei suurenenud. Ravi katkestamist või ajutist katkestamist infektsiooni tõttu esines vähem kui 2% patsientidest.

Protseduurijärgne peavalu

Protseduurijärgset peavalu kirjeldati 4,8% alfaefgartigimoodiga ravitud patsientidest ja 1,2% platseeboga ravitud patsientidest. Protseduurijärgsest peavalust teatati siis, kui peavalu peeti ajutiselt seotuks alfaefgartigimoodi intravenoosse infusiooniga. Kõik olid kerged või mõõdukad, välja arvatud üks juhtum, mida kirjeldati kui rasket (3. raskusaste).

Kõik muud kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad, välja arvatud üks müalgia juhtum (3. raskusaste).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfaefgartigimoodi üleannustamisel puuduvad teadaolevad spetsiifilised nähud ja sümptomid. Üleannustamise korral ei tohiks esineda võivad kõrvaltoimed erineda kõrvaltoimetest, mida võib täheldada soovitatud annuste kasutamisel. Patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete esinemise suhtes ning alustada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi. Alfaefgartigimoodi üleannustamise vastu spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid,
ATC-kood: L04AA58

Toimemehhanism

Alfaefgartigimood on inimese antikeha immunoglobuliin G1 fragment, mis on konstrueeritud suurema afiinsuse saavutamiseks neonataalse Fc-retseptori suhtes. Alfaefgartigimood seondub neonataalse Fc-retseptoriga, mille tulemusena väheneb ringleva IgG, sealhulgas patogeensete IgG autoantikehade sisaldus. Alfaefgartigimood ei mõjuta teiste immunoglobuliinide (IgA, IgD, IgE või IgM) tasemeid ega vähenda albumiini omi.

IgG autoantikehad on *myasthenia gravis*'e patogeneesi algpõhjus. Need pärivad neuromuskulaarset edasikandumist seondudes atsetüülkoliini retseptorite (*acetylcholine receptors*, AChR),

lihasspetsiifilise türosiinkinaasi (*muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK) või väikese tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud valguga 4 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4).

Farmakodünaamilised toimed

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidega tehtud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus vähendas alfaefgartigimood soovitatava annuse ja raviskeemi korral seerumis esineva IgG ning atsetüülkoliini retseptori autoantikehade sisaldust (vt lõik 4.2). Maksimaalne keskmine üldise IgG taseme protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega oli üks nädal pärast esimese ravitsükli viimast infusiooni 61% ja taastus algväärtusele 9 nädalat pärast viimast infusiooni. Sarnaseid toimeid täheldati ka kõigi IgG alatüüpide puhul. Atsetüülkoliini retseptori autoantikehade tasemed langesid sarnase aja jooksul, kusjuures maksimaalne keskmine protsentuaalne vähenemine oli 58% üks nädal pärast viimast infusiooni ja algtase taastus 7 nädalat pärast viimast infusiooni. Sarnaseid muutusi täheldati uuringu teise tsükli jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alfaefgartigimoodi efektiivsust generaliseerunud *myasthenia gravis*'e ravis täiskasvanutel uuriti 26-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (ARGX-113-1704).

Selles uuringus pidid patsiendid skriiningul vastama järgmistele põhikriteeriumitele:

- Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse kliinilise klassifikatsiooni järgi II, III või IV klass;
- patsiendid, kelle seroloogilised testid on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes kas positiivsed või negatiivsed;
- MG - igapäevaste tegevuste üldskoor ≥ 5 ;
- stabiilsete annustega *myasthenia gravis*'e ravi enne sõeluuringut, mis hõlmas atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoreid, steroide või mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid kas kombinatsioonis või ainsa ravimina [mittesteroidsete immunosupressiivsete ravimite hulka kuulusid (mittepiiravalt) asatiopriin, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus, mükofenolaatmofetiil ja tsüklofosfamiid];
- IgG tasemed vähemalt 6 g/l.

Uuringutest jäeti välja Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse kriteeriumite alusel V klassi generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsiendid; patsiendid, kellel puudus dokumenteeritud kliiniline ravivastus PLEX-ile; patsiendid, keda raviti üks kuu enne ravi alustamist PLEX-i, IVIg-ga ja kuus kuud enne ravi alustamist monoklonaalsete antikehadega; ning aktiivse (ägeda või kroonilise) B-hepatiidi infektsiooni, C-hepatiidi seropositiivsuse ja AIDS-i diagnoosiga patsiendid.

Uuringusse kaasati kokku 167 patsienti, kes randomiseeriti saama kas alfaefgartigimoodi intravenoosselt (n = 84) või platseebot (n = 83). Ravieelsed näitajad olid ravirühmade vahel sarnased, sealhulgas mediaanvanus diagnoosimise ajal [45 (19...81) aastat], sugu [enamik olid naised; 75% (alfaefgartigimood) ja 66% (platseebo)], rass [enamik patsiente olid heleda nahaga; 84,4%] ja mediaanaeg diagnoosini [8,2 aastat (alfaefgartigimood) ja 6,9 aastat (platseebo)].

Enamik patsientidest (77% kummaski rühmas) oli AChR vastaste antikehade (AChR-Ab) suhtes positiivsed ja 23% patsientidest oli AChR-Ab suhtes negatiivsed.

Uuringu jooksul sai kummaski rühmas üle 80% patsientidest atsetüülkoliinesteraasivastaseid inhibiitoreid, kummaski ravirühmas üle 70% steroide ja kummaski ravirühmas ligikaudu 60% mittesteroidset immunosupressiivset ravi stabiilsetes annustes. Uuringusse kaasamisel puudus kummaski ravirühmas ligikaudu 30% patsientidest varasem kokkupuude mittesteroidse immunosupressiivse raviga.

Mõlemas ravirühmas oli MG - igapäevaste tegevuste koguskoori mediaan 9,0 ning kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoori mediaan oli alfaefgartigimoodi rühmas 17 ja platseeborühmas 16.

Patsiente raviti alfaefgartigimoodi intravenoosse 10 mg/kg annusega manustatuna üks kord nädalas 4 nädalat ja neile tehti maksimaalselt 3 ravitsükli (vt lõik 4.2).

Alfaefgartigimoodi efektiivsust mõõdeti MG - igapäevaste tegevuste skaalal, millega saab hinnata generaliseerunud *myasthenia gravis*'e mõju igapäevastele funktsioonidele. Koguskoor jääb vahemikku 0 kuni 24, kusjuures suuremad skoorid näitavad suuremat kahjustust. Selles uuringus oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsient selline, kelle MG - igapäevaste tegevuste skoor vähenes ravitsükli algusega võrreldes ≥ 2 punkti võrra vähemalt 4 järjestikuse nädala jooksul, kusjuures esimene vähenemine toimus hiljemalt 1 nädal pärast tsükli viimast infusiooni.

Alfaefgartigimoodi efektiivsust mõõdeti ka kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskooriga, mis on hindamissüsteem, millega saab hinnata lihasnõrkust võimaliku koguskooriga 0 kuni 39, kus kõrgemad skoorid viitavad raskemale kahjustusele. Selles uuringus oli kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsient selline, kelle kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoor vähenes ravitsükli algusega võrreldes ≥ 3 punkti võrra vähemalt 4 järjestikuse nädala jooksul, kusjuures esimene vähenemine toimus hiljemalt 1 nädal pärast tsükli viimast infusiooni.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsientide protsendi võrdlus esimese ravitsükli jooksul (C1) AChR-Ab suhtes seropositiivse populatsiooni ravirühmade vahel.

Peamine teisene tulemusnäitaja oli kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsientide protsendi võrdlus C1 jooksul mõlema ravirühma vahel AChR-Ab seropositiivsetel patsientidel.

Tabel 2. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsiendid 1. tsükli jooksul AChR-Ab seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Populatsioon	Alfaefgartigimood n/N (%)	Platseebo n/N (%)	P-väärtus	Alfaefgartigimoodi ja platseebo erinevus (95% CI)
MG - igap tegev	AChR-Ab seropositiivne	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
kvant MG	AChR-Ab seropositiivne	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igap tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis; CI = usaldusvahemik; logistiline regressioon, mis on kihistatud AChR-Ab staatuse järgi (kui see on kohaldatav), Jaapani/muu kui Jaapani ja standardravi järgi, kusjuures MG - igapäevaste tegevuste/kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e skoori algtasemed on ühismuutujad
Kahepoolne täpne p-väärtus

Analüüsid näitavad, et teise ravitsükli ajal oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastuse määr sarnane esimese ravitsükli omale (vt tabel 3).

Tabel 3. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsiendid 2. tsükli jooksul AChR-Ab seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Populatsioon	Alfaefgartigimood n/N (%)	Platseebo n/N (%)
MG - igap tegev	AChR-Ab seropositiivne	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
kvant MG	AChR-Ab seropositiivne	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igap tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis.

Uuringuandmed näitavad, et ravivastuse tekkimist täheldati 2 nädala jooksul pärast esmast infusiooni 37-l (84%) alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsiendil 44 AChR-Ab seropositiivse MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsiendi hulgast.

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus oli järgmise ravitsükli alustamise varaseim aeg 8 nädalat pärast esimese ravitsükli esimest infusiooni. Üldpopulatsioonis oli keskmine aeg teise ravitsükli alfaefgartigimoodi intravenoosses rühmas 13 nädalat (SD 5,5 nädalat) ja mediaanaeg alates esimese ravitsükli esimesest infusioonist oli 10 nädalat (8...26 nädalat). Avatud jätku-uuringus oli järgnevate ravitsükli alustamise kõige varasem võimalik aeg 7 nädalat.

Ravivastusega patsientide seas oli kliinilise paranemise kestus 5 nädalat 5-l patsiendil 44-st (11%), 6...7 nädalat 14-l patsiendil 44-st (32%), 8...11 nädalat 10-l patsiendil 44-st (23%) ja 12 nädalat või rohkem 15-l patsiendil 44-st (34%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal tervetel isikutel ja patsientidel on jaotusruumala 18 l.

Biotransformatsioon

Alfaefgartigimood laguneb eeldatavasti proteolüütiliste ensüümide toimet väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg on 80 kuni 120 tundi (3 kuni 5 päeva). Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal on kliirens 0,128 l/h. Alfaefgartigimoodi molekulmass on ligikaudu 54 kDa, mis on neerudes filtreeritavate molekulide jaoks piirväärtus.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Alfaefgartigimoodi farmakokineetiline profiil on lineaarne, annusest või ajast sõltumatu ning akumulatsioon on ebaoluline. Akumulatsiooni geomeetriline keskmine suhe, mis põhineb täheldatud maksimaalsetel kontsentratsioonidel, oli 1,12.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu, rass ja kehakaal

Alfaefgartigimoodi farmakokineetikat ei mõjuta vanus (19...78 aastat), sugu ega rass.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et kehakaalu mõju alfaefgartigimoodi ekspositsioonile oli piiratud annuse 10 mg/kg korral patsientidel kehakaaluga kuni 120 kg ja patsientidel kehakaaluga vähemalt 120 kg, kellele manustati infusiooni ajal 1200 mg. Kehakaal ei mõjutanud IgG vähenemise ulatust. Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus oli 5 (3%) patsienti kehakaaluga üle 120 kg. Alfaefgartigimoodiga ravitavate patsientide kehakaalu mediaan oli uuringus 76,5 kg (min 49; maksim 229).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid tehtud.

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ühismuutujana kasutatava neerufunktsiooni markeri hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] näitas kliirensi vähenemist, mille tulemuseks oli kerge neerukahjustusega patsientidel ekspositsiooni piiratud suurenemine

(eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²). Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka neerukahjustuse (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) ja raske neerukahjustuse (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) mõju kohta alfaefgartigimoodi farmakokineetilistele parameetritele ei ole piisavalt andmeid.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalset farmakokineetilist uuringut tehtud.

Maksafunktsiooni markerid ei avaldanud ühismuutujatena populatsiooni farmakokineetilises analüüsis alfaefgartigimoodi farmakokineetikale mitte mingit mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide ja küülikutega tehtud reproduktiivsusuuringutes ei põhjustanud alfaefgartigimoodi intravenoosne manustamine kahjulikke toimeid fertiilsusele ning tiinusele, samuti ei täheldatud teratogeenseid toimeid annuste puhul, mis vastavad 11-kordsele (rotid) ning 56-kordsele (küülikud) ekspositsioonile (AUC) maksimaalse soovitatava terapeutilise annuse kasutamisel.

Kantserogeensus ja genotoksilisus

Alfaefgartigimoodi kantserogeense ja genotoksilise potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat
Naatriumkloriid
Arginiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Ravimi kasutusaegne keemilis- ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kontsentraat on saadaval üheannuselistes 20 ml klaasviaalides (I tüüpi), millel on kummikork (butüül, silikoonitud), alumiiniumkate ja polüpropüleenist äratõmmatav kork.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lahjendatud alfaefgartigimoodi lahust võib manustada polüetüleenist (PE), polüvinüülkloriidist (PVC), etüleenvinüülatsetaadist (EVA) ning etüleen- ja polüpropüleen- kopolümeerist kottide (polüolefiinidest kottide) ning PE-st, PVC-st ja polüuretaanist/polüpropüleenist infusioonisüsteemide abil koos polüuretaanist (PUR) või PVC-st filtritega, millel on polüetersulfoonist (PES) või polüvinülideenfluoriidist (PVDF) filtrimembraan.

Alltoodud tabelis esitatud valemi abil arvutatakse välja järgmine:

- vajalik Vyvgarti annus patsiendi kehakaalu põhjal soovitatava annuse 10 mg/kg korral. Üle 120 kg kaaluvatel patsientidel kasutage annuse arvutamiseks kehakaalu 120 kg. Maksimaalne koguanus infusiooni kohta on 1200 mg. Iga viaal sisaldab 400 mg alfaefgartigimoodi kontsentratsioonil 20 mg/ml.
- Vajalik viaalide arv.
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse maht. Lahjendatud ravimi kogumaht on 125 ml.

Tabel 4. Valem

1. samm – arvutage annus (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{kaal (kg)}$
2. samm – arvutage kontsentraadi maht (ml)	$\text{annus (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
3. samm – arvutage viaalide arv	$\text{kontsentraadi maht (ml)} \div 20 \text{ ml}$
4. samm – arvutage 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse maht (ml)	$125 \text{ ml} - \text{kontsentraadi maht (ml)}$

Lahjendamine

- Kontrollige visuaalselt, et viaali sisu oleks selge kuni kergelt pärleav, värvitu kuni kergelt kollakas ja ilma tahkete osakesteta. Kui täheldate nähtavaid osakesi ja/või viaalis oleva vedeliku värv on muutunud, ei tohi viaali kasutada. Ärge loksutage viaale.
- Aseptilist tehnikat kasutades järgige kogu lahuse lahjendamise ajal järgmisi etappe:
 - Võtke ettevaatlikult steriilse süstla ja nõelaga sobivast arvust viaalidest vajalik kogus Vyvgarti (vt tabel 4). Visake ära kõik kasutamata jäänud viaalid.
 - Kandke ravimi arvutatud annus infusioonikotti.
 - Lahjendage väljavõetud ravimit arvutatud koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse lisamise teel, nii et selle kogumaht oleks 125 ml.
 - Pöörake lahjendatud ravimit sisaldav infusioonikott **ilma loksutamata** õrnalt ümber, et tagada ravimi ja lahjendi põhjalik segunemine.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1674/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyvgart 1000 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 1000 mg alfaefgartigimoodi 5,6 ml-s (180 mg/ml).

Alfaefgartigimood on inimese rekombinantsest immunoglobuliinist G1 (IgG1) tuletatud Fc-fragment, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil Hiina hamstri munasarjarakkudes (CHO).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Kollakas, selge kuni pärlendav, pH 6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vyvgart on näidustatud lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanud patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja järelevalvet tegema neuromuskulaarsete häiretega patsientide ravis kogenud arst. Esimese ravitsükli ja teise ravitsükli esimese manustamise peab tegema tervishoiutöötaja või see tuleb teha tema järelevalve all. Edaspidi peab ravimit manustama tervishoiutöötaja või seda võib manustada kodus patsient või hooldaja pärast piisavat subkutaanse süstimise tehnika koolitust.

Annustamine

Soovitav annus on 1000 mg, mida manustatakse subkutaanselt tsüklitena üks kord nädalas tehtavate süstidena 4 nädala jooksul. Järgnevad ravitsüklid tuleb manustada kliinilise hinnangu järgi. Ravitsüklite sagedus võib olla patsienditi erinev (vt lõik 5.1).

Kliinilises arenguprogrammis oli järgneva ravitsükli alustamise varaseim aeg 7 nädalat pärast eelmise tsükli esimest infusiooni. Järgmiste ravitsüklite alustamise ohutus varem kui 7 nädalat pärast eelmise ravitsükli algust ei ole tõestatud.

Patsientidel, kes hetkel saavad alfaefgartigimoodi intravenoosselt, võib subkutaanset süstimist kasutada teise ravivõimalusena. Uue ravitsükli alguses on soovitatav vahetada ravimvorme. Samas tsüklis ravimvorme vahetavate patsientide kohta ohutuse ja efektiivsuse andmed puuduvad.

Vahelejäänud annus

Kui plaaniline süste ei ole võimalik, võib ravimit manustada kuni 3 päeva enne või pärast plaanitud aega. Seejärel tuleb jätkata esialgse annustamisskeemiga, kuni ravitsükkel on lõppenud. Kui annustamist on vaja rohkem kui 3 päeva võrra edasi lükata, ei tohi annust manustada, et tagada kahe järjestikuse annuse manustamine vähemalt 3-päevase intervalliga.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmeid vähe; kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmeid väga vähe (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alfaefgartigimoodi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Seda ravimpreparaati tohib manustada ainult subkutaanse süstena. Mitte manustada intravenoosselt.

Pärast viaali külmkapist välja võtmist oodake enne süstimist vähemalt 15 minuti, et lahus soojeneks toatemperatuurile. Ravimilahuse valmistamisel ja manustamisel kasutage aseptilist tehnikat. Ärge viaali loksutaga.

Süstelahust võib manustada polüpropüleenist süstla, roostevabast terasest ülkandenõelte ja polüvinüülkloriidist tiibadega infusioonikomplektiga, mille maksimaalne täitemaht on 0,4 ml.

- Eemaldage kogu alfaefgartigimoodi lahus viaalist ülekandenõela abil.
- Vahetage süstlanõel tiibadega infusioonikomplekti vastu.
- Enne manustamist peab süstlas oleva mahu reguleerima 5,6 ml-ni.

Alfaefgartigimoodi esimese ravitsükli manustamise ajal ja teise ravitsükli esimese manustamise ajal peab süstimise ja ülitundlikkuse reaktsioonide riski tõttu olema sobiv ravi käepärast (vt lõik 4.4). Soovitavaid süstekohti (kõht) tuleb vahetada ja süstet ei tohi mitte kunagi teha sünnimärgidesse, armidesse või piirkondadesse, kus nahk on tundlik, verevalumitega, punetav või kõva. 5,6 ml maht tuleb süstida 30 kuni 90 sekundi jooksul. Süstimist võib aeglustada, kui patsient tunneb ebamugavust.

Esimene eneselemanustamine tuleb alati teha tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsiendid või hooldajad võivad ravimit süstida kodus pärast piisava subkutaanse süstetehnika koolituse läbimist, kui tervishoiutöötaja arvates on see sobiv. Patsiente ja hooldajaid tuleb juhendada süstima Vyvgarti kooskõlas pakendi infolehel esitatud juhistega. Põhjalikud juhised ravimi manustamiseks leiate pakendi infolehel kasutusjuhendist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

V klassi raskusastmega patsiendid Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) hindamissüsteemi alusel

Ravi alfaefgartigimoodiga ei ole uuritud patsientidel, kes kuuluvad Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse hindamissüsteemi alusel V klassi (st müasteeniline kriis), mida määratletakse intubeerimisena koos mehaanilise ventileerimisega või ilma selleta, välja arvatud rutiinse postoperatiivse ravi korral. Kaaluda tuleb ravi alustamist *myasthenia gravis*'e kriisi jaoks väljakujunenud ravi ja alfaefgartigimoodiga ravimise vahel ning nende võimalikke koostoimeid (vt lõik 4.5).

Infektsioonid

Kuna alfaefgartigimood põhjustab IgG kontsentratsiooni ajutist vähenemist, võib infektsioonide risk suureneda (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes täheldatud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb ravi ajal Vyvgartiga jälgida infektsioonide kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda ravi alfaefgartigimoodiga jätkamise või katkestamise kasu ja riski suhet kuni infektsiooni taandumiseni. Raskete infektsioonide tekkimisel tuleb kaaluda alfaefgartigimoodiga ravimise edasilükkamist kuni infektsiooni taandumiseni.

Süste- ja ülitundlikkuse reaktsioonid

Süstereaktsioonidest, nagu lööve ja kihelus, teatati kliinilistes uuringutes (vt lõiku 4.8). Need olid kerged kuni mõõdukad ega viinud ravi lõpetamiseni. Alfaefgartigimoodi anafülaktiliste reaktsioonide juhtudest on teatatud turuletulekujärgsel perioodil. Esimene ravitsükkel ja teise ravitsükli esimene manustamine tuleb teha tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsiente tuleb jälgida 30 minuti jooksul pärast manustamist süstereaktsioonide kliiniliste nähtude ning sümptomite suhtes. Reaktsiooni tekkimisel tuleb olenevalt reaktsiooni raskusastmest rakendada sobivaid toetavaid meetmeid.

Järgnevat süstimist võib kliinilise hinnangu alusel ettevaatlikult jätkata.

Anafülaktilise reaktsiooni kahtluse korral tuleb Vyvgarti manustamine otsekohe katkestada ja alustada sobiva raviga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkuse ja anafülaktiliste reaktsioonide nähtude ning sümptomite tunnustest ja soovitada nende ilmnemisel otsekohe ühendust võtta oma tervishoiutöötajaga.

Immuniseerimine

Kõik vaktsiinid tuleb manustada immuniseerimisjuhiste järgi.

Immuniseerimise ohutus elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega ja reaktsioon nende vaktsiinidega immuniseerimisele ravi ajal alfaefgartigimoodiga ei ole teada. Alfaefgartigimoodiga ravitavaid patsiente ei soovitata üldiselt vaktsineerida elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga. Kui vaktsineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase alfaefgartigimoodi annuse manustamist.

Teised vaktsiinid võib manustada vajadust mööda ükskõik millal alfaefgartigimoodiga ravimise ajal.

Immunogeensus

Aktiivse ravimi kontrolliga uuringus ARGX-113-2001 tuvastati olemasolevad alfaefgartigimoodiga seonduvad antikehad 12 patsiendil 110-st (11%) generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsiendist. Alfaefgartigimoodi vastaseid antikehi leiti 19 patsiendil 55-st (35%) patsiendist, keda raviti subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodiga võrrelduna 11 patsiendiga 55-st (20%) patsiendist, keda raviti intravenoosse ravimvormiga. Neutraliseerivaid antikehi leiti 2-l (4%) patsiendil, keda raviti subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodiga, ja 2-l (4%) patsiendil, keda raviti intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodiga.

Alfaefgartigimoodi vastaste antikehade mõju kliinilisele efektiivsusele või ohutusele, farmakokineetikale ega farmakodünaamikale ei saa hinnata neutraliseerivate antikehade madala esinemissageduse tõttu.

Immunosupressant- ja antikoliinesteraasravi

Kui ravi mittesteroidsete immunosupressantidega, kortikosteroididega ja antikoliinesteraasi vastu vähendatakse või lõpetatakse, tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse ägenemise nähtude suhtes.

Teadaoleva toimega abiained

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, mis tähendab, et see on põhimõtteliselt „naatriumivaba“

Polüsorbaadid

See ravimpreparaat sisaldab 2,7 mg polüsorbaat 20-t igas viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Alfaefgartigimood võib vähendada inimese neonataalse Fc-retseptoriga seonduvate ühendite, st immunoglobuliinide, monoklonaalsete antikehade või IgG alamklassi kuuluvate inimese Fc-domeeni sisaldavate antikehade derivaatide kontsentratsioone. Võimaluse korral soovitatakse nende ravimitega ravi alustamine edasi lükata 2 nädalani pärast Vyvgarti mis tahes ravitsükli viimast annust. Ettevaatusabinõuna tuleb nende preparaatidega ravi ajal Vyvgarti saavaid patsiente hoolikalt jälgida nende preparaatide soovitud efektiivsuse suhtes.

Plasmavahetus, immunoadsorptsioon ja plasmaferees võivad vähendada alfaefgartigimoodi kontsentratsiooni vereringes.

Kõik vaktsiinid tuleb manustada immuniseerimisjuhiste järgi.

Võimalikku koostoimet vaktsiinidega uuriti mittekliinilises mudelis, kasutades antigeenina *keyhole limpet* hemotsüaniini. Iganädalane 100 mg/kg manustamine ahvidele ei mõjutanud immuunvastust *keyhole limpet* hemotsüaniini vastu immuniseerimise suhtes.

Alfaefgartigimoodiga ravitavaid patsiente ei soovitata üldiselt vaksineerida elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga. Kui vaksineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase alfaefgartigimoodi annuse manustamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfaefgartigimoodi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Antikehad, sealhulgas terapeutilised monoklonaalsed antikehad, transporditakse teadaolevalt läbi platsenta (pärast 30. rasedusnädalat) neonataalse Fc-retseptoriga aktiivse seondumise teel.

Alfaefgartigimood võib kanduda emalt arenevale lootele. Kuna alfaefgartigimood vähendab eeldatavasti ema antikehade taset ja pärsib eeldatavasti ka ema antikehade ülekandumist lootele, on oodata vastsündinu passiivse kaitse vähenemist. Seetõttu tuleb kaaluda elusvaktsiinide/nõrgestatud elusvaktsiinide manustamisega seotud riske ja kasu imikutele, kes on *in utero* kokku puutunud alfaefgartigimoodiga (vt lõik 4.4).

Rasedate naiste ravi Vyvgartiga võib kaaluda ainult juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Imetamine

Puuduvad andmed alfaefgartigimoodi eritumise kohta inimese rinnapiima, toime kohta rinnaga toidetavale lapsele või toime kohta piimatootmisele. Loomkatseid alfaefgartigimoodi kandumise kohta rinnapiima ei ole läbi viidud ning seetõttu ei saa välistada eritumist rinnapiima. Ema IgG eritub teadaolevalt rinnapiima. Imetavate naiste ravi alfaefgartigimoodiga võib kaaluda ainult juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Fertiilsus

Puuduvad andmed alfaefgartigimoodi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenud alfaefgartigimoodil toimet isas- ja emasloomade fertiilsuse parameetritele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vyvgart ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid (33%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (10,7%) ja kuseteede infektsioonid (9,5%).

Subkutaanselt manustatava Vyvgarti üldine ohutusprofiil oli kooskõlas intravenoosse ravimvormi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete tabel

Selles jaotises kirjeldatud kõrvaltoimed identifitseeriti kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetest aruannetest. Need reaktsioonid on esitatud organsüsteemi klasside ja eelistatud terminite kaupa. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduskategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Väga sage
	Kuseteede infektsioonid	Sage
	Bronhiit	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduskategooria
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon ^a	Teadmata
Seedetrakti häired	Iiveldus ^b	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Süstekoha reaktsioonid ^{c, d}	Väga sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused*	Protseduurijärgne peavalu ^e	Sage

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

^a Spontaansetest turustamisjärgsetest aruannetest intravenoosse manustamisega

^b Spontaansetest turustamisjärgsetest aruannetest

^c Ainult subkutaanne manustamine

^d (nt lööve süstekohas, erüteem süstekohas, kihelus süstekohas, süstekoha valu)

^e Ainult intravenoosne manustamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kahest subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi kliinilisest uuringust saadud koondandmehulgas (n = 168) olid kõik süstekoha reaktsioonid kerged või mõõdukad ning ei põhjustanud ravi katkestamist. 44,0% (n = 74) patsientidest ilmnis süstekoha reaktsioon. Süstekoha reaktsioonid esinesid 24 tunni jooksul pärast manustamist 78,4% (58/74) patsiendil ja möödusid ravimata 85,1% (63/74) patsiendil. Süstekoha reaktsioonide esinemissagedus oli kõige kõrgem esimeses ravitsükli ja sellest teatasid 36,3% (61/168) patsientidest esimese ravitsükli ajal ning see vähenes vastavalt 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) ja 12,5% (10/80) patsiendini teises, kolmandas ja neljandas ravitsükli.

Infektsioonid

Intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodi platseebokontrolliga uuringus ARGX-113-1704 olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed infektsioonid ja kõige sagedamini esinenud infektsioonid ülemiste hingamisteede infektsioonid (10,7% [n = 9] alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 4,8% [n = 4] platseeboga ravitud patsientidest) ning kuseteede infektsioonid (9,5% [n = 8] alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 4,8% [n = 4] platseeboga ravitud patsientidest). Need infektsioonid alfaefgartigimoodi intravenoosselt saanud patsientidel olid kerge kuni mõõduka raskusastmega (≤ 2 . raskusaste kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide järgi). Üldiselt teatati ravist tingitud infektsioonidest 46,4% (n = 39) alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 37,3% (n = 31) platseeboga ravitud patsientidest. Mediaanaeg ravi alustamisest infektsioonide tekkeni oli 6 nädalat. Infektsioonide esinemissagedus järgnevate ravitsükli ajal ei suurenenud. Ravi katkestamist või ajutist katkestamist infektsiooni tõttu esines vähem kui 2% patsientidest.

Protseduurijärgne peavalu

Protseduurijärgset peavalu kirjeldati 4,8% alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 1,2% platseeboga ravitud patsientidest. Protseduurijärgsest peavalust teatati siis, kui peavalu peeti ajutiselt seotuks alfaefgartigimoodi intravenoosse infusiooniga. Kõik olid kerged või mõõdukad, välja arvatud üks juhtum, mida kirjeldati kui rasket (3. raskusaste).

Kõik muud kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad, välja arvatud üks müalgia juhtum (3. raskusaste).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfaefgartigimoodi üleannustamisel puuduvad teadaolevad spetsiifilised nähud ja sümptomid. Üleannustamise korral ei tohiks esineda võivad kõrvaltoimed erineda kõrvaltoimetest, mida võib täheldada soovitatud annuste kasutamisel. Patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete esinemise suhtes ning alustada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi. Alfaefgartigimoodi üleannustamise vastu spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid,
ATC-kood: L04AA58

Toimemehhanism

Alfaefgartigimood on inimese antikeha immunoglobuliin G1 fragment, mis on konstrueeritud suurema afiinsuse saavutamiseks neonataalse Fc-retseptori suhtes. Alfaefgartigimood seondub neonataalse Fc-retseptoriga, mille tulemusena väheneb ringleva IgG, sealhulgas patogeensete IgG autoantikehade sisaldus. Alfaefgartigimood ei mõjuta teiste immunoglobuliinide (IgA, IgD, IgE või IgM) tasemeid ega vähenda albumiini omi.

IgG autoantikehad on *myasthenia gravis*'e patogeneesi algpõhjus. Need pärsvivad neuromuskulaarset edasikandumist seondudes atsetüülkoliini retseptorite (*acetylcholine receptors*, AChR), lihasspetsiifilise türosiinkinaasi (*muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK) või väikese tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud valguga 4 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4).

Farmakodünaamilised toimed

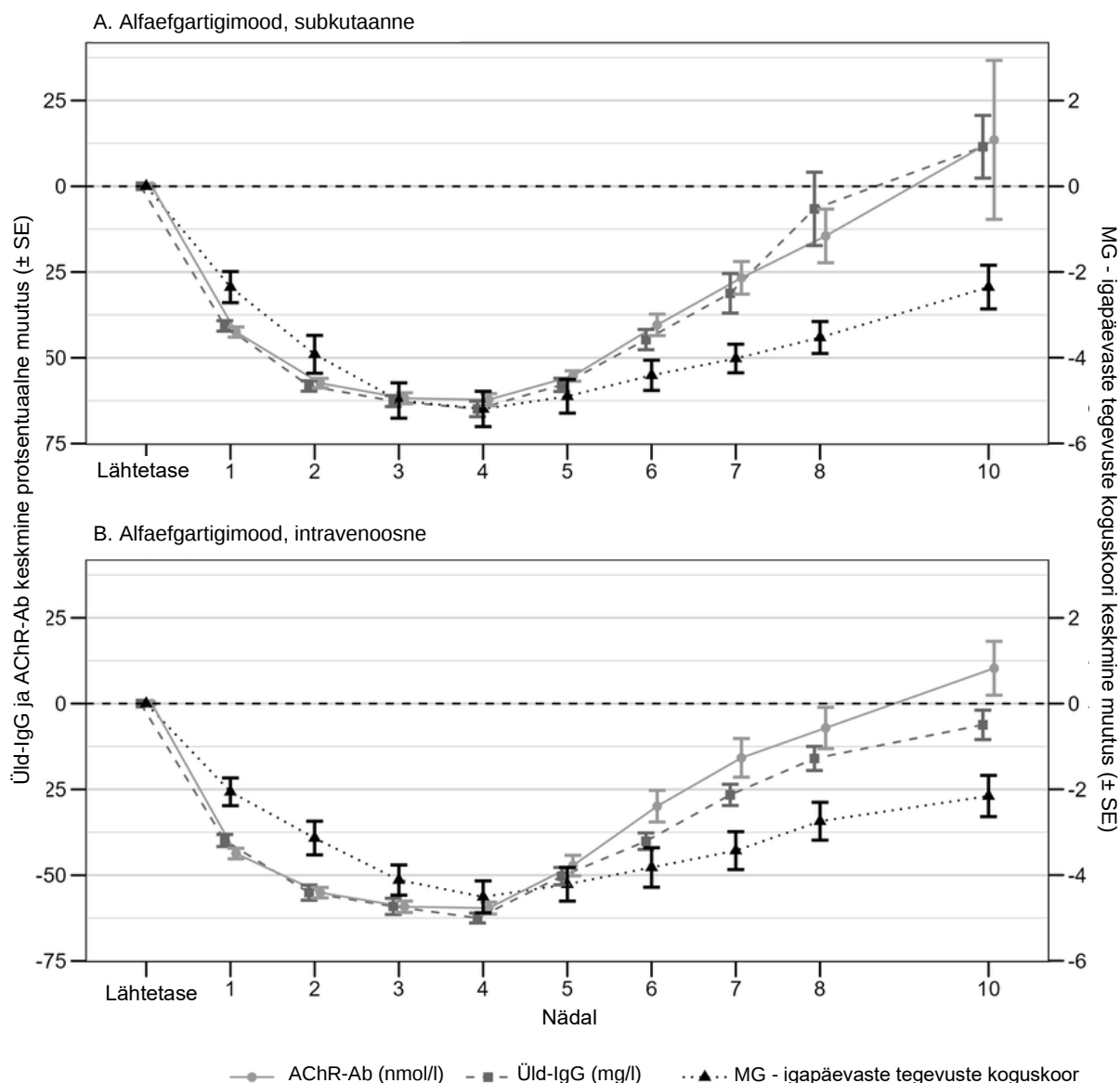
Intravenoosne ravimvorm

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidega tehtud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ARGX-113-1704 vähendas 4 nädala jooksul kord nädalas manustatud 10 mg/kg alfaefgartigimood seerumis esineva IgG ning atsetüülkoliini retseptori autoantikehade (AChR-Ab) sisaldust (vt lõik 4.2). Maksimaalne keskmine üldise IgG taseme protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega oli üks nädal pärast esimese ravitsükli viimast infusiooni 61% ja taastus algväärtusele 9 nädalat pärast viimast infusiooni. Sarnaseid toimeid täheldati ka kõigi IgG alatüüpide puhul. Atsetüülkoliini retseptori autoantikehade tasemed langesid sarnase aja jooksul, kusjuures maksimaalne keskmine protsentuaalne vähenemine oli 58% üks nädal pärast viimast infusiooni ja algtase taastus 7 nädalat pärast viimast infusiooni. Sarnaseid muutusi täheldati uuringu teise tsükli jooksul.

Subkutaanne ravimvorm

Atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade tasemed järgisid võrreldavat ajakõverat nagu üld-IgG tasemed ja olid sarnased alfaefgartigimoodi subkutaanselt ja intravenoosselt saavates rühmades. Atsetüülkoliini retseptori autoantikehade tasemete maksimaalset keskmise protsendi vähenemist 62,2% ja 59,6% täheldati üks nädal pärast viimast manustamist alfaefgartigimoodi vastavalt subkutaanselt ja intravenoosselt saavates rühmades. Alfaefgartigimoodi nii subkutaanselt kui ka intravenoosselt saavas rühmas oli üld-IgG ja atsetüülkoliini retseptori autoantikehade tasemete langemine seotud kliinilise vastusega, nagu näitab mõõdetud lähtetaseme MG - igapäevaste tegevuste üldskoori muutus (vt joonist 1).

Joonis 1. Üld-IgG ja atsetüülkoliini retseptori autoantikehade ning MG - igapäevaste tegevuste üldskoori suhe atsetüülkoliini retseptori autoantikehade suhtes seroposiitiivses populatsioonis, keda raviti alfaefgartigimoodiga subkutaanselt (1A) ja alfaefgartigimoodiga intravenoosselt (1B) (uuring ARGX-113-2001)



Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Intravenoosne ravimvorm

Alfaefgartigimoodi efektiivsust generaliseerunud *myasthenia gravis*'e ravis täiskasvanutel uuriti 26-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (ARGX-113-1704).

Selles uuringus pidid patsiendid skriiningul vastama järgmistele põhikriteeriumitele:

- Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse kliinilise klassifikatsiooni järgi II, III või IV klass;
- patsiendid, kelle seroloogilised testid on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes kas positiivsed või negatiivsed;
- MG - igapäevaste tegevuste üldskoor ≥ 5 ;

- stabiilsete annustega *myasthenia gravis*'e ravi enne sõeluuringut, mis hõlmas atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoreid, steroide või mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid kas kombinatsioonis või ainsa ravimina [mittesteroidsete immunosupressiivsete ravimite hulka kuulusid (mittepiiravalt) asatiopriin, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus, mükofenolaatmofetiil ja tsüklofosfamiid];
- IgG tasemed vähemalt 6 g/l.

Uuringutest jäeti välja Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse kriteeriumite alusel V klassi generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsiendid; patsiendid, kellel puudus dokumenteeritud kliiniline ravivastus PLEX-ile; patsiendid, keda raviti üks kuu enne ravi alustamist PLEX-i, IVIg-ga ja kuus kuud enne ravi alustamist monoklonaalsete antikehadega; ning aktiivse (ägeda või kroonilise) B-hepatiidi infektsiooni, C-hepatiidi seropositiivsuse ja AIDS-i diagnoosiga patsiendid.

Uuringusse kaasati kokku 167 patsienti, kes randomiseeriti saama kas alfaefgartigimoodi intravenoosselt (n = 84) või platseebot (n = 83). Ravieelsed näitajad olid ravirühmade vahel sarnased, sealhulgas mediaanvanus diagnoosimise ajal [45 (19...81) aastat], sugu [enamik olid naised; 75% (alfaefgartigimood) ja 66% (platseebo)], rass [enamik patsiente olid heleda nahaga; 84,4%] ja mediaanaeg diagnoosini [8,2 aastat (alfaefgartigimood) ja 6,9 aastat (platseebo)].

Enamik patsientidest (77% kummaski rühmas) oli AChR vastaste antikehade (AChR-Ab) suhtes positiivsed ja 23% patsientidest oli AChR-Ab suhtes negatiivsed.

Uuringu jooksul sai kummaski rühmas üle 80% patsientidest atsetüülkoliinesteraasivastaseid inhibiitoreid, kummaski ravirühmas üle 70% steroide ja kummaski ravirühmas ligikaudu 60% mittesteroidset immunosupressiivset ravi stabiilsetes annustes. Uuringusse kaasamisel puudus kummaski ravirühmas ligikaudu 30% patsientidest varasem kokkupuude mittesteroidse immunosupressiivse raviga.

Mõlemas ravirühmas oli MG - igapäevaste tegevuste koguskoori mediaan 9,0 ning kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoori mediaan oli alfaefgartigimoodi rühmas 17 ja platseeborühmas 16.

Patsiente raviti alfaefgartigimoodi annusega 10 mg/kg intravenoosselt, seda manustati üks kord nädalas 4 nädala jooksul ja neile tehti maksimaalselt 3 ravitsükli.

Alfaefgartigimoodi efektiivsust mõõdeti MG - igapäevaste tegevuste skaalal, millega saab hinnata generaliseerunud *myasthenia gravis*'e mõju igapäevastele funktsioonidele. Koguskoor jääb vahemikku 0 kuni 24, kusjuures suuremad skoorid näitavad suuremat kahjustust. Selles uuringus oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsient selline, kelle MG - igapäevaste tegevuste skoor vähenes ravitsükli algusega võrreldes ≥ 2 punkti võrra vähemalt 4 järjestikuse nädala jooksul, kusjuures esimene vähenemine toimus hiljemalt 1 nädal pärast tsükli viimast infusiooni.

Alfaefgartigimoodi efektiivsust mõõdeti ka kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskooriga, mis on hindamissüsteem, millega saab hinnata lihasnõrkust võimaliku koguskooriga 0 kuni 39, kus kõrgemad skoorid viitavad raskemale kahjustusele. Selles uuringus oli kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsient selline, kelle kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoor vähenes ravitsükli algusega võrreldes ≥ 3 punkti võrra vähemalt 4 järjestikuse nädala jooksul, kusjuures esimene vähenemine toimus hiljemalt 1 nädal pärast tsükli viimast infusiooni.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsientide protsendi võrdlus esimese ravitsükli jooksul (C1) AChR-Ab suhtes seropositiivse populatsiooni ravirühmade vahel.

Peamine teisene tulemusnäitaja oli kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsientide protsendi võrdlus C1 jooksul mõlema ravirühma vahel AChR-Ab seropositiivsetel patsientidel.

Tabel 2. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsiendid 1. tsükli jooksul AChR-Ab seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Populatsioon	Alfaefgartigimood n/N (%)	Platseebo n/N (%)	P-väärtus	Alfaefgartigimoodi ja platseebo erinevus (95% CI)
MG - igapäev tegev	AChR-Ab seropositiivne	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
kvant MG	AChR-Ab seropositiivne	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igapäev tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis; CI = usaldusvahemik; logistiline regressioon, mis on kihistatud AChR-Ab staatuse järgi (kui see on kohaldatav), Jaapani/muu kui Jaapani ja standardravi järgi, kusjuures MG - igapäevaste tegevuste/kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e skoori algtasemed on ühismuutujad
Kahepoolne täpne p-väärtus

Analüüsid näitavad, et teise ravitsükli ajal oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastuse määr sarnane esimese ravitsükli omale (vt tabel 3).

Tabel 3. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsiendid 2. tsükli jooksul AChR-Ab seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Populatsioon	Alfaefgartigimood n/N (%)	Platseebo n/N (%)
MG - igapäev tegev	AChR-Ab seropositiivne	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
kvant MG	AChR-Ab seropositiivne	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igapäev tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis.

Uuringuandmed näitavad, et ravivastuse tekkimist täheldati 2 nädala jooksul pärast esmast infusiooni 37-l (84%) alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsiendil 44 AChR-Ab seropositiivse MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsiendi hulgast.

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (ARGX-113-1704) oli järgmise ravitsükli alustamise varaseim aeg 8 nädalat pärast esimese ravitsükli esimest infusiooni. Üldpopulatsioonis oli keskmine aeg teise ravitsükli alfaefgartigimoodi intravenoosses rühmas 13 nädalat (SD 5,5 nädalat) ja mediaanaeg alates esimese ravitsükli esimesest infusioonist oli 10 nädalat (8...26 nädalat). Avatud jätku-uuringus (ARGX-113-1705) oli järgnevate ravitsükli alustamise kõige varasem võimalik aeg 7 nädalat.

Ravivastusega patsientide seas oli kliinilise paranemise kestus 5 nädalat 5-l patsiendil 44-st (11%), 6...7 nädalat 14-l patsiendil 44-st (32%), 8...11 nädalat 10-l patsiendil 44-st (23%) ja 12 nädalat või rohkem 15-l patsiendil 44-st (34%).

Subkutaanne ravimvorm

Täiskasvanud gMG-ga patsientidel tehti 10-nädalane randomiseeritud avatud paralleelrühmadega mitmekeskuseline uuring (ARGX-113-2001), et hinnata subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi farmakodünaamilise toime võrdväärsust võrrelduna intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodiga. Peamised kaasamise ja välistamise kriteeriumid olid samad, mis uuringus ARGX-113-1704.

Kokku randomiseeriti 110 patsienti ja nad said ühe tsükli kord nädalas 4 nädala jooksul subkutaanselt manustatavat alfaefgartigimoodi 1000 mg (n = 55) või intravenoosselt manustatavat alfaefgartigimoodi 10 mg/kg (n = 55). Suurem osa patsientidest olid atsetüülkoliini retseptori autoantikehade (AChR-Ab) suhtes positiivsed: 45 patsienti (82%) subkutaanselt manustatava

alfaefgartigimoodi rühmas ja 46 patsienti (84%) intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodi rühmas. Kõik patsiendid said enne sõeluuringut stabiilses annuses MG-vastast ravi, mis sisaldas atsetüülkoliini retseptori inhibiitoreid, steroide või mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid kombineerituna või eraldi.

Lähtetaseme karakteristikud olid ravirühmade vahel sarnased.

Uuringu ajal said 80% igasse rühma kuuluvatest patsientidest atsetüülkoliini retseptori inhibiitoreid, üle 60% igasse rühma kuuluvatest patsientidest steroide ja umbes 40% igas ravirühmas said mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid stabiilsetes annustes. Uuringusse sisenemisel ei olnud umbes 56% igasse ravirühma kuuluval patsiendil eelnevat kokkupuudet mittesteroidsete immunosupressiivsete ravimitega.

Esmane tulemusnäitaja oli üld-IgG tasemete protsentuaalse vähenemise võrdlemine lähtetasemega 29. päeval üldpopulatsiooni ravirühmade vahel. Tulemused atsetüülkoliini retseptori autoantikehade suhtes seroposiitvses populatsioonis demonstreerivad subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi võrdväärsust intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodiga (vt tabel 4).

Tabel 4. 29. päeva üld-IgG tasemete protsentuaalse muutuse ANCOVA analüüs, milles võrreldi lähtetaset AChR-Ab suhtes seroposiitvses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

Alfaefgartigimood SC			Alfaefgartigimood IV			Alfaefgartigimood SC- alfaefgartigimood IV erinevus		
N	LS- keskmine	95% CI	N	LS- keskmine	95% CI	Keskmise erinevuse LS	95% CI	p-väärtus
41	-66,9	-69;78; -64;02	43	-62,4	-65;22; -59;59	-4,5	-8;53; -0;46	< 0,0001

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; ANCOVA = kovarieeruvuse analüüs;

CI = usaldusvahemik; SC = subkutaanne; IV = intravenoosne; LS = vähimruudud; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; N = ANCOVA analüüsi kaasatud patsientide arv rühma kohta.

Efektiivsuse teised tulemusnäitajad olid MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoori ravivastusega patsientide protsentuaalsed võrdlused, nagu määratletud uuringus ARGX-113-1704, mõlema ravirühma vahel. Atsetüülkoliini retseptori autoantikehade suhtes seroposiitvses populatsioonis saadud tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoori ravivastusega patsiendid 29. päeval AChR-Ab suhtes seroposiitvses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Alfaefgartigimood SC n/N (%)	Alfaefgartigimood IV n/N (%)	Alfaefgartigimood SC- alfaefgartigimood IV (95% CI) erinevus
MG - igapäev tegev	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 kuni 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 kuni 35,4)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igapäev tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; SC = subkutaanne; IV = intravenoosne; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis; CI = usaldusvahemik.

Uuringu andmetest ilmneb, et ravivastus ilmnes 2 nädala jooksul alates algsest manustamisest 32-st subkutaanselt alfaefgartigimoodi saavast patsiendist 28-l (88%) ja 33-st intravenoosselt alfaefgartigimoodi saavast patsiendist 27-l (82%) atsetüülkoliini retseptori vastase antikeha suhtes seroposiitvsete MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsientide hulgas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vyvgartiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta *myasthenia gravis*'e ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal on subkutaanselt manustatava 1000 mg alfaefgartigimoodi hinnanguline biosaadavus 77%.

Keskmiised C_{trough} väärtused pärast subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi 1000 mg ja intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodi 10 mg/kg 4 manustamist kord nädalas olid vastavalt 22,0 µg/ml (37% CV) ja 14,9 µg/ml (43% CV). Alfaefgartigimoodi AUC_{0-168h} pärast üht manustamistsükli 1000 mg subkutaanse ja 10 mg/kg intravenoosse vormiga olid võrreldavad.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal tervetel isikutel ja patsientidel on jaotusruumala 18 l.

Biotransformatsioon

Alfaefgartigimood laguneb eeldatavasti proteolüütiliste ensüümide toimel väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg on 80 kuni 120 tundi (3 kuni 5 päeva). Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal on kliirens 0,128 l/h. Alfaefgartigimoodi molekulmass on ligikaudu 54 kDa, mis on neerudes filtreeritavate molekulide jaoks piirväärtus.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Alfaefgartigimoodi farmakokineetiline profiil on lineaarne, annusest või ajast sõltumatu, akumulatsioon on minimaalne.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu, rass ja kehakaal

Alfaefgartigimoodi farmakokineetikat ei mõjuta vanus (19...84 aastat), sugu, rass ega kehakaal.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid tehtud.

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ühismuutujana kasutatava neerufunktsiooni markeri hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] näitas kliirensi vähenemist, mille tulemuseks oli kerge neerukahjustusega patsientidel ekspositsiooni piiratud suurenemine (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²). Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka neerukahjustuse (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) ja raske neerukahjustuse (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) mõju kohta alfaefgartigimoodi farmakokineetilistele parameetritele ei ole piisavalt andmeid.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalset farmakokineetilist uuringut tehtud.

Maksafunktsiooni markerid ei avaldanud ühismuutujatena populatsiooni farmakokineetilises analüüsis alfaefgartigimoodi farmakokineetikale mitte mingit mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide ja küülikutega tehtud reproduktiivsusuuringutes ei põhjustanud alfaefgartigimoodi intravenoosne manustamine kahjulikke toimeid fertiilsusele ning tiinusele, samuti ei täheldatud teratogeenseid toimeid annuste puhul, mis vastavad 11-kordsele (rotid) ning 56-kordsele (küülikud) ekspositsioonile AUC põhjal inimese 10 mg/kg kasutamisel.

Kantserogeensus ja genotoksilisus

Alfaefgartigimoodi kantserogeense ja genotoksilise potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid tehtud.

Hüaluronidaasi leidub suuremas osas inimese kehakudedes. Rekombinantse inimese hüaluronidaasi korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, sealhulgas ohutuse farmakoloogilised tulemusnäitajad. rHuPH20 reproduktiivtoksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel embrüofetaalset toksilisust kõrge süsteemse ekspositsiooni korral, kuid teratogeenset potentsiaali ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

L-histidiin

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

L-metioniin

Polüsorbaat 20 (E432)

Naatriumkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

Vajaduse korral võib avamata viaale hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 3 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist võib avamata viaalid panna külmkappi. Kui seda hoitakse külmkapist väljas ja seejärel pannakse tagasi, ei tohi külmkapist väljas olemise aeg kokku ületada 3 päeva.

Kui süstla ette valmistamise meetodid ei välista mikroobse saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5,6 ml lahus on saadaval 6 ml I tüüpi klaasviaalis, millel on kummikork, alumiiniumkate ja polüpropüleenist äratõmmatav kork.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vyvgarti pakutakse kasutusvalmis lahusena ühekordselt kasutatavas viaalis. Ravimit ei ole vaja lahjendada.

Kontrollige visuaalselt, et viaali sisu oleks kollakas selge kuni pärlendav lahus ja ilma tahkete osakesteta. Kui täheldate nähtavaid osakesi, ei tohi viaali kasutada.

Pärast viaali külmkapist välja võtmist oodake enne süstimist vähemalt 15 minutit, et lahus soojeneks toatemperatuurile (vt lõik 6.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1674/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyvgart 1000 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstel sisaldab 1000 mg alfaefgartigimoodi 5 ml-s (200 mg/ml).

Alfaefgartigimood on inimese rekombinantsest immunoglobuliinist G1 (IgG1) tuletatud Fc-fragment, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil Hiina hamstri munasarjarakkudes (CHO).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Kollakas, selge kuni pärlendav, pH 6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vyvgart on näidustatud lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanud patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja järelevalvet tegema neuromuskulaarsete häiretega patsientide ravis kogenud arst. Esimese ravitsükli ja teise ravitsükli esimese manustamise peab tegema tervishoiutöötaja või see tuleb teha tema järelevalve all. Edaspidi peab ravimit manustama tervishoiutöötaja või seda võib manustada kodus patsient või hooldaja pärast piisavat subkutaanse süstimise tehnika koolitust.

Annustamine

Soovitav annus on 1000 mg, mida manustatakse subkutaanselt tsüklitena üks kord nädalas tehtavate süstidena 4 nädala jooksul. Järgnevad ravitsüklid tuleb manustada kliinilise hinnangu järgi. Ravitsüklite sagedus võib olla patsienditi erinev (vt lõik 5.1).

Kliinilises arenguprogrammis oli järgneva ravitsükli alustamise varaseim aeg 7 nädalat pärast eelmise tsükli esimest infusiooni. Järgmiste ravitsüklite alustamise ohutus varem kui 7 nädalat pärast eelmise ravitsükli algust ei ole tõestatud.

Patsientidel, kes hetkel saavad alfaefgartigimoodi intravenoosselt, võib subkutaanset süstimist kasutada teise ravivõimalusena. Uue ravitsükli alguses on soovitatav vahetada ravimvorme. Samas tsüklis ravimvorme vahetavate patsientide kohta ohutuse ja efektiivsuse andmed puuduvad.

Vahelejäänud annus

Kui plaaniline süste ei ole võimalik, võib ravimit manustada kuni 3 päeva enne või pärast plaanitud aega. Seejärel tuleb jätkata esialgse annustamisskeemiga, kuni ravitsükkel on lõppenud. Kui annustamist on vaja rohkem kui 3 päeva võrra edasi lükata, ei tohi annust manustada, et tagada kahe järjestikuse annuse manustamine vähemalt 3-päevase intervalliga.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmeid vähe; kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmeid väga vähe (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alfaefgartigimoodi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Seda ravimpreparaati tohib manustada ainult subkutaanse süstena. Mitte manustada intravenoosselt.

Pärast süstli külmkapist välja võtmist oodake enne süstimist vähemalt 30 minutit, et lahus soojeneks toatemperatuurile. Süstliga tuleb ühendada turvanõel, mis ei ole karbis kaasas. Süstli käsitsemisel ja manustamisel kasutage aseptilist tehnikat. Ärges süstlit loksutage.

Alfaefgartigimoodi esimese ravitsükli manustamise ajal ja teise ravitsükli esimese manustamise ajal peab süstimise ja ülitundlikkuse reaktsioonide riski tõttu olema sobiv ravi käepärast (vt lõik 4.4). Soovitavaid süstekohti (kõht) tuleb vahetada ja süstet ei tohi mitte kunagi teha sünnimärkidesse, armidesse või piirkondadesse, kus nahk on tundlik, verevalumitega, punetav või kõva. Ravimpreparaati tuleb süstida ligikaudu 20 kuni 30 sekundi jooksul. Süstimist võib aeglustada, kui patsient tunneb ebamugavust.

Esimene eneselemanustamine tuleb alati teha tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsiendid või hooldajad võivad ravimit süstida kodus pärast piisava subkutaanse süstetehnika koolituse läbimist, kui tervishoiutöötaja arvates on see sobiv. Patsiente ja hooldajaid tuleb juhendada süstima Vyvgarti kooskõlas pakendi infolehel esitatud juhistega. Põhjalikud juhised ravimi manustamiseks leiate pakendi infolehel kasutusjuhendist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

V klassi raskusastmega patsiendid Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) hindamissüsteemi alusel

Ravi alfaefgartigimoodiga ei ole uuritud patsientidel, kes kuuluvad Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse hindamissüsteemi alusel V klassi (st müasteeniline kriis), mida määratletakse intubeerimisena koos mehaanilise ventileerimisega või ilma selleta, välja arvatud rutiinse postoperatiivse ravi korral. Kaaluda tuleb ravi alustamist *myasthenia gravis*'e kriisi jaoks väljakujunenud ravi ja alfaefgartigimoodiga ravimise vahel ning nende võimalikke koostoimeid (vt lõik 4.5).

Infektsioonid

Kuna alfaefgartigimood põhjustab IgG kontsentratsiooni ajutist vähenemist, võib infektsioonide risk suureneka (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes täheldatud infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb ravi ajal Vyvgartiga jälgida infektsioonide kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda ravi alfaefgartigimoodiga jätkamise või katkestamise kasu ja riski suhet kuni infektsiooni taandumiseni. Raskete infektsioonide tekkimisel tuleb kaaluda alfaefgartigimoodiga ravimise edasilükkamist kuni infektsiooni taandumiseni.

Süste- ja ülitundlikkuse reaktsioonid

Süstereaktsioonidest, nagu lööve ja kihelus, teatati kliinilistes uuringutes (vt lõiku 4.8). Need olid kerged kuni mõõdukad ega viinud ravi lõpetamiseni. Alfaefgartigimoodi anafülaktiliste reaktsioonide juhtudest on teatatud turuletulekujärgsel perioodil. Esimene ravitsükkel ja teise ravitsükli esimene manustamine tuleb teha tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsiente tuleb jälgida 30 minuti jooksul pärast manustamist süstereaktsioonide kliiniliste nähtude ning sümptomite suhtes. Reaktsiooni tekkimisel tuleb olenevalt reaktsiooni raskusastmest rakendada sobivaid toetavaid meetmeid.

Järgnevat süstimist võib kliinilise hinnangu alusel ettevaatlikult jätkata.

Anafülaktilise reaktsiooni kahtluse korral tuleb Vyvgarti manustamine otsekohe katkestada ja alustada sobiva raviga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkuse ja anafülaktiliste reaktsioonide nähtude ning sümptomite tunnustest ja soovitada nende ilmnemisel otsekohe ühendust võtta oma tervishoiutöötajaga.

Immuniseerimine

Kõik vaktsiinid tuleb manustada immuniseerimisjuhiste järgi.

Immuniseerimise ohutus elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega ja reaktsioon nende vaktsiinidega immuniseerimisele ravi ajal alfaefgartigimoodiga ei ole teada. Alfaefgartigimoodiga ravitavaid patsiente ei soovitata üldiselt vaktsineerida elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga. Kui vaktsineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase alfaefgartigimoodi annuse manustamist.

Teised vaktsiinid võib manustada vajadust mööda ükskõik millal alfaefgartigimoodiga ravimise ajal.

Immunogeensus

Aktiivse ravimi kontrolliga uuringus ARGX-113-2001 tuvastati olemasolevad alfaefgartigimoodiga seonduvad antikehad 12 patsiendil 110-st (11%) generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsiendist. Alfaefgartigimoodi vastaseid antikehi leiti 19 patsiendil 55-st (35%) patsiendist, keda raviti subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodiga võrrelduna 11 patsiendiga 55-st (20%) patsiendist, keda raviti intravenoosse ravimvormiga. Neutraliseerivaid antikehi leiti 2-l (4%) patsiendil, keda raviti subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodiga, ja 2-l (4%) patsiendil, keda raviti intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodiga.

Alfaefgartigimoodi vastaste antikehade mõju kliinilisele efektiivsusele või ohutusele, farmakokineetikale ega farmakodünaamikale ei saa hinnata neutraliseerivate antikehade madala esinemissageduse tõttu.

Immunosupressant- ja antikoliinesteraasravi

Kui ravi mittesteroidsete immunosupressantidega, kortikosteroididega ja antikoliinesteraasi vastu vähendatakse või lõpetatakse, tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse ägenemise nähtude suhtes.

Teadaoleva toimega abiained

Natrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) süstli kohta, mis tähendab, et see on põhimõtteliselt „naatriumivaba“

Polüsorbaadid

See ravimpreparaat sisaldab igas süstlis 2,1 mg polüsorbaat 80-t, mis vastab kontsentratsioonile 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Alfaefgartigimood võib vähendada inimese neonataalse Fc-retseptoriga seonduvate ühendite, st immunoglobuliinide, monoklonaalsete antikehade või IgG alamklassi kuuluvate inimese Fc-domeeni sisaldavate antikehade derivaatide kontsentratsioone. Võimaluse korral soovitatakse nende ravimitega ravi alustamine edasi lükata 2 nädalani pärast Vyvgarti mis tahes ravitsükli viimast annust. Ettevaatusabinõuna tuleb nende preparaatidega ravi ajal Vyvgarti saavaid patsiente hoolikalt jälgida nende preparaatide soovitud efektiivsuse suhtes.

Plasmavahetus, immunoadsorptsioon ja plasmaferees võivad vähendada alfaefgartigimoodi kontsentratsiooni vereringes.

Kõik vaktsiinid tuleb manustada immuniseerimisjuhiste järgi.

Võimalikku koostoimet vaktsiinidega uuriti mittekliinilises mudelis, kasutades antigeenina *keyhole limpet* hemotsüaniini. Iganädalane 100 mg/kg manustamine ahvidele ei mõjutanud immuunvastust *keyhole limpet* hemotsüaniini vastu immuniseerimise suhtes.

Alfaefgartigimoodiga ravitavaid patsiente ei soovitata üldiselt vaksineerida elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga. Kui vaksineerimine elusvaktsiini või nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb need vaktsiinid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase alfaefgartigimoodi annuse manustamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfaefgartigimoodi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Antikehad, sealhulgas terapeutilised monoklonaalsed antikehad, transporditakse teadaolevalt läbi platsenta (pärast 30. rasedusnädalat) neonataalse Fc-retseptoriga aktiivse seondumise teel.

Alfaefgartigimood võib kanduda emalt arenevale lootele. Kuna alfaefgartigimood vähendab eeldatavasti ema antikehade taset ja pärsib eeldatavasti ka ema antikehade ülekandumist lootele, on oodata vastsündinu passiivse kaitse vähenemist. Seetõttu tuleb kaaluda elusvaktsiinide/nõrgestatud elusvaktsiinide manustamisega seotud riske ja kasu imikutele, kes on *in utero* kokku puutunud alfaefgartigimoodiga (vt lõik 4.4).

Rasedate naiste ravi Vyvgartiga võib kaaluda ainult juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Imetamine

Puuduvad andmed alfaefgartigimoodi eritumise kohta inimese rinnapiima, toime kohta rinnaga toidetavale lapsele või toime kohta piimatootmisele. Loomkatseid alfaefgartigimoodi kandumise kohta rinnapiima ei ole läbi viidud ning seetõttu ei saa välistada eritumist rinnapiima. Ema IgG eritub teadaolevalt rinnapiima. Imetavate naiste ravi alfaefgartigimoodiga võib kaaluda ainult juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles riskid.

Fertiilsus

Puuduvad andmed alfaefgartigimoodi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenu alfaefgartigimoodil toimet isas- ja emasloomade fertiilsuse parameetritele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vyvgart ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid (33%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (10,7%) ja kuseteede infektsioonid (9,5%).

Subkutaanselt manustatava Vyvgarti üldine ohutusprofiil oli kooskõlas intravenoosse ravimvormi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete tabel

Selles jaotises kirjeldatud kõrvaltoimed identifitseeriti kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetest aruannetest. Need reaktsioonid on esitatud organsüsteemi klasside ja eelistatud terminite kaupa. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduskategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid*	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Väga sage
	Kuseteede infektsioonid	Sage
	Bronhiit	Sage
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon ^a	Teadmata
Seedetrakti häired	Iiveldus ^b	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Süstekoha reaktsioonid ^{c, d}	Väga sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused*	Protseduurijärgne peavalu ^e	Sage

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

^a Spontaansetest turustamisjärgsetest aruannetest intravenoosse manustamisega

^b Spontaansetest turustamisjärgsetest aruannetest

^c Ainult subkutaanne manustamine

^d (nt lööve süstekohas, erütem süstekohas, kihelus süstekohas, süstekoha valu)

^e Ainult intravenoosne manustamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kahest subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi kliinilisest uuringust saadud koondandmehulgas (n = 168) olid kõik süstekoha reaktsioonid kerged või mõõdukad ning ei põhjustanud ravi katkestamist. 44,0% (n = 74) patsientidest ilmnis süstekoha reaktsioon. Süstekoha reaktsioonid esinesid 24 tunni jooksul pärast manustamist 78,4% (58/74) patsiendil ja möödusid ravimata 85,1% (63/74) patsiendil. Süstekoha reaktsioonide esinemissagedus oli kõige kõrgem esimeses ravitsükli ja sellest teatasid 36,3% (61/168) patsientidest esimese ravitsükli ajal ning see vähenes vastavalt 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) ja 12,5% (10/80) patsiendini teises, kolmandas ja neljandas ravitsükli.

Infektsioonid

Intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodi platseebokontrolliga uuringus ARGX-113-1704 olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed infektsioonid ja kõige sagedamini esinenud infektsioonid ülemiste hingamisteede infektsioonid (10,7% [n = 9] alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 4,8% [n = 4] platseeboga ravitud patsientidest) ning kuseteede infektsioonid (9,5% [n = 8] alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 4,8% [n = 4] platseeboga ravitud patsientidest). Need infektsioonid alfaefgartigimoodi intravenoosselt saanud patsientidel olid kerge kuni mõõduka raskusastmega (≤ 2 . raskusaste kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide järgi). Üldiselt teatati ravist tingitud infektsioonidest 46,4% (n = 39) alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 37,3% (n = 31) platseeboga ravitud patsientidest. Mediaanaeg ravi alustamisest infektsioonide tekkeni oli 6 nädalat. Infektsioonide esinemissagedus järgnevatel ravitsükli ajal ei suurenenud. Ravi katkestamist või ajutist katkestamist infektsiooni tõttu esines vähem kui 2% patsientidest.

Protseduurijärgne peavalu

Protseduurijärgset peavalu kirjeldati 4,8% alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsientidest ja 1,2% platseeboga ravitud patsientidest. Protseduurijärgset peavalust teatati siis, kui peavalu peeti ajutiselt seotuks alfaefgartigimoodi intravenoosse infusiooniga. Kõik olid kerged või mõõdukad, välja arvatud üks juhtum, mida kirjeldati kui rasket (3. raskusaste).

Kõik muud kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad, välja arvatud üks müalgia juhtum (3. raskusaste).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfaefgartigimoodi üleannustamisel puuduvad teadaolevad spetsiifilised nähud ja sümptomid. Üleannustamise korral ei tohiks esineda võivad kõrvaltoimed erineda kõrvaltoimetest, mida võib täheldada soovitatud annuste kasutamisel. Patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete esinemise suhtes ning alustada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi. Alfaefgartigimoodi üleannustamise vastu spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid,
ATC-kood: L04AA58

Toimemehhanism

Alfaefgartigimood on inimese antikeha immunoglobuliin G1 fragment, mis on konstrueeritud suurema afiinsuse saavutamiseks neonataalse Fc-retseptori suhtes. Alfaefgartigimood seondub neonataalse Fc-retseptoriga, mille tulemusena väheneb ringleva IgG, sealhulgas patogeensete IgG autoantikehade sisaldus. Alfaefgartigimood ei mõjuta teiste immunoglobuliinide (IgA, IgD, IgE või IgM) tasemeid ega vähenda albumiini omi.

IgG autoantikehad on *myasthenia gravis*'e patogeneesi algpõhjus. Need pärivad neuromuskulaarset edasikandumist seondudes atsetüülkoliini retseptorite (*acetylcholine receptors*, AChR), lihasspetsiifilise türosiinkinaasi (*muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK) või väikese tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud valguga 4 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4).

Farmakodünaamilised toimed

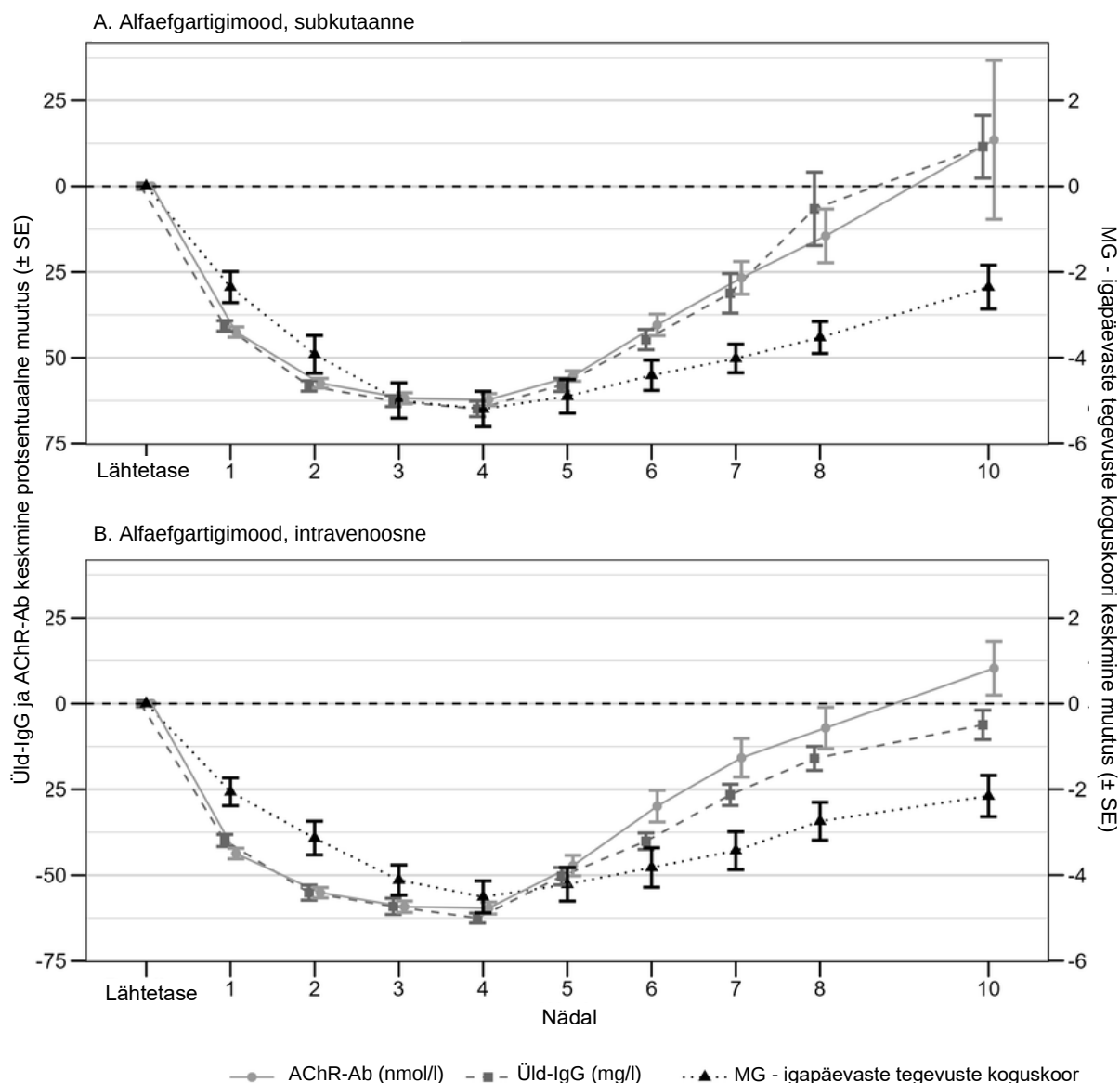
Intravenoosne ravimvorm

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidega tehtud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ARGX-113-1704 vähendas 4 nädala jooksul kord nädalas manustatud 10 mg/kg alfaefgartigimood seerumis esineva IgG ning atsetüülkoliini retseptori autoantikehade (AChR-Ab) sisaldust (vt lõik 4.2). Maksimaalne keskmine üldise IgG taseme protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega oli üks nädal pärast esimese ravitsükli viimast infusiooni 61% ja taastus algväärtusele 9 nädalat pärast viimast infusiooni. Sarnaseid toimeid täheldati ka kõigi IgG alatüüpide puhul. Atsetüülkoliini retseptori autoantikehade tasemed langesid sarnase aja jooksul, kusjuures maksimaalne keskmine protsentuaalne vähenemine oli 58% üks nädal pärast viimast infusiooni ja algtase taastus 7 nädalat pärast viimast infusiooni. Sarnaseid muutusi täheldati uuringu teise tsükli jooksul.

Subkutaanne ravimvorm

Atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade tasemed järgisid võrreldavat ajakõverat nagu üld-IgG tasemed ja olid sarnased alfaefgartigimoodi subkutaanselt ja intravenoosselt saavates rühmades. Atsetüülkoliini retseptori autoantikehade tasemete maksimaalset keskmise protsendi vähenemist 62,2% ja 59,6% täheldati üks nädal pärast viimast manustamist alfaefgartigimoodi vastavalt subkutaanselt ja intravenoosselt saavates rühmades. Alfaefgartigimoodi nii subkutaanselt kui ka intravenoosselt saavas rühmas oli üld-IgG ja atsetüülkoliini retseptori autoantikehade tasemete langemine seotud kliinilise vastusega, nagu näitab mõõdetud lähtetaseme MG - igapäevaste tegevuste üldskoori muutus (vt joonist 1).

Joonis 1. Üld-IgG ja atsetüülkoliini retseptori autoantikehade ning MG - igapäevaste tegevuste üldskoori suhe atsetüülkoliini retseptori autoantikehade suhtes seroposiitiivses populatsioonis, keda raviti alfaefgartigimoodiga subkutaanselt (1A) ja alfaefgartigimoodiga intravenoosselt (1B) (uuring ARGX-113-2001)



Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Intravenoosne ravimvorm

Alfaefgartigimoodi efektiivsust generaliseerunud *myasthenia gravis*'e ravis täiskasvanutel uuriti 26-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (ARGX-113-1704).

Selles uuringus pidid patsiendid skriiningul vastama järgmistele põhikriteeriumitele:

- Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse kliinilise klassifikatsiooni järgi II, III või IV klass;
- patsiendid, kelle seroloogilised testid on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes kas positiivsed või negatiivsed;
- MG - igapäevaste tegevuste üldskoor ≥ 5 ;

- stabiilsete annustega *myasthenia gravis*'e ravi enne sõeluuringut, mis hõlmas atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoreid, steroide või mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid kas kombinatsioonis või ainsa ravimina [mittesteroidsete immunosupressiivsete ravimite hulka kuulusid (mittepiiravalt) asatiopriin, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus, mükofenolaatmofetiil ja tsüklofosfamiid];
- IgG tasemed vähemalt 6 g/l.

Uuringutest jäeti välja Ameerika *myasthenia gravis*'e sihtasutuse kriteeriumite alusel V klassi generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsiendid; patsiendid, kellel puudus dokumenteeritud kliiniline ravivastus PLEX-ile; patsiendid, keda raviti üks kuu enne ravi alustamist PLEX-i, IVIg-ga ja kuus kuud enne ravi alustamist monoklonaalsete antikehadega; ning aktiivse (ägeda või kroonilise) B-hepatiidi infektsiooni, C-hepatiidi seropositiivsuse ja AIDS-i diagnoosiga patsiendid.

Uuringusse kaasati kokku 167 patsienti, kes randomiseeriti saama kas alfaefgartigimoodi intravenoosselt (n = 84) või platseebot (n = 83). Ravielsed näitajad olid ravirühmade vahel sarnased, sealhulgas mediaanvanus diagnoosimise ajal [45 (19...81) aastat], sugu [enamik olid naised; 75% (alfaefgartigimood) ja 66% (platseebo)], rass [enamik patsiente olid heleda nahaga; 84,4%] ja mediaanaeg diagnoosini [8,2 aastat (alfaefgartigimood) ja 6,9 aastat (platseebo)].

Enamik patsientidest (77% kummaski rühmas) oli AChR vastaste antikehade (AChR-Ab) suhtes positiivsed ja 23% patsientidest oli AChR-Ab suhtes negatiivsed.

Uuringu jooksul sai kummaski rühmas üle 80% patsientidest atsetüülkoliinesteraasivastaseid inhibiitoreid, kummaski ravirühmas üle 70% steroide ja kummaski ravirühmas ligikaudu 60% mittesteroidset immunosupressiivset ravi stabiilsetes annustes. Uuringusse kaasamisel puudus kummaski ravirühmas ligikaudu 30% patsientidest varasem kokkupuude mittesteroidse immunosupressiivse raviga.

Mõlemas ravirühmas oli MG - igapäevaste tegevuste koguskoori mediaan 9,0 ning kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoori mediaan oli alfaefgartigimoodi rühmas 17 ja platseeborühmas 16.

Patsiente raviti alfaefgartigimoodi annusega 10 mg/kg intravenoosselt, seda manustati üks kord nädalas 4 nädala jooksul ja neile tehti maksimaalselt 3 ravitsükli.

Alfaefgartigimoodi efektiivsust mõõdeti MG - igapäevaste tegevuste skaalal, millega saab hinnata generaliseerunud *myasthenia gravis*'e mõju igapäevastele funktsioonidele. Koguskoor jääb vahemikku 0 kuni 24, kusjuures suuremad skoorid näitavad suuremat kahjustust. Selles uuringus oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsient selline, kelle MG - igapäevaste tegevuste skoor vähenes ravitsükli algusega võrreldes ≥ 2 punkti võrra vähemalt 4 järjestikuse nädala jooksul, kusjuures esimene vähenemine toimus hiljemalt 1 nädal pärast tsükli viimast infusiooni.

Alfaefgartigimoodi efektiivsust mõõdeti ka kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskooriga, mis on hindamissüsteem, millega saab hinnata lihasnõrkust võimaliku koguskooriga 0 kuni 39, kus kõrgemad skoorid viitavad raskemale kahjustusele. Selles uuringus oli kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsient selline, kelle kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoor vähenes ravitsükli algusega võrreldes ≥ 3 punkti võrra vähemalt 4 järjestikuse nädala jooksul, kusjuures esimene vähenemine toimus hiljemalt 1 nädal pärast tsükli viimast infusiooni.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsientide protsendi võrdlus esimese ravitsükli jooksul (C1) AChR-Ab suhtes seropositiivse populatsiooni ravirühmade vahel.

Peamine teisene tulemusnäitaja oli kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsientide protsendi võrdlus C1 jooksul mõlema ravirühma vahel AChR-Ab seropositiivsetel patsientidel.

Tabel 2. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsiendid 1. tsükli jooksul AChR-Ab seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Populatsioon	Alfaefgartigimood n/N (%)	Platseebo n/N (%)	P-väärtus	Alfaefgartigimoodi ja platseebo erinevus (95% CI)
MG - igapäev tegev	AChR-Ab seropositiivne	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
kvant MG	AChR-Ab seropositiivne	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igapäev tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis; CI = usaldusvahemik; logistiline regressioon, mis on kihistatud AChR-Ab staatuse järgi (kui see on kohaldatav), Jaapani/muu kui Jaapani ja standardravi järgi, kusjuures MG - igapäevaste tegevuste/kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e skoori algtasemed on ühismuutujad
Kahepoolne täpne p-väärtus

Analüüsid näitavad, et teise ravitsükli ajal oli MG - igapäevaste tegevuste ravivastuse määr sarnane esimese ravitsükli omale (vt tabel 3).

Tabel 3. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e ravivastusega patsiendid 2. tsükli jooksul AChR-Ab seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Populatsioon	Alfaefgartigimood n/N (%)	Platseebo n/N (%)
MG - igapäev tegev	AChR-Ab seropositiivne	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
kvant MG	AChR-Ab seropositiivne	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igapäev tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis.

Uuringuandmed näitavad, et ravivastuse tekkimist täheldati 2 nädala jooksul pärast esmast infusiooni 37-l (84%) alfaefgartigimoodiga intravenoosselt ravitud patsiendil 44 AChR-Ab seropositiivse MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsiendi hulgast.

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (ARGX-113-1704) oli järgmise ravitsükli alustamise varaseim aeg 8 nädalat pärast esimese ravitsükli esimest infusiooni. Üldpopulatsioonis oli keskmine aeg teise ravitsükli alfaefgartigimoodi intravenoosses rühmas 13 nädalat (SD 5,5 nädalat) ja mediaanaeg alates esimese ravitsükli esimesest infusioonist oli 10 nädalat (8...26 nädalat). Avatud jätku-uuringus (ARGX-113-1705) oli järgnevate ravitsükli alustamise kõige varasem võimalik aeg 7 nädalat.

Ravivastusega patsientide seas oli kliinilise paranemise kestus 5 nädalat 5-l patsiendil 44-st (11%), 6...7 nädalat 14-l patsiendil 44-st (32%), 8...11 nädalat 10-l patsiendil 44-st (23%) ja 12 nädalat või rohkem 15-l patsiendil 44-st (34%).

Subkutaanne ravimvorm

Täiskasvanud gMG-ga patsientidel tehti 10-nädalane randomiseeritud avatud paralleelrühmadega mitmekeskuseline uuring (ARGX-113-2001), et hinnata subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi farmakodünaamilise toime võrdväärsust võrrelduna intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodiga. Peamised kaasamise ja välistamise kriteeriumid olid samad, mis uuringus ARGX-113-1704.

Kokku randomiseeriti 110 patsienti ja nad said ühe tsükli kord nädalas 4 nädala jooksul subkutaanselt manustatavat alfaefgartigimoodi 1000 mg (n = 55) või intravenoosselt manustatavat alfaefgartigimoodi 10 mg/kg (n = 55). Suurem osa patsientidest olid atsetüülkoliini retseptori autoantikehade (AChR-Ab) suhtes positiivsed: 45 patsienti (82%) subkutaanselt manustatava

alfaefgartigimoodi rühmas ja 46 patsienti (84%) intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodi rühmas. Kõik patsiendid said enne sõeluuringut stabiilses annuses MG-vastast ravi, mis sisaldas atsetüülkoliini retseptori inhibiitoreid, steroide või mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid kombineerituna või eraldi.

Lähtetaseme karakteristikud olid ravirühmade vahel sarnased.

Uuringu ajal said 80% igasse rühma kuuluvatest patsientidest atsetüülkoliini retseptori inhibiitoreid, üle 60% igasse rühma kuuluvatest patsientidest steroide ja umbes 40% igas ravirühmas said mittesteroidseid immunosupressiivseid ravimeid stabiilsetes annustes. Uuringusse sisenemisel ei olnud umbes 56% igasse ravirühma kuuluval patsiendil eelnevat kokkupuudet mittesteroidsete immunosupressiivsete ravimitega.

Esmane tulemusnäitaja oli üld-IgG tasemete protsentuaalse vähenemise võrdlemine lähtetasemega 29. päeval üldpopulatsiooni ravirühmade vahel. Tulemused atsetüülkoliini retseptori autoantikehade suhtes seropositiivses populatsioonis demonstreerivad subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi võrdväärsust intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodiga (vt tabel 4).

Tabel 4. 29. päeva üld-IgG tasemete protsentuaalse muutuse ANCOVA analüüs, milles võrreldi lähtetaset AChR-Ab suhtes seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

Alfaefgartigimood SC			Alfaefgartigimood IV			Alfaefgartigimood SC- alfaefgartigimood IV erinevus		
N	LS- keskmine	95% CI	N	LS- keskmine	95% CI	Keskmise erinevuse LS	95% CI	p-väärtus
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4,5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; ANCOVA = kovarieeruvuse analüüs;

CI = usaldusvahemik; SC = subkutaanne; IV = intravenoosne; LS = vähimruudud; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; N = ANCOVA analüüsi kaasatud patsientide arv rühma kohta

Efektiivsuse teised tulemusnäitajad olid MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoori ravivastusega patsientide protsentuaalsed võrdlused, nagu määratletud uuringus ARGX-113-1704, mõlema ravirühma vahel. Atsetüülkoliini retseptori autoantikehade suhtes seropositiivses populatsioonis saadud tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. MG - igapäevaste tegevuste ja kvantitatiivse *myasthenia gravis*'e koguskoori ravivastusega patsiendid 29. päeval AChR-Ab suhtes seropositiivses populatsioonis (mITT analüüsikogum)

	Alfaefgartigimood SC n/N (%)	Alfaefgartigimood IV n/N (%)	Alfaefgartigimood SC- alfaefgartigimood IV (95% CI) erinevus
MG - igapäev tegev	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 kuni 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 kuni 35,4)

AChR-Ab = atsetüülkoliini retseptori vastane antikeha; MG - igapäev tegev = *myasthenia gravis*'e igapäevased tegevused; kvant MG = kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skoor; SC = subkutaanne; IV = intravenoosne; mITT = modifitseeritud ravikavatsus; n = patsientide arv, kelle kohta teatati tähelepanekust; N = patsientide arv analüüsis; CI = usaldusvahemik.

Uuringu andmetest ilmneb, et ravivastus ilmnes 2 nädala jooksul alates algsest manustamisest 32-st subkutaanselt alfaefgartigimoodi saavast patsiendist 28-l (88%) ja 33-st intravenoosselt alfaefgartigimoodi saavast patsiendist 27-l (82%) atsetüülkoliini retseptori vastase antikeha suhtes seropositiivsete MG - igapäevaste tegevuste ravivastusega patsientide hulgas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vyvgartiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta *myasthenia gravis*'e ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal on subkutaanselt manustatava 1000 mg alfaefgartigimoodi hinnanguline biosaadavus 77%.

Keskmsed C_{trough} väärtused pärast subkutaanselt manustatava alfaefgartigimoodi 1000 mg ja intravenoosselt manustatava alfaefgartigimoodi 10 mg/kg 4 manustamist kord nädalas olid vastavalt 22,0 µg/ml (37% CV) ja 14,9 µg/ml (43% CV). Alfaefgartigimoodi AUC_{0-168h} pärast üht manustamistsükli 1000 mg subkutaanse ja 10 mg/kg intravenoosse vormiga olid võrreldavad.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal tervetel isikutel ja patsientidel on jaotusruumala 18 l.

Biotransformatsioon

Alfaefgartigimood laguneb eeldatavasti proteolüütiliste ensüümide toimel väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg on 80 kuni 120 tundi (3 kuni 5 päeva). Populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi põhjal on kliirens 0,128 l/h. Alfaefgartigimoodi molekulmass on ligikaudu 54 kDa, mis on neerudes filtreeritavate molekulide jaoks piirväärtus.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Alfaefgartigimoodi farmakokineetiline profiil on lineaarne, annusest või ajast sõltumatu, akumulatsioon on minimaalne.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu, rass ja kehakaal

Alfaefgartigimoodi farmakokineetikat ei mõjuta vanus (19...84 aastat), sugu, rass ega kehakaal.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid tehtud.

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ühismuutujana kasutatava neerufunktsiooni markeri hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] näitas kliirensi vähenemist, mille tulemuseks oli kerge neerukahjustusega patsientidel ekspositsiooni piiratud suurenemine (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²). Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka neerukahjustuse (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) ja raske neerukahjustuse (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) mõju kohta alfaefgartigimoodi farmakokineetilistele parameetritele ei ole piisavalt andmeid.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalset farmakokineetilist uuringut tehtud.

Maksafunktsiooni markerid ei avaldanud ühismuutujatena populatsiooni farmakokineetilises analüüsis alfaefgartigimoodi farmakokineetikale mitte mingit mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide ja küülikutega tehtud reproduktiivsusuuringutes ei põhjustanud alfaefgartigimoodi intravenoosne manustamine kahjulikke toimeid fertiilsusele ning tiinusele, samuti ei täheldatud teratogeenseid toimeid annuste puhul, mis vastavad 11-kordsele (rotid) ning 56-kordsele (küülikud) ekspositsioonile AUC põhjal inimese 10 mg/kg kasutamisel.

Kantserogeensus ja genotoksilisus

Alfaefgartigimoodi kantserogeense ja genotoksilise potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid tehtud.

Hüaluronidaasi leidub suuremas osas inimese kehakudedes. Rekombinantse inimese hüaluronidaasi korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, sealhulgas ohutuse farmakoloogilised tulemusnäitajad. rHuPH20 reproduktiivtoksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel embrüofetaalset toksilisust kõrge süsteemse ekspositsiooni korral, kuid teratogeenset potentsiaali ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

L-arginiinvesinikkloriid

L-histidiin

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

L-metioniin

Polüsorbaat 80 (E433)

Naatriumkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Patsiendid võivad säilitada avamata süstlit originaalpakendis toatemperatuuril kuni 30 °C kuni 1 kuu pärast selle külmkapist väljavõtmist või kõlblikkusaja lõpuni, olenevalt sellest, kumb saabub varem.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahus ühekordselt kasutatavas süstlis (I tüüpi klaas), millel on kummikork ja kummist otsik.

Pakendi suurus:

1 süstel

4 süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vyvgarti pakutakse kasutusvalmis lahusena ühekordselt kasutatavas süstlis. Ravimit ei ole vaja lahjendada.

Kontrollige visuaalselt, et süstli sisu oleks kollakas selge kuni pärlendav ja ilma tahkete osakesteta. Kui täheldate nähtavaid osakesi, ei tohi süstlit kasutada.

Pärast süstli külmapist välja võtmist oodake enne süstimist vähemalt 30 minutit, et lahus soojeneks toatemperatuurile (vt lõik 4.2). Pärast süstimiseks ettevalmistamist tuleb see manustada kohe.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1674/003

EU/1/22/1674/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Ühendkuningriik

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyvgart 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
alfaefgartigimood

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

400 mg/20 ml
Iga 20 ml viaal sisaldab 400 mg alfaefgartigimoodi

3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat; veevaba dinaatriumvesinikfosfaat; naatriumkloriid; arginiinvesinikkloriid; polüsorbaat 80; süstevesi.

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1674/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vyvgart 20 mg/ml steriilne kontsentraat
alfaefgartigimood
IV pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

400 mg/20 ml

6. MUU

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.

Hoida originaalpakendis.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyvgart 1000 mg süstelahus
alfaefgartigimood

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 1000 mg/5,6 ml alfaefgartigimoodi.

3. ABIAINED

Abiained: rekombinantne inimese hüaluronidaas, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 20, naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1674/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

vyvgart 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vyvgart 1000 mg süstelahus
alfaefgartigimood
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte loksutada.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5,6 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyvgart 1000 mg süstelahus süstlis
alfaefgartigimood

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 1000 mg alfaefgartigimoodi.

3. ABIAINED

Abiained: rekombinantn inimese hüaluronidaas, L-arginiinvesinikkloriid, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

4 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks kasutamiseks.

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1674/003 1 süstel
EU/1/22/1674/004 4 süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

vyvgart 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ALUSE TAGUMINE TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyvgart 1000 mg süstelahus süstlis
alfaefgartigimood

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

argenx (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Säilitamisinfot vt pakendi infoleht.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vyvgart 1000 mg süstelahus
alfaefgartigimood
SC

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vyvgart 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat alfaefgartigimood

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vyvgart ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyvgarti kasutamist
3. Kuidas Vyvgarti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyvgarti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vyvgart ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Vyvgart

Vyvgart sisaldab toimeainena alfaefgartigimoodi. Alfaefgartigimood seondub organismis valguga, mida nimetatakse neonataalseks Fc-retseptoriks ja blokeerib selle. Neonataalse Fc-retseptori blokeerimisega vähendab alfaefgartigimood IgG autoantikehade taset, mis on inimese enda kehaosi ekslikult ründavad immuunsüsteemi valgud.

Milleks Vyvgarti kasutatakse

Vyvgarti kasutatakse koos tavaraviga generaliseerunud *myasthenia gravis*'e, lihasnõrkust põhjustava autoimmuunhaiguse raviks täiskasvanutel. Generaliseerunud *myasthenia gravis* võib mõjutada mitut lihasrühma kogu organismis. Seisund võib põhjustada ka õhupuudust, äärmist väsimust ja neelamisraskusi.

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidel ründavad ja kahjustavad IgG autoantikehad närvivalke, mida nimetatakse atsetüülkoliini retseptoriteks. Nende kahjustuste tõttu ei saa närvid panna lihaseid tavapärasel viisil kokku tõmbuma, mis viib lihasnõrkuse ja liikumisraskuste tekkeni. Vyvgart võib neonataalse Fc-retseptoriga seondumise teel ja autoantikehade taseme alandamise kaudu parandada lihaste kokkutõmbumisvõimet ning vähendada haiguse sümptomeid ja nende mõju igapäevasele tegevusele.

2. Mida on vaja teada enne Vyvgarti kasutamist

Vyvgarti ei tohi kasutada

- kui olete alfaefgartigimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vyvgarti kasutamist pidage nõu oma arstiga.

V klassi raskusaste Ameerika *myasthenia gravis*'e hindamissüsteemi alusel

Teie arst ei pruugi teile seda ravimit välja kirjutada, kui teil on hingamisaparaat generaliseerunud *myasthenia gravis*'e lihasnõrkuse tõttu (müasteeniline kriis).

Infektsioonid

Ravi Vyvgartiga võib vähendada teie loomulikku vastupanuvõimet infektsioonidele. Seetõttu, kui teil esineb infektsioone, teavitage oma arsti enne ravi alustamist Vyvgartiga.

Infusioonireaktsioonid ja allergilised reaktsioonid

Vyvgart sisaldab valku, mis võib mõnel inimesel põhjustada reaktsioone, nagu lööve ja kihelus. Vyvgart võib põhjustada anafülaktilist reaktsiooni (tõsine allergiline reaktsioon). Kui teil tekivad infusiooni ajal või pärast seda allergilised reaktsioonid, nagu näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus, minestustunne või nahalööve, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Ravi ajal ja 1 tunni jooksul pärast ravi jälgitakse teid infusiooni- või allergilise reaktsiooni nähtude suhtes.

Immuniseerimine (vaktsineerimine)

Informeerige oma arsti, kui teid on viimase 4 nädala jooksul vaktsineeritud või kui plaanite lähiajal vaktsineerida.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele, sest Vyvgarti ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide raviks ei ole vaja rakendada erilisi ettevaatusabinõusid.

Muud ravimid ja Vyvgart

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vyvgart ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Vyvgart sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 67,2 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas viaalis. See on võrdne 3,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. See ravim muudetakse manustamiskõlblikuks naatriumi sisaldava lahusega ning seda tuleb patsiendi ööpäevase naatriumiannuse arvestamisel arvesse võtta.

Vyvgart sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 4,1 mg polüsorbaati 80-t igas viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vyvgarti kasutada

Ravi määrab arst või muu tervishoiuteenuse osutaja. Teie tervishoiuteenuse osutaja kõigepealt lahjendab ravimit. Lahjendatud lahus manustatakse tilgutikotist läbi vooliku otse ühte veeni 1 tunni jooksul.

Millist Vyvgarti annust te saate ja kui sageli

Saadav annus sõltub teie kehakaalust ja seda manustatakse tsüklitena, üks infusioon nädalas 4 nädala jooksul. Teie arst otsustab, millal on vaja täiendavaid ravitsükke. Juhised tervishoiuteenuse osutajale selle ravimi õige kasutamise kohta on toodud selle dokumendi lõpus.

Kui te saate Vyvgarti rohkem, kui ette nähtud

Kui te kahtlustate, et teile on kogemata manustatud ettenähtud annusest rohkem Vyvgarti, pidage nõu oma arstiga.

Kui te unustate Vyvgarti manustamise vastuvõtutaja

Kui te unustate vastuvõtule minna, võtke kohe ühendust oma arstiga ja vaadake allolevat lõiku „Kui te lõpetate Vyvgarti kasutamise“.

Kui te lõpetate Vyvgarti kasutamise

Vyvgartiga ravimise katkestamine või lõpetamine võib põhjustada generaliseerunud *myasthenia gravis*'e sümptomite taasteket. Enne ravi lõpetamist Vyvgartiga pidage nõu oma arstiga. Teie arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arst soovib teid samuti hoolikalt jälgida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ning selgitab teile enne ravi alustamist Vyvgartiga kaasnevaid riske ja kasu.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui märkate:

infusiooni ajal või pärast seda tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaktiline reaktsioon) nähtusid, nagu näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus, minestustunne või nahalööve.

Kui te ei ole kindel, millised alltoodud kõrvaltoimed on, paluge oma arstil neid selgitada.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- nina ja kurgu (ülemiste hingamisteede) infektsioonid

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- valu või põletustunne urineerimise ajal, mis võib olla kuseteede infektsiooni tunnus
- kopsusiseste hingamisteede põletik (bronhiit)
- lihasvalu (müalgia)
- peavalu Vyvgarti manustamise ajal või pärast seda
- iiveldus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid infusiooni ajal või pärast seda:
 - näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus
 - kahvatu nahk, nõrk ja kiire pulss või minestustunne
 - äkiline lööve, sügelus või nõgestõbi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vyvgarti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi ja/või viaalis oleva vedeliku värv on muutunud.

Ravimit tuleb kasutada kohe pärast lahjendamist ja infundeerimine tuleb lõpetada 4 tunni jooksul pärast lahjendamist. Laske lahjendatud lahusel enne manustamist toatemperatuurini soojeneda. Infundeerimine tuleb lõpetada 4 tunni jooksul pärast külmkapist väljavõtmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vyvgart sisaldab

Toimeaine on alfaefgartigimood.

- Iga 20 ml viaal sisaldab 400 mg alfaefgartigimoodi (20 mg/ml).

Teised koostisosad on:

- naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
- veevaba dinaatriumvesinikfosfaat
- naatriumkloriid
- arginiinvesinikkloriid
- polüsorbaat 80 (E433)
- süstevesi

Kuidas Vyvgart välja näeb ja pakendi sisu

Vyvgart on steriilne kontsentraat intravenoosseks (IV) infusiooniks (20 ml viaalis, pakend sisaldab 1 viaali).

Vyvgart on vedelik. See on värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni peaaegu selge.

Müügiloa hoidja ja tootja

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Tootja

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien/Eesti

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0) 9 3969394/+32 (0) 800 54477
medinfobe@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: 0800 46 273
medinfobg@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfoLU@argenx.com

Česká republika

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

Magyarország

argenx BV
Tel.: (80) 088 578
medinfohu@argenx.com

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfoNL@argenx.com

Ελλάδα

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

Norge

argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfoNO@argenx.com

España

argenx Spain S.L.
Tel: 900 876 188
medinfoES@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoAT@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0) 1 88898992
medinfoFR@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: 800 005 155
medinfoPL@argenx.com

Hrvatska

argenx BV
Tel: 0800 806 524
medinfoHR@argenx.com

Portugal

argenx Spain S.L. Sucursal Em Portugal
Tel: 800 180 844
medinfoPT@argenx.com

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

argenx Italia s.r.l
Tel: 800729052
medinfoit@argenx.com

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

România

argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinfofo@argenx.com

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

Slovenská republika

argenx BV
Tel: 0800 002 646
medinfosk@argenx.com

Suomi/Finland

argenx BV
Puh/Tel: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

Sverige

argenx BV
Tel: 020-12 74 56
medinfose@argenx.com

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutusjuhend tervishoiutöötajatele, kes käitlevad Vyvgarti

1. Kuidas Vyvgarti turustatakse?

Üks viaal sisaldab 400 mg alfaefgartigimoodi kontsentratsioonil 20 mg/ml, mis tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses.

2. Enne manustamist

Lahustamine ja lahjendamine peab toimuma hea tava reeglite järgi, eriti aseptika suhtes.

Vyvgarti peab manustamiseks ette valmistama kvalifitseeritud tervishoiutöötaja, järgides aseptilist tehnikat.

Alltoodud tabelis esitatud valemi abil arvutatakse välja järgmine:

- vajalik Vyvgarti annus patsiendi kehakaalu põhjal soovitatava annuse 10 mg/kg korral. Üle 120 kg kaaluvatel patsientidel kasutage annuse arvutamiseks kehakaalu 120 kg. Maksimaalne koguanus infusiooni kohta on 1200 mg. Iga viaal sisaldab 400 mg alfaefgartigimoodi kontsentratsioonil 20 mg/ml.
- Vajalik viaalide arv.
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse maht. Lahjendatud ravimi kogumaht on 125 ml.

Tabel 1. Valem

1. samm – arvutage annus (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{kaal (kg)}$
2. samm – arvutage kontsentraadi maht (ml)	$\text{annus (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
3. samm – arvutage viaalide arv	$\text{kontsentraadi maht (ml)} \div 20 \text{ ml}$
4. samm – arvutage 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse maht (ml)	$125 \text{ ml} - \text{kontsentraadi maht (ml)}$

3. Ettevalmistamine ja manustamine

- Ärge manustage Vyvgarti intravenoosse kiir- või boolussüstina.
- Vyvgarti tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina, nagu on kirjeldatud allpool.

Ettevalmistamine

- Kontrollige visuaalselt, et viaali sisu oleks selge kuni kergelt pärlelv, värvitu kuni kergelt kollakas ja ilma tahkete osakesteta. Kui täheldate nähtavaid osakesi ja/või viaalis oleva vedeliku värv on muutunud, tuleb viaal ära visata. Ärge loksutage viaale.
- Aseptilist tehnikat kasutades järgige kogu lahuse lahjendamise ajal järgmisi etappe:
 - Võtke ettevaatlikult steriilse süstla ja nõelaga sobivast arvust viaalidest vajalik kogus Vyvgarti. Visake ära kõik osaliselt kasutatud või tühjad viaalid.
 - Kandke ravimi arvutatud annus infusioonikotti.
 - Lahjendage väljavõetud ravimit arvutatud koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse lisamise teel, nii et selle kogumaht oleks 125 ml.
 - Pöörake lahjendatud ravimit sisaldav infusioonikott **ilma loksutamata** õrnalt ümber, et tagada ravimi ja lahjendi põhjalik segunemine.

- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lahjendatud alfaefgartigimoodi lahust võib manustada polüetüleenist (PE), polüvinüülkloriidist (PVC), etüleenvinüülatsetaadist (EVA) ning etüleeni ja polüpropüleeni kopolümeerist kottide (polüolefiinidest kottide) ning PE-st, PVC-st ja polüuretaanist/polüpropüleenist infusioonisüsteemide abil koos polüuretaanist (PUR) või PVC-st filtritega, millel on polüetersulfoonist (PES) või polüvinülideenfluoriidist (PVDF) filtrimembraan.

Manustamine

- Vyvgarti peab manustama intravenoosse infusioonina tervishoiutöötaja. Ärge manustage intravenoosse kiir- või boolussüstina.
- Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste suhtes.
- Infundeerige kokku 125 ml lahjendatud ravimit 1 tunni jooksul 0,2 µm filtri abil. Manustage kogu lahus. Pärast preparaadi manustamist tuleb voolikut loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Manustage kohe pärast lahjendamist ja infundeerige lahjendatud lahus 4 tunni jooksul pärast lahjendamist.
- Ravimi kasutusaegne keemilis- ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Mitte lasta külmuda. Enne manustamist tuleb lahjendatud ravimil lasta toatemperatuurini soojeneda. Infundeerimine tuleb lõpetada 4 tunni jooksul pärast külmkapist väljavõtmist. Lahjendatud ravimit ei tohi soojendada muul viisil kui ümbritseva õhu abil.
- Infusioonireaktsioonide esinemise korral tuleb infusioon manustada aeglasema kiirgusega, katkestada või lõpetada.
- Teisi ravimeid ei tohi infusiooni kõrvalportidesse süstida ega Vyvgartiga segada.

4. Käsitsemise ja säilitamise eritingimused

Hoidke viaale kuni kasutamiseni külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vyvgart 1000 mg süstelahus alfaefgartigimood

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vyvgart ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyvgarti kasutamist
3. Kuidas Vyvgarti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyvgarti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vyvgart ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Vyvgart

Vyvgart sisaldab toimeainena alfaefgartigimoodi. Alfaefgartigimood seondub organismis valguga, mida nimetatakse neonataalseks Fc-retseptoriks ja blokeerib selle. Neonataalse Fc-retseptori blokeerimisega vähendab alfaefgartigimood immunoglobuliin G (IgG) autoantikehade taset, mis on inimese enda kehaosi ekslikult ründavad immuunsüsteemi valgud.

Milleks Vyvgarti kasutatakse

Vyvgarti kasutatakse koos tavaraviga generaliseerunud *myasthenia gravis*'e, lihasnõrkust põhjustava autoimmuunhaiguse raviks täiskasvanutel. Generaliseerunud *myasthenia gravis* võib mõjutada mitut lihaskühma kogu organismis. Seisund võib põhjustada ka õhupuudust, äärmist väsimust ja neelamisraskusi.

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidel ründavad ja kahjustavad IgG autoantikehad närvivalke, mida nimetatakse atsetüülkoliini retseptoriteks. Nende kahjustuste tõttu ei saa närvid panna lihaseid tavapärasel viisil kokku tõmbuma, mis viib lihasnõrkuse ja liikumisraskuste tekkeni. Vyvgart võib neonataalse Fc-retseptoriga seondumise teel ja autoantikehade taseme alandamise kaudu parandada lihaste kokkutõmbumisvõimet ning vähendada haiguse sümptomeid ja nende mõju igapäevasele tegevusele.

2. Mida on vaja teada enne Vyvgarti kasutamist

Vyvgarti ei tohi kasutada

- kui olete alfaefgartigimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vyvgarti kasutamist pidage nõu oma arstiga.

V klassi raskusaste Ameerika *myasthenia gravis*'e hindamissüsteemi alusel

Teie arst ei pruugi teile seda ravimit välja kirjutada, kui teil on hingamisaparaat generaliseerunud *myasthenia gravis*'e lihasnõrkuse tõttu (müasteeniline kriis).

Infektsioonid

Ravi Vyvgartiga võib vähendada teie loomulikku vastupanuvõimet infektsioonidele. Seetõttu, kui teil esineb infektsioone, teavitage oma arsti enne ravi alustamist Vyvgartiga.

Süstereaktsioonid ja allergilised reaktsioonid

Vyvgart sisaldab valku, mis võib mõnel inimesel põhjustada reaktsioone, nagu lööve ja kihelus. Vyvgart võib põhjustada anafülaktilist reaktsiooni (tõsine allergiline reaktsioon). Kui teil tekivad süstimise ajal või pärast seda allergilised reaktsioonid, nagu näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus, minestustunne või nahalööve, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Immuniseerimine (vaktsineerimine)

Informeerige oma arsti, kui teid on viimase 4 nädala jooksul vaktsineeritud või kui plaanite lähiajal vaktsineerida.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele, sest Vyvgarti ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide raviks ei ole vaja rakendada erilisi ettevaatusabinõusid.

Muud ravimid ja Vyvgart

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vyvgart ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Vyvgart sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, mis on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Vyvgart sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 2,7 mg polüsorbaati 20 igas viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vyvgarti kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millist Vyvgarti annust te saate ja kui sageli

Soovitav annus on 1000 mg ja seda manustatakse tsüklitena, üks süste nädalas 4 nädala jooksul. Teie arst otsustab, millal on vaja täiendavaid ravitsükleid.

Kui te juba saate Vyvgartiga intravenooset ravi ja soovite muuta selle Vyvgarti subkutaanseks raviks, peate järgmise ravitsükli alguses saama intravenoosse infusiooni asemel subkutaanse süsti.

Vyvgarti süstimine

Vyvgarti manustatakse naha alla süstimise teel (*subkutaanselt*). Teie ja teie arst peaksite otsustama, kas pärast piisavat väljaõpet võite teie või teie hooldaja Vyvgarti süstida. Esimene enesesüstimine peab toimuma teie tervishoiutöötaja juuresolekul. Pidage meeles, et te ei tohi ise Vyvgarti süstida enne, kui olete saanud tervishoiutöötajalt vastava väljaõppe.

Kui te süstite Vyvgarti või teeb seda teie hooldaja, peate teie või peab teie hooldaja hoolikalt lugema ja järgima manustamisjuhiseid, mis on esitatud selle brošüüri lõpus (vt „**Olulised kasutusjuhised**“). Kui teil on enesesüstimisega seoses mis tahes küsimusi, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Kui te kasutate Vyvgarti rohkem, kui ette nähtud

Kuna Vyvgarti pakutakse ühekordselt kasutatavas viaalis, on ebatõenäoline, et saate seda liiga palju. Kuid kui te olete mures, siis pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate võtta annuse või Vyvgarti manustamise vastuvõtutaja

Jälgige oma järgmise annuse võtmise aega. Oluline on kasutada Vyvgarti täpselt nii, nagu arst on teile määranud.

- Kui te unustate võtta annuse kolme päeva jooksul ajast, mil oleksite pidanud selle võtma, võtke oma annus niipea, kui see teile meelde tuleb, ja seejärel järgige oma esialgset annustamisskeemi.
- Kui hilinete annuse võtmisega enam kui kolm päeva, küsige oma arstilt, millal järgmine annus võtta.
- Kui te unustate vastuvõtule minna, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Vyvgarti kasutamise

Vyvgartiga ravimise katkestamine või lõpetamine võib põhjustada generaliseerunud *myasthenia gravis*'e sümptomite taasteket. Enne ravi lõpetamist Vyvgartiga pidage nõu oma arstiga. Teie arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arst soovib teid samuti hoolikalt jälgida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ning selgitab teile enne ravi alustamist Vyvgartiga kaasnevaid riske ja kasu.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui märkate:

süstimise ajal või pärast seda tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaktiline reaktsioon) nähtusid, nagu näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus, minestustunne või nahalööve.

Kui te ei ole kindel, millised alltoodud kõrvaltoimed on, paluge oma arstil neid selgitada.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- nina ja kurgu (ülemiste hingamisteede) infektsioonid
- reaktsioonid kohas, kuhu süst tehti, mis hõlmavad punetust, sügelust, valu. Need süstekoha reaktsioonid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja ilmnevad üldiselt ühe päeva jooksul pärast süstimist.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- valu või põletustunne urineerimise ajal, mis võib olla kuseteede infektsiooni tunnus
- kopsusiseste hingamisteede põletik (bronhiit)
- lihasvalu (müalgia)
- iiveldus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid süstimise ajal või pärast seda:
 - näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus
 - kahvatu nahk, nõrk ja kiire pulss või minestustunne
 - äkiline lööve, sügelus või nõgestõbi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vyvgarti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Vajaduse korral võib avamata viaale hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 3 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist võib avamata viaalid panna külmkappi. Külmkapist väljas hoidmise ja toatemperatuuril hoidmise aeg ei tohi ületada 3 päeva.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vyvgart sisaldab

- Toimeaine on alfaefgartigimood. Iga viaal sisaldab 1000 mg alfaefgartigimoodi 5,6 ml. Üks ml sisaldab 180 mg alfaefgartigimoodi.
- Teised koostisosad on: rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 20 (E432), naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi. Vt lõiku 2, „Vyvgart sisaldab naatriumi“.

Kuidas Vyvgart välja näeb ja pakendi sisu

Vyvgart on kasutusvalmis kollakas selge kuni veidi hägune lahus, mis on mõeldud subkutaanseks süstimiseks.

Müügiloa hoidja ja tootja

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien/Eesti

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0) 93969394/+32 (0) 800 54477
medinfobe@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: 0800 46 273
medinfobg@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

argenx BV
Tel.: (80) 088 578
medinfohu@argenx.com

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfo.nl@argenx.com

Ελλάδα

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

Norge

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

España

argenx Spain S.L.
Tel: 900 876 188
medinfo.es@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfo.at@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0) 188898992
medinfo.fr@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: 800 005 155
medinfo.pl@argenx.com

Hrvatska

argenx BV
Tel: 0800 806 524
medinfo.hr@argenx.com

Portugal

argenx Spain S.L. Sucursal Em Portugal
Tel: 800 180 844
medinfo.pt@argenx.com

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

argenx Italia s.r.l
Tel: 800729052
medinfoit@argenx.com

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

România

argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinfofo@argenx.com

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

argenx BV
Tel: 0800 002 646
medinfosk@argenx.com

Suomi/Finland

argenx BV
Puh/Tel: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

Sverige

argenx BV
Tel: 020-12 74 56
medinfose@argenx.com

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Olulised kasutusjuhised

Vyvgart 1000 mg süstelahus

alfaefgartigimood

Subkutaanne kasutamine

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimetus ja partii number selgelt üles märkida.

Enne Vyvgarti süstimist lugege kindlasti kasutusjuhend läbi ja tehke see endale selgeks.

Kui teie või teie hooldaja on valmis Vyvgarti manustama, saate tervishoiutöötajalt väljaõppe, kuidas Vyvgarti süstida. Enne ravimi esmakordset kasutamist peab tervishoiutöötaja teile või teie hooldajale näitama, kuidas Vyvgarti õigesti ette valmistada ja süstida. Vajalik on nõuetekohase enesesüstimise demonstreerimine tervishoiutöötaja järelevalve all. On oluline, et te ei püüaks ravimit süstida enne, kui olete saanud vastava väljaõppe ja teie või teie hooldaja olete kindel, et mõistate, kuidas Vyvgarti kasutada. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

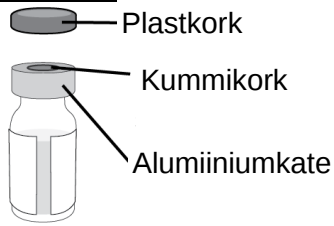
Oluline teave, mida peate teadma enne Vyvgarti subkutaanset süstimist

- **Ainult subkutaanseks kasutamiseks.**
- Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. **Ärge** hoidke viaale alles, isegi kui need ei ole tühjad.
- **Ärge** kasutage viaali, kui märkate ebataavalist hägusust või nähtavaid osakesi. Ravim peab olema kollakas ja läbipaistev kuni veidi hägune.
- **Ärge** käitlemise ajal viaali loksutage.
- **Ärge** kasutage kahjustatud viaale või viaale, millel puudub kaitsekork. Teatage kahjustatud või korgita viaalidest apteeki ja tagastage need.

Vyvgarti säilitamine

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- **Mitte lasta** külmuda.
- Vajaduse korral võib avamata viaale hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 3 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist võib avamata viaalid külmkappi tagasi panna. Säilitamise aeg kokku külmkapist väljas ja toatemperatuuril ei tohi ületada 3 päeva.
- Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.
- Hoida seda ravimpreparaati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

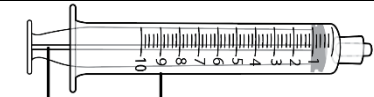
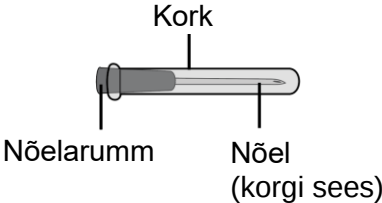
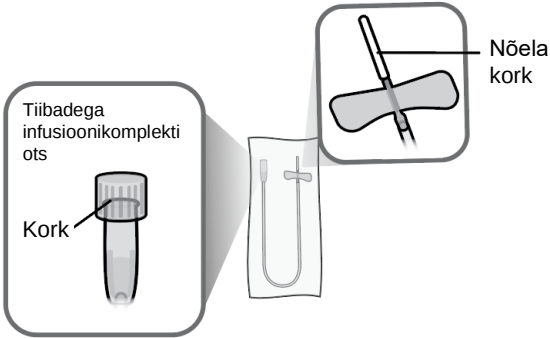
Pakendi sisu

1 viaal Vyvgartiga	
Vyvgarti pakendi infoleht ja kasutusjuhend	

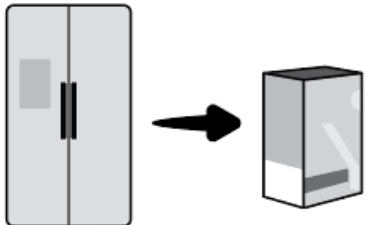
Lisatarvikud ei kuulu komplekti

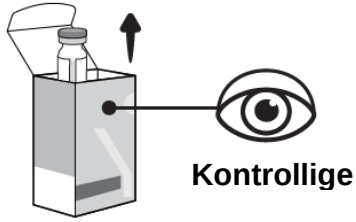
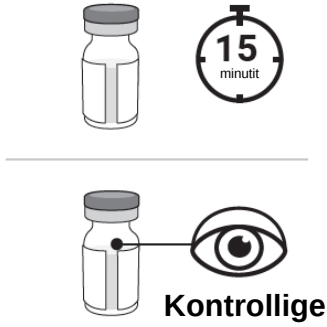
Lisatarvikuid hoidke toatemperatuuril kuivas kohas

Alkoholiga immutatud tampoonid	
--------------------------------	---

Süstal, 10 ml	 Kolb Silinder
Suurus 18 ülekandenõel, pikkus ≥ 38 mm	 Kork Nõelaruum Nõel (korgi sees)
Tiibadega infusioonikomplekt, suurus 25, 30 cm voolik, maksimaalne eeltäitmismaht 0,4 ml	 Tiibadega infusioonikomplekti ots Kork Nõela kork
Steriilne marlilapp	
Plaaster	
Teravate esemete mahuti	 TERAVATE ESEMETE MAHUTI

Tarvikute ettevalmistamine

1. samm Võtke viaali karp külmkapist välja.	
---	--

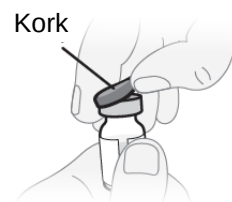
2. samm Võtke viaal karbist välja ja kontrollige, et: • viaal ei oleks mõranenud, katki, ilma kaitsekorgita või sellel ei oleks kahjustusi; • kõlblikkusaeg ei oleks möödunud. Kui mõni ülaltoodud tingimustest ei ole täidetud, ärge süstige ja edastage see teave apteegile.	
3. samm Oodake vähemalt 15 minutit, et viaal soojeneks toatemperatuurile. Kontrollige, kas viaalis olev ravim on kollakas, selge kuni veidi hägune ja ei sisalda nähtavaid osakesi. • Ärge püüdke viaali soojendada muul viisil kui lastes sellel toatemperatuuril seista. • Ärge loksutage viaali.	
4. samm Koguge kokku kõik järgmised lisatarvikud: • 2 alkoholiga immutatud tampooni • 1 süstal, 10 ml • 1 ülekandenõel, suurus 18 • 1 tiibadega infusioonikomplekt, suurus 25 G × 30 cm • 1 steriilne marlilapp • 1 plaaster • 1 teravate esemete mahuti (vt 28. samm)	
5. samm 5a. Puhastage tööpind. 5b. Peske käed seebiga ja kuivatage põhjalikult.	5a)  5b) 

Süstla ettevalmistamine

6. samm

Eemaldage viaalilt eemaldatav plastist kaitsekork.

Alumiiniumkate peab jääma paigale.



7. samm

Puhastage kummikork uue alkoholis immutatud tampooniga.

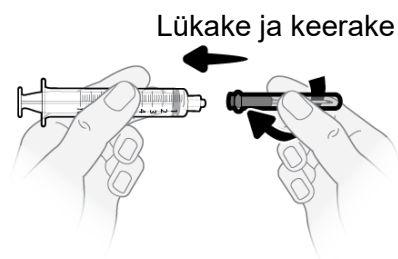
Laske õhu käes kuivada vähemalt 30 sekundit. **Ärge** puhuge kummikorgile.



8. samm

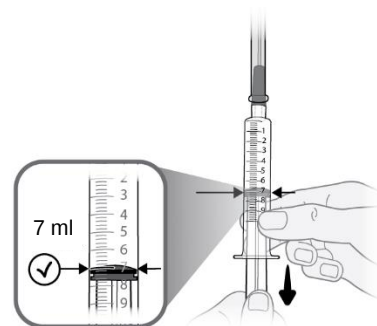
Pakendage süstal ja ülekandenõel lahti. Suruge ülekandenõel süstlale ja keerake seda päripäeva, kuni nõel on süstlaga kindlalt ühendatud.

Ärge puudutage süstla otsa ega nõela põhja, et vältida mikroobe ja nakkusohtu.



9. samm

Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi ja tõmmake süstlasse kuni 7 ml õhku.



10. samm

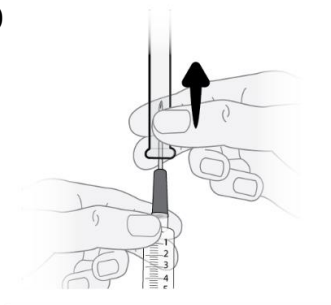
10a. Hoidke süstalt kinni nõelarummu juurest, kus süstal on nõelaga ühendatud.

10b. Võtke ülekandenõela korgist kinni ja tõmmake nõela kork ettevaatlikult ära, suunaga enda kehast eemale.

10c. Asetage ülekandenõela kork puhtale tasasele pinnale.

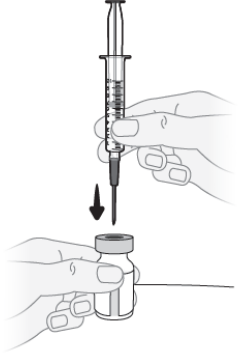
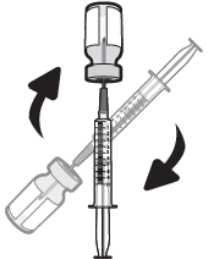
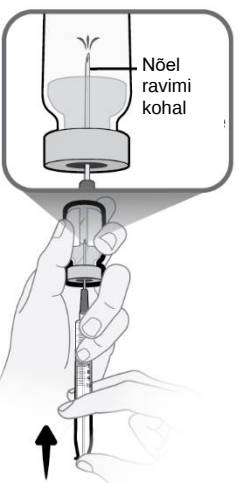
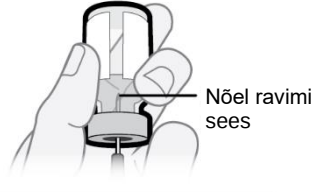
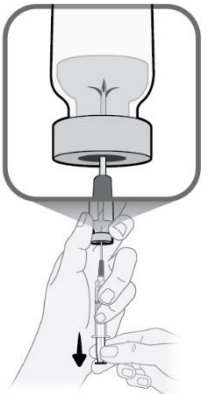
- **Ärge** visake korki ära. Pärast kasutamist tuleb ülekandenõel uuesti sulgeda ja eemaldada. Nõela steriilsena hoidmiseks pidage silmas järgmist.
- **Ärge** puudutage nõela ega selle otsa.
- **Ärge** asetage seda ühelegi pinnale pärast nõelakatte eemaldamist.

10b)



10c)



11. samm Hoidke viaali püstises asendis tasasel pinnal ja sisestage ülekandenõel läbi desinfitseeritud kummikorgi keskosa. Ärge torgake viaali kummikorki rohkem kui üks kord, et vältida lekkimist.	
12. samm Pöörake viaal tagurpidi, hoides ülekandenõela viaalis.	
13. samm 13a. Veenduge, et viaalis asuv ülekandenõel oleks suunatud ülespoole, nõela ots ravimilahuse kohal. 13b. Suruge õrnalt kolbi, et süstida kogu õhk süstlast tühja ruumi viaali ravimilahuse kohal. 13c. Hoidke sõrme süstlakolvil. Ärge süstige ravimilahusesse õhku, kuna see võib tekitada õhumulle või vahtu.	
14. samm Täitke süstal järgmisel viisil. 14a. Hoidke sõrmega süstla kolbi alla vajutatuna ja libistage ülekandenõela ots viaali kaelas (viaali korgi lähedal) olevasse ravimilahusesse nõnda, et nõela ots oleks täielikult lahuse sees. 14b. Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi, hoides ülekandenõela otsa lahuses, et vältida süstlas õhumullide ja vahu teket. Täitke süstal kogu viaali sisuga.	14a)  14b) 

15. samm

Eemaldage suured õhumullid, kui neid esineb.

15a. Hoidke ülekandenõela viaalis ja kontrollige, kas süstlas on suuri õhumulle.

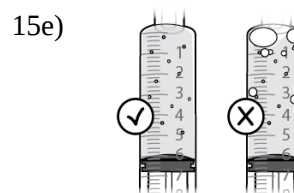
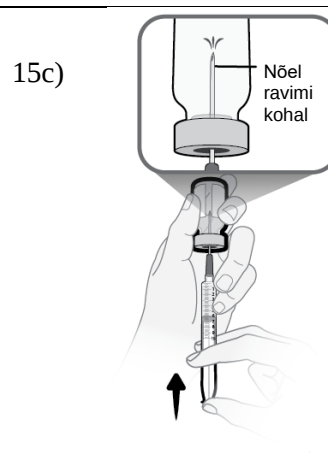
15b. Eemaldage suured õhumullid õrnalt sõrmedega süstla silindrile koputamise teel, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa.

15c. Lükake ülekandenõela ots ravimilahuse kohale ja lükake kolbi aeglaselt üles, et õhumullid süstlast välja suruda.

15d. Järelejäänud ravimilahuse viaalist eemaldamiseks liigutage ülekandenõela ots uuesti lahusesse ja tõmmake kolbi aeglaselt tagasi, kuni kogu viaali sisu on süstlas.

15e. Korrake ülaltoodud samme, kuni olete suured õhumullid eemaldanud.

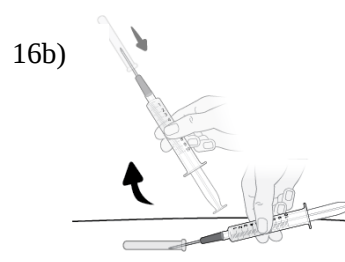
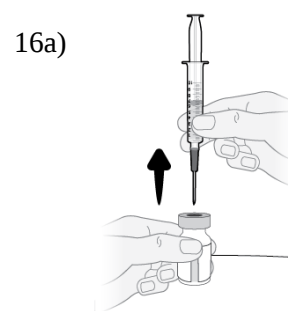
Kui te ei saa kogu vedelikku viaalist eemaldada, keerake viaal püstiasendisse, et saada järelejäänud kogus kätte.

**16. samm**

16a. Pöörake viaal püstiasendisse ning eemaldage süstal ja ülekandenõel viaalist.

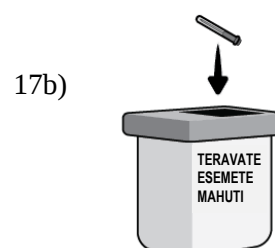
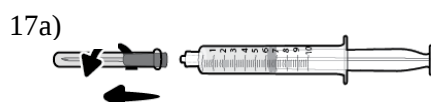
16b. Libistage ühe käega ülekandenõel korki ja tõmmake nõela katmiseks seda ülespoole.

16c. Pärast ülekandenõela katmist keerake ülekandenõela kork süstlale, et see täielikult kinnitada.

**17. samm**

17a. Tõmmake ja keerake ülekandenõela õrnalt vastupäeva, et see süstlast eemaldada.

17b. Visake ülekandenõel teravate esemete mahutisse.



Ettevalmistused Vyvgarti süstimiseks

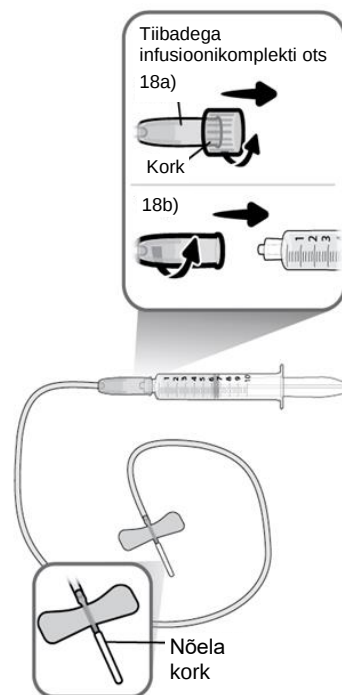
18. samm

18a. Eemaldage tiibadega infusioonikomplekti otsalt kork.

18b. Lükake ja keerake tiibadega infusioonikomplekti otsa ettevaatlikult päripäeva süstlale, kuni see on kindlalt ühendatud.

Lõplik süstla seadistus peaks välja nägema nagu näidatud parempoolsel joonisel.

- **Ärge** puudutage süstla otsa.
- **Ärge** eemaldage nõela korki.



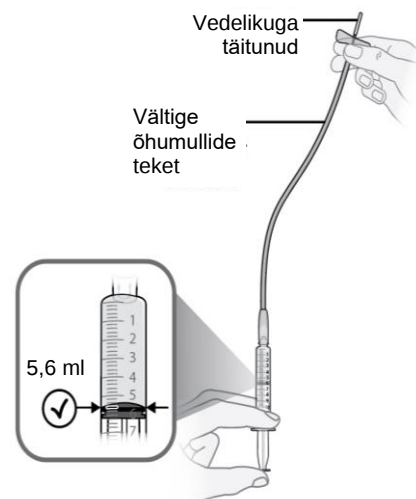
19. samm

19a. Täitke tiibadega infusioonikomplekti voolik, vajutades õrnalt süstlakolbi, kuni kolb on tähise 5,6 ml juures.

Peaksite nägema nõela otsas veidi vedelikku.

19b. Asetage süstal ja kinnitatud tiibadega infusioonikomplekt puhtale tasasele pinnale.

Ärge pühkige voolikute täitmise ajal infusioonikomplektist välja tõmmatud liigset ravimilahust ära.



20. samm

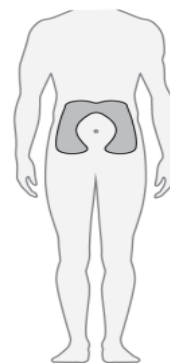
Valige süstekoht

- kõhule (kõhupiirkonnale), mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel

Ebamugavustunde vähendamiseks valige iga kord erinev süstekoht (vahetage süstekohta).

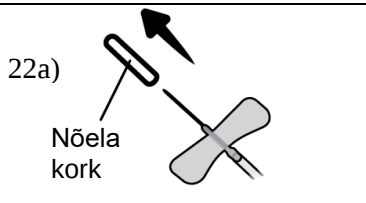
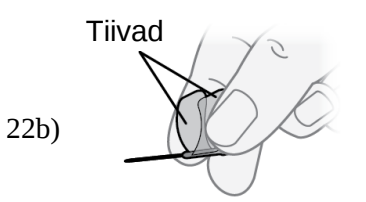
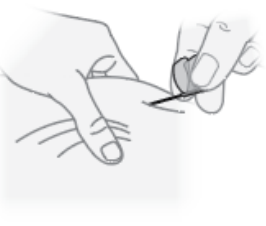
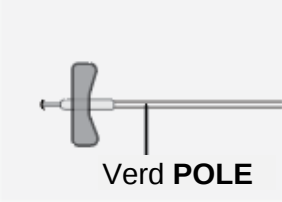
Märkus.

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, tundlik, kõva, ega kohtadesse, kus on sünnimärke või arme.



21. samm Desinfitseerige süstekoht uue alkoholis niisutatud tampooniga. Tehke ringjaid liigutusi ja pühkige seestpoolt väljapoole. Laske süstekohal õhu käes kuivada vähemalt 30 sekundit. Ärge puudutage süstekohta pärast desinfitseerimist.	
--	---

Vyvgarti süstimine

22. samm 22a. Eemaldage nõela kork ettevaatlikult tiibadega infusioonikomplektilt. 22b. Voltige infusioonikomplekti tiivad ülespoole ning hoidke tiibu pöidla ja nimetissõrme vahel nõnda, et nõel asub tiibadest allpool. Märkus. Nakkuse vältimiseks veenduge enne nahka sisestamist, et nõel ei puutuks millegagi kokku.	22a)  Nõela kork 22b)  Tiivad
23. samm Pigistage vaba käega desinfitseeritud süstekohta ümbritsev nahavolt sõrmede vahele ja tõstke ülespoole. Haarake piisavalt nahka, et luua „telk“, kuhu nõel sisestada. Verevalumite vältimiseks ärge hoidke nahka liiga pingul.	
24. samm Sisestage nõel umbes 45-kraadise nurga all pigistatava nahavoldi keskele. Märkus. Nõel peab naha sisse liikuma sujuvalt. Kui tunnete vastupanu, võite nõela kergelt tagasi tõmmata.	
25. samm Kontrollige infusioonikomplekti. Veenduge, et ei oleks verd. Tähtis! Kui näete verd, tõmmake nõel veidi tagasi ilma seda nahast eemaldamata.	 Verd POLE

26. samm

Süstige süstla kolbi ühtlase survega surumise teel, kuni süstlast saab ravim otsa. See vastab soovitatava annuse (5,6 ml) süstimisele. Süstimine võtab tavaliselt aega 30 kuni 90 sekundit.

Märkus.

- Kui tunnete ebamugavust; või kui ravim voolab tagasi infusioonivoolikusse, võite süstida aeglasemalt.
- Infusioonivoolikusse jääb veidi vedelikku, mida ei süstita. See on normaalne ja allesjäänud ravimi võib ära visata.



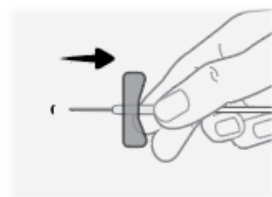
27. samm

27a. Pärast kogu lahuse süstimist eemaldage nõel nahast.

27b. Katke süstekoht steriilse sidemega, näiteks plaastriga.

Märkus.

Kui pärast nõela eemaldamist tekib väike veretilk, **ärge** muretsege. See võib juhtuda, kui nõel lõikab eemaldamise ajal nahka. Tupsutage verd steriilse marlilapiga ja vajutage õrnalt. Edasist verejooksu ei tohiks esineda. Asetage süstekohale steriilne side.



Vyvgarti hävitamine

28. samm

Visake (utiliseerige) tiibadega infusioonikomplekt (koos kinnitatud nõela ja süstlaga) ja viaal teravate esemete mahutisse.

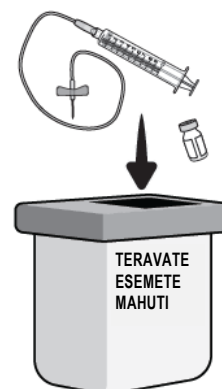
Kui teil **ei ole** teravate esemete mahutit, võite kasutada majapidamismahutit, kui see on

- valmistatud vastupidavast plastist;
- seda saab sulgeda tihedalt asetseva torkekindla kaanega, ilma et teravad esemed välja kukuksid;
- püstine ja stabiilne;
- lekkekindel;
- nõuetekohaselt märgistatud hoiatusega, et mahutis on ohtlikke jäätmeid.

Kõrvaldage täitunud mahuti tervishoiuteenuse osutaja või apteekri juhiste järgi.

Märkus.

Hoidke teravate esemete mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vyvgart 1000 mg süstelahus süstlis alfaefgartigimood

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vyvgart ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyvgarti kasutamist
3. Kuidas Vyvgarti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyvgarti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vyvgart ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Vyvgart

Vyvgart sisaldab toimeainena alfaefgartigimoodi. Alfaefgartigimood seondub organismis valguga, mida nimetatakse neonataalseks Fc-retseptoriks ja blokeerib selle. Neonataalse Fc-retseptori blokeerimisega vähendab alfaefgartigimood immunoglobuliin G (IgG) autoantikehade taset, mis on inimese enda kehaosi ekslikult ründavad immuunsüsteemi valgud.

Milleks Vyvgarti kasutatakse

Vyvgarti kasutatakse koos tavaraviga generaliseerunud *myasthenia gravis*'e, lihasnõrkust põhjustava autoimmuunhaiguse raviks täiskasvanutel. Generaliseerunud *myasthenia gravis* võib mõjutada mitut lihaskühma kogu organismis. Seisund võib põhjustada ka õhupuudust, äärmist väsimust ja neelamisraskusi.

Generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega patsientidel ründavad ja kahjustavad IgG autoantikehad närvivalke, mida nimetatakse atsetüülkoliini retseptoriteks. Nende kahjustuste tõttu ei saa närvid panna lihaseid tavapärasel viisil kokku tõmbuma, mis viib lihasnõrkuse ja liikumisraskuste tekkeni. Vyvgart võib neonataalse Fc-retseptoriga seondumise teel ja autoantikehade taseme alandamise kaudu parandada lihaste kokkutõmbumisvõimet ning vähendada haiguse sümptomeid ja nende mõju igapäevasele tegevusele.

2. Mida on vaja teada enne Vyvgarti kasutamist

Vyvgarti ei tohi kasutada

- kui olete alfaefgartigimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vyvgarti kasutamist pidage nõu oma arstiga.

V klassi raskusaste Ameerika *myasthenia gravis*'e hindamissüsteemi alusel

Teie arst ei pruugi teile seda ravimit välja kirjutada, kui teil on hingamisaparaat generaliseerunud *myasthenia gravis*'e lihasnõrkuse tõttu (müasteeniline kriis).

Infektsioonid

Ravi Vyvgartiga võib vähendada teie loomulikku vastupanuvõimet infektsioonidele. Seetõttu, kui teil esineb infektsioone, teavitage oma arsti enne ravi alustamist Vyvgartiga.

Süstereaktsioonid ja allergilised reaktsioonid

Vyvgart sisaldab valku, mis võib mõnel inimesel põhjustada reaktsioone, nagu lööve ja kihelus. Vyvgart võib põhjustada anafülaktilist reaktsiooni (tõsine allergiline reaktsioon). Kui teil tekivad süstimise ajal või pärast seda allergilised reaktsioonid, nagu näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus, minestustunne või nahalööve, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Immuniseerimine (vaktsineerimine)

Informeerige oma arsti, kui teid on viimase 4 nädala jooksul vaktsineeritud või kui plaanite lähiajal vaktsineerida.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele, sest Vyvgarti ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide raviks ei ole vaja rakendada erilisi ettevaatusabinõusid.

Muud ravimid ja Vyvgart

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vyvgart ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Vyvgart sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) süstla kohta, mis on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Vyvgart sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 2,1 mg polüsorbaati 80 igas süstlis, mis vastab kontsentratsioonile 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vyvgarti kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millist Vyvgarti annust te saate ja kui sageli

Soovitav annus on 1000 mg ja seda manustatakse tsüklitena, üks süste nädalas 4 nädala jooksul. Teie arst otsustab, millal on vaja täiendavaid ravitsükleid.

Kui te juba saate Vyvgartiga intravenooset ravi ja soovite muuta selle Vyvgarti subkutaanseks raviks, peate järgmise ravitsükli alguses saama intravenoosse infusiooni asemel subkutaanse süsti.

Vyvgarti süstimine

Vyvgarti manustatakse naha alla süstimise teel (*subkutaanselt*). Teie ja teie arst peaksite otsustama, kas pärast piisavat väljaõpet võite teie või teie hooldaja Vyvgarti süstida. Esimene enesesüstimine peab toimuma teie tervishoiutöötaja juuresolekul. Pidage meeles, et te ei tohi ise Vyvgarti süstida enne, kui olete saanud tervishoiutöötajalt vastava väljaõppe.

Kui te süstite Vyvgarti või teeb seda teie hooldaja, peate teie või peab teie hooldaja hoolikalt lugema ja järgima manustamisjuhiseid, mis on esitatud selle brošüüri lõpus (vt „**Olulised kasutusjuhised**“). Kui teil on enesesüstimisega seoses mis tahes küsimusi, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Kui te kasutate Vyvgarti rohkem, kui ette nähtud

Kuna Vyvgarti pakutakse ühekordselt kasutatavas süstlis, on ebatõenäoline, et saate seda liiga palju. Kuid kui te olete mures, siis pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate võtta annuse või Vyvgarti manustamise vastuvõtutaja

Jälgige oma järgmise annuse võtmise aega. Oluline on kasutada Vyvgarti täpselt nii, nagu arst on teile määranud.

- Kui te unustate võtta annuse kolme päeva jooksul ajast, mil oleksite pidanud selle võtma, võtke oma annus niipea, kui see teile meelde tuleb, ja seejärel järgige oma esialgset annustamisskeemi.
- Kui hilinete annuse võtmisega enam kui kolm päeva, küsige oma arstilt, millal järgmine annus võtta.
- Kui te unustate vastuvõtule minna, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Vyvgarti kasutamise

Vyvgartiga ravimise katkestamine või lõpetamine võib põhjustada generaliseerunud *myasthenia gravis*'e sümptomite taasteket. Enne ravi lõpetamist Vyvgartiga pidage nõu oma arstiga. Teie arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arst soovib teid samuti hoolikalt jälgida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ning selgitab teile enne ravi alustamist Vyvgartiga kaasnevaid riske ja kasu.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui märkate:

süstimise ajal või pärast seda tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaktiline reaktsioon) nähtusid, nagu näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus, minestustunne või nahalööve.

Kui te ei ole kindel, millised alltoodud kõrvaltoimed on, paluge oma arstil neid selgitada.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- nina ja kurgu (ülemiste hingamisteede) infektsioonid
- reaktsioonid kohas, kuhu süst tehti, mis hõlmavad punetust, sügelust, valu. Need süstekoha reaktsioonid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja ilmnevad üldiselt ühe päeva jooksul pärast süstimist.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- valu või põletustunne urineerimise ajal, mis võib olla kuseteede infektsiooni tunnus
- kopsusiseste hingamisteede põletik (bronhiit)
- lihasvalu (müalgia)
- iiveldus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid süstimise ajal või pärast seda:
 - näo-, huulte, kõri- või keeleturse, mis muudab neelamise või hingamise raskeks, hingeldus
 - kahvatu nahk, nõrk ja kiire pulss või minestustunne
 - äkiline lööve, sügelus või nõgestõbi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vyvgarti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Võite avamata süstlit säilitada ka originaalpakendis toatemperatuuril kuni 30 °C kuni 1 kuu pärast külmkapist väljavõtmist. Visake see ära, kui seda ei ole kasutatud 1 kuu jooksul või enne aegumiskuupäeva, olenevalt sellest, kumb saabub varem.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vyvgart sisaldab

- Toimeaine on alfaefgartigimood. Iga süstel sisaldab 1000 mg alfaefgartigimoodi 5,0 ml-s. Üks ml sisaldab 200 mg alfaefgartigimoodi.
- Teised koostisosad on: rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), L-arginiinvesinikkloriid, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 80 (E433), naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi. Vt lõiku 2, „Vyvgart sisaldab naatriumi“.

Kuidas Vyvgart välja näeb ja pakendi sisu

Vyvgart on kasutusvalmis kollakas selge kuni veidi hägune lahus, mis on mõeldud subkutaanseks süstimiseks süstlis.

Müügiloo hoidja ja tootja

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien/Eesti

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0) 93969394/+32 (0) 800 54477
medinfobe@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: 0800 46 273
medinfobg@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfoLU@argenx.com

Česká republika

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

Magyarország

argenx BV
Tel.: (80) 088 578
medinfoHU@argenx.com

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfoNL@argenx.com

Ελλάδα

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

Norge

argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfoNO@argenx.com

España

argenx Spain S.L.
Tel: 900 876 188
medinfoES@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoAT@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0) 188898992
medinfoFR@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: 800 005 155
medinfoPL@argenx.com

Hrvatska

argenx BV
Tel: 0800 806 524
medinfoHR@argenx.com

Portugal

argenx Spain S.L. Sucursal Em Portugal
Tel: 800 180 844
medinfoPT@argenx.com

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

argenx Italia s.r.l
Tel: 800729052
medinfoit@argenx.com

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

România

argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinfofo@argenx.com

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

argenx BV
Tel: 0800 002 646
medinfosk@argenx.com

Suomi/Finland

argenx BV
Puh/Tel: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

Sverige

argenx BV
Tel: 020-12 74 56
medinfose@argenx.com

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Olulised kasutusjuhised

Vyvgart 1000 mg süstelahus süstlis
alfaefgartigimood
Subkutaanne kasutamine

Bioloogiliste ravimipreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimetus ja partii number selgelt üles märkida.

Enne Vyvgarti süstimist lugege kindlasti kasutusjuhend läbi ja tehke see endale selgeks.

Kui teie või teie hooldaja on valmis Vyvgarti manustama, saate tervishoiutöötajalt väljaõppe, kuidas Vyvgarti süstida. Enne ravimi esmakordset kasutamist peab tervishoiutöötaja teile või teie hooldajale näitama, kuidas Vyvgarti õigesti ette valmistada ja süstida. Vajalik on nõuetekohase enesesüstimise demonstreerimine tervishoiutöötaja järelevalve all. On oluline, et te ei püüaks ravimit süstida enne, kui olete saanud vastava väljaõppe ja teie või teie hooldaja olete kindel, et mõistate, kuidas Vyvgarti kasutada. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

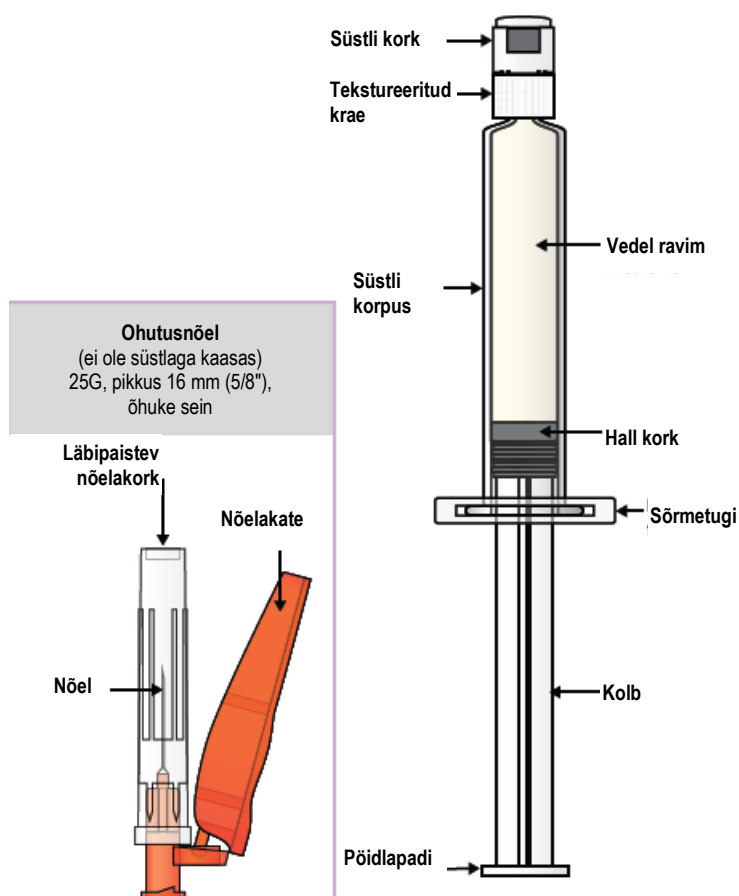
Oluline teave, mida peate teadma enne Vyvgarti subkutaanset süstimist

- **Ainult subkutaanseks kasutamiseks.**
- Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks ja seda ei tohi uuesti kasutada.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on olnud toatemperatuuril kauem kui 1 kuu.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on möranenud, katki, kahjustatud või kui kork puudub. Teatage kahjustatud süstlitest ja tagastage need apteeki.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui ravim on värvi muutnud või sisaldab osakesi. Ravim peab olema selge kuni helekollane. Veidi hägusust on normaalne.
- **Ärge** süstlit loksutage.

Vyvgarti süstli säilitamine

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- **Mitte lasta** külmuda.
- Võite avamata süstlit säilitada ka originaalpakendis toatemperatuuril kuni 30 °C kuni 1 kuu pärast külmkapist väljavõtmist. Visake see ära, kui seda ei ole kasutatud 1 kuu jooksul või enne aegumiskuupäeva, olenevalt sellest, kumb saabub varem.
- Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.
- Hoida seda ravimipreparaati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Süstli osad



Tarvikute kogumine ja kontrollimine

1. Karbi välja võtmine külmkapist

1.1 Võtke süstli karp külmkapist välja

1.2 Võtke 1 süstel karbist välja ja pange järelejäänud süstlid tagasi külmkappi hilisemaks kasutamiseks.

1.3 Eemaldage süstel aluselt.

2. Süstli kontrollimine enne kasutamist

2.1 Kontrollige süstlil olevat kõlblikkusaega.

Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas.

Ärge kasutage süstlit, kui see on mõranenud, katki, kahjustatud või kui kork on puudu.

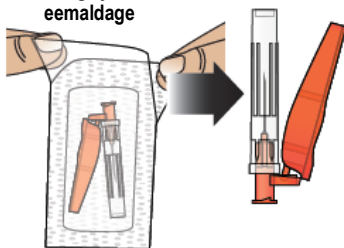
2.2 Kontrollige süstli ja süstli korgi seisukorda.

Kõlblik kuni: KK/AAAA



2.3 Kontrollige süstlis oleva ravimi välimust. Ravim peab olema selge kuni helekollane. Kerge hägusus on normaalne. Ärge kasutage süstlit, kui ravim on värvi muutnud või sisaldab osakesi.	
---	--

Ettevalmistus süstimiseks

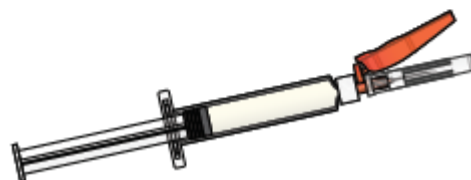
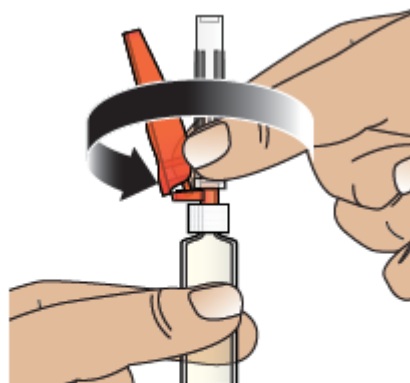
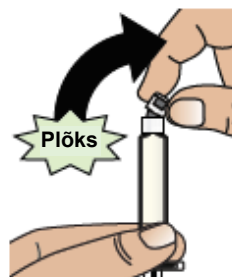
3. Süstli soojenemine toatemperatuurini Asetage süstel puhtale tasasele pinnale ja laske sellel vähemalt 30 minutit seista, et see soojeneks toatemperatuurini. Ärge püüdke süstlit muul viisil soojendada. Ärge kasutage süstlit, kui see on olnud toatemperatuuril kauem kui 1 kuu.	
4. Tarvikute kogumine ja käte pesemine 4.1 Koguge kokku järgmised tarvikud, mis ei ole süstliga kaasas 4.2 Peske käsi seebi ja veega.	• Ohutusnõel  • Alkoholi immutatud tampoon  • Teravate esemete mahuti  • Steriilne marli ja/või plaaster (vajadust mööda) 
5. Eemaldage süstli kork ja kinnitage nõel 5.1 Avage ettevaatlikult nõela pakend, eemaldage nõel. Visake pakend olmejäätmete hulka 5.2 Eemaldamiseks painutage süstli korki ühele küljele ja eemaldage see süstlilt.	Avage ja eemaldage 

Visake süstlikork olmejäätmete hulka ning asetage süstel puhtale ja tasasele pinnale.

Ärge puudutage süstli otsa pärast korki eemaldamist.

5.3 Hoidke süstlit ühes käes ja kinnitage nõel süstli külge, keerates seda (päripäeva/paremale), kuni tunnete takistust.

Nõel on kinnitatud süstli külge.



6. Süstekoha valimine ja puhastamine kõhupiirkonnas

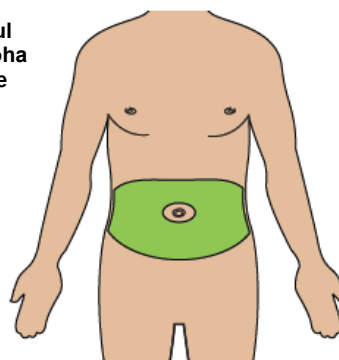
6.1 Valige kõhupiirkonnal süstekoht, mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel. Vahetage süstekohta igal süstimisel.

Ärge süstige nahapiirkonda, mis on ärritunud, punetav, verevalumitega, põletikuline või armistunud. **Ärge** süstige veeni. Süstel on mõeldud ainult (naha alla) süstimiseks.

6.2 Puhastage valitud süstekoht alkoholiga niisutatud tampooniga ja laske sellel õhu käes kuivada.

Ärge puhuge süstekohtale ega puudutage seda pärast puhastamist.

Alakõhul
süstekoha
valimine



Vyvgarti süstimine

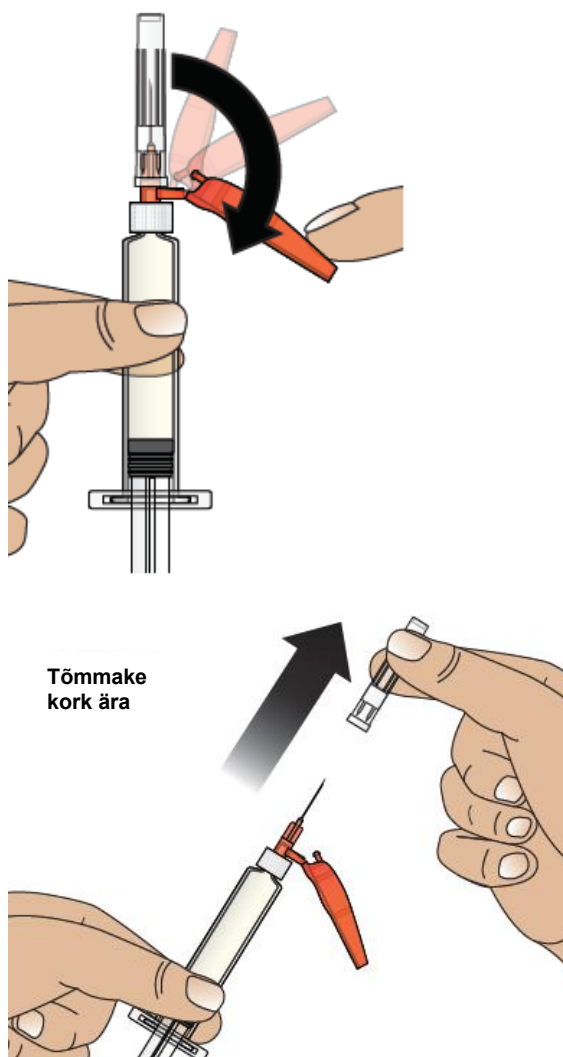
7. Nõelakatte tagasitõmbamine ja nõelakorgi eemaldamine

7.1 Tõmmake nõelakatte tagasi.

Märkus. Pärast süstimist kasutatakse nõelakatet nõela katmiseks ja nõelatorkevigastuste eest kaitsmiseks

7.2 Hoidke süstlit korpusest ja eemaldage läbipaistev nõelakork selle nõelalt ära tõmbamise teel. Visake nõelakork olmejäätmete hulka.

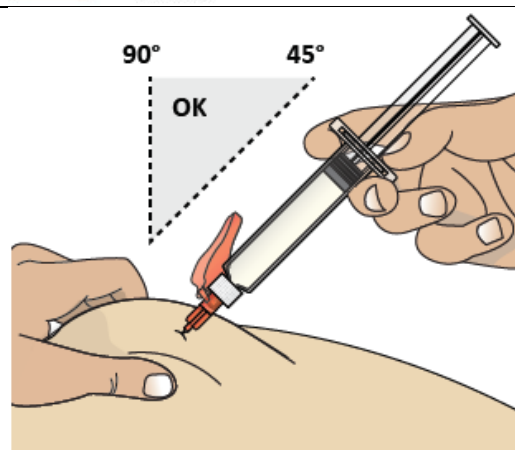
Ärge pange nõelakorki nõelale tagasi.



8. Süstimine

8.1 Pigistage puhastatud süstekohal nahk sõrmede vahele. Sisestage nõel 45...90-kraadise nurga all pigistatava naha sisse. Seejärel vabastage pigistatud nahk.

Ärge pigistage nahka liiga tugevalt, kuna see võib põhjustada verevalumeid.

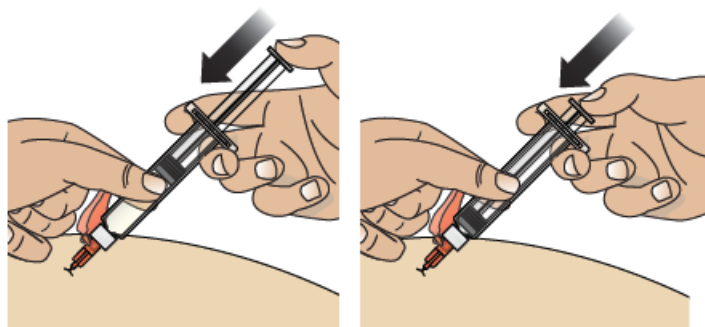


8.2 Suruge kolb ravimi süstimiseks aeglaselt lõpuni alla, kuni see peatub. Kogu ravimi süstimiseks kulub umbes 20...30 sekundit. Alla vajutades tunnete takistust. Ebamugavustunde korral süstige aeglasemalt.

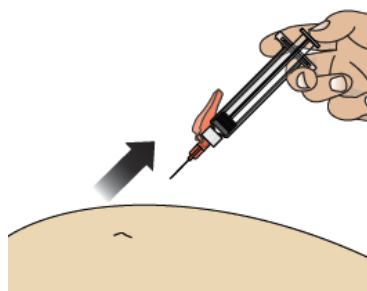
Te võite süstimise ajal pausi teha või haaret kohendada.

Ärge püüdke kolbi kiiresti alla suruda, kuna see muudab kolvi vajutamise raskemaks.

8.3 Pärast kogu vedela ravimi süstimist eemaldage nõel nahast selle otse välja tõmbamise teel ilma nurka muutmata.



Süstige aeglaselt ja ühtlaselt umbes 20–30 sekundi jooksul



Kasutatud süstli kõrvaldamine

9 Nõela katmine ja kasutatud süstla äraviskamine

9.1 Lükake nõelakate ettevaatlikult üle nõela, kuni see klõpsab paika ja katab nõela. See aitab vältida süstlitõrkevigastusi.

Ärge pange nõelakorki tagasi, kasutage nõela katmiseks ainult nõelakatet.

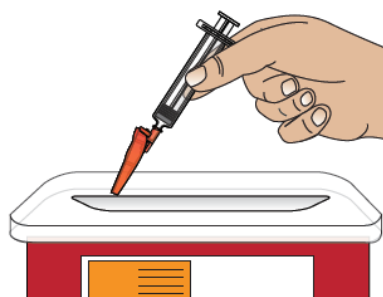
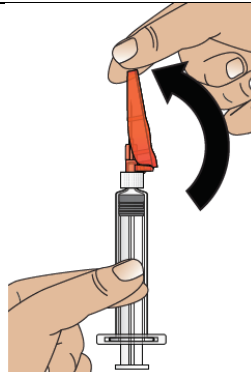
9.2 Visake kasutatud süstel koos nõelaga kohe pärast kasutamist teravate esemete mahutisse.

Ärge visake (kõrvaldage) lahtiseid nõelu ja süstlaid olmejäätmete hulka.

Kui teil **ei ole** teravate esemete mahutit, võite kasutada olmejäätmete mahutit, kui see on

- valmistatud vastupidavast plastist;
- seda saab sulgeda tihedalt asetseva torkekindla kaanega, ilma et teravad esemed välja kukuksid;
- püstine ja stabiilne;
- lekkekindel;
- nõuetekohaselt märgistatud hoiatusega, et mahutis on ohtlikke jäätmeid.

Kõrvaldage täitunud mahuti arsti, õe või apteekri juhiste järgi.



10. Süstekoha töötlemine

Kui süstekohas on väike kogus verd või vedelikku, vajutage sellele marli, kuni verejooks peatub.

Vajaduse korral võite kasutada plaastrit.



IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet alfaefgartigimoodi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse kliinilistest uuringutest saadud andmeid ja spontaanseid teateid iivelduse kohta, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist seost, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost alfaefgartigimoodi ja iivelduse vahel vähemalt mõistlikuks võimaluseks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et alfaefgartigimoodi sisaldavate ravimite tooteteavet tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Alfaefgartigimoodi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et alfaefgartigimoodi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.